




## 行政院環境保護署

### 110年度土壤及地下水污染整治基金補助研究與模場試驗專案

# 提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中 藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險 為例

期末報告（定稿）

主辦單位：  行政院環境保護署  
專案執行單位： 國立臺灣大學／生物環境系統工程學系  
專案主持人： 廖秀娟 特聘教授  
專案執行期間： 110 年 03 月 19 日起至  
111 年 02 月 28 日止

中 華 民 國 111 年 03 月 印製



# 行政院環境保護署「土壤及地下水污染整治基金補助研究與模場試驗專案」

☐申請計畫書

☐期中報告

☐修正計畫書

☒期末報告

## 審查意見回復對照表

計畫年度	110 年度	計畫類型	<input checked="" type="checkbox"/> 研究型 <input type="checkbox"/> 模場型
計畫類別	<input type="checkbox"/> 整治 <input type="checkbox"/> 調查 <input checked="" type="checkbox"/> 其它	主持人：廖秀娟 NO：C4	
計畫名稱	提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例		
委員審查意見		計畫單位回覆	
委員一			
1. 為了研究數據的專一性，本研究以地下水為基底的水配置，參考大部分臺灣地下水的主要組成配置人造地下水，建議改在實驗方法步驟中將地下水的配置成份作呈現，同時注意真實地下水的 ORP 會不同與人工水樣，ORP 是否會影響到微生物的生長或繁殖，建議由文獻回顧之。		謝謝委員意見。人造地下水配製已更動於 (四) 研究方法與過程。本研究主要考量 EE2 及 SMX 在兩種模擬地下水所造成的潛在生態風險，未考量 ORP 對其毒性效應的影響。雖然 ORP 可能影響微生物族群 (DeAngelis et al., 2010)，但 ORP 對地下水中 PPCPs 如 EE2 及 SMX 毒性之影響相關研究較為匱乏，未來探討地下水 PPCPs 潛在生態風險時，亦可將 ORP 等水質條件納入考量。	
2. 本研究探討了很多不同濃度 EE2 及 SMX 對微生物 <i>C. elegans</i> 的生長或繁殖毒性之影響，雖然地下水出現高濃度的機會不高，但既然探討幾千倍的濃度差距，濃度對毒性的影響建議要有所說明。		謝謝委員意見。臺灣地下水曾檢測出 $\mu\text{g/L}$ 等級之 EE2 及 SMX (Lin et al., 2015)，以此環境濃度為本研究選用之最低劑量。且劑量反應評估 (Dose Response Assessment) 中，須測試高濃度之毒性效應。此外，毒理學上一般認為物質的濃度與其毒性成正相關，本研究發現 EE2 及 SMX 所造成的生殖毒性符合以上濃度-毒性反應之敘述，相關敘述已於 (五) 結果與討論章節 5.2 與 5.4 說明。	
3. EE2 及 SMX 為公認比較疏水性的物質，原則上大部分會停留在土壤上面，只有少部分會流到地下水層，因此地下水會出現高濃度		謝謝委員意見。臺灣地下水 EE2 及 SMX 之環境濃度達 $\mu\text{g/L}$ 等級 (Lin et al., 2015)，且根據本研究成果，EE2 及 SMX	



<p>的機會非常低；本研究報告中建議「持續監測地下水中 PPCPs 的種類及濃度，並且依據其毒性數據，建立關注物質的優先次序」，此部分宜先考量各類 PPCPs 的親疏水性，原則上較親水性的 PPCPs 比較有機會流入地下水層。</p>	<p>之 <math>RQ &gt; 1</math>，顯示 EE2 及 SMX 具潛在生態風險。此外，PPCPs 親疏水性 (<math>K_{ow}</math>) 除了影響環境流布特性，也影響其生物累積性，因此確實應同時考量 PPCPs 之 <math>K_{ow}</math>，並根據其毒性資料，建立關注物質的優先次序。相關敘述已補充(第 45 頁)。</p>
<p><b>委員二</b></p>	
<p>1. 研究結果對政策 (整治/管理) 之助益，請具體補充。</p>	<p>謝謝委員意見。本研究已建立 PPCPs 之毒性資料與生態風險評估架構，可協助管理地下水資源與永續利用。</p>
<p><b>委員三</b></p>	
<p>1. 圖十一至圖十四皆出現標示錯誤，如圖十一標示為圖十一一，應修正。</p>	<p>謝謝委員意見。圖十一至圖十四標示已修正。</p>
<p>2. 圖十三(A)(B)僅分別出現兩條擬合曲線，但卻顯示五種不同濃度，令人困惑，請再核對數據之正確性。</p>	<p>謝謝委員意見。圖十三為 DEBtox model 擬合結果，根據模式計算，顯示 1 mg/L EE2 與不同濃度 SMX 共暴露時，生長趨勢未明顯與控制組有所差異，因此擬合曲線重疊。</p>
<p>3. 請說明本研究於土壤及地下水污染整治之應用潛力及可能存在之限制。</p>	<p>謝謝委員意見。PPCPs 因持續使用並排放至環境中，可能提高生態環境風險。然而，目前臺灣未針對 PPCPs 制定相關規範，因此，本研究可提供 PPCPs 之毒性資料及生態風險評估架構，協助建立關注物質之優先次序，以應用於土壤及地下水污染整治。本研究存在之限制及其改善方法已於 (六) 結論與建議說明。</p>
<p><b>委員四</b></p>	
<p>1. 本研究報告內容，未見甘特圖。</p>	<p>謝謝委員意見。本研究報告之甘特圖附於期末報告第 20、21 頁。</p>



2. 本研究計畫所提出之 KPI 指標，有一項國外投稿(篇數)期刊論文 1 項，期末達成數未填列，請再確認後修正。	謝謝委員意見。本研究計畫已如期完成，預計於半年內投稿國外期刊論文，符合計畫之規定。
<b>委員五</b>	
1. 本研究「提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例」已完成：個別暴露與共暴露 EE2 及 SMX 生長與繁殖毒性試驗，並已完成個別暴露與共暴露雌激素藥物 ethinylestradiol (EE2) 及抗生素 sulfamethoxazole (SMX) 之 DEBtox model 分析及計算環境風險等研發項目，相關研究方法、流程與成果並已詳列於期末報告。	謝謝委員意見。
2. 本計畫工作項目內容、進度及成果符合原訂目標及預期。	謝謝委員意見。
3. 本研究以嘉義地區及新竹地區的地下水成分為實驗之參考/依據，其所建立之方法與成果符合本土化條件與原則，可作為主管機關未來制定相關法規與指引之參考依據。	謝謝委員意見。
4. 本研究期末報告所提出之 4 點建議事項(詳期末報告 page.57)，建議主管機關予以重視，並納入後續研究、探討之規劃考量。	謝謝委員意見。

### 參考資料

- DeAngelis, K.M., Silver, W.L., Thompson, A.W., and Firestone, M.K. (2010). Microbial communities acclimate to recurring changes in soil redox potential status. *Environ Microbiol* 12, 3137-3149.
- Lin, Y.C., Lai, W.W.P., Tung, H.H., and Lin, A.Y.C. (2015). Occurrence of pharmaceuticals, hormones, and perfluorinated compounds in groundwater in Taiwan. *Environ Monit Assess* 187, 256.



## 專案基本資料表

### 一、專案基本資料表

申請編號：

(由本署填寫)

<b>專案性質</b>		<input checked="" type="checkbox"/> 實驗性質 <input type="checkbox"/> 非實驗性質		<b>專案技術編碼</b>		LAB-R-O-N1-B	
<b>專案類別(單選)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> 研究型 <input type="checkbox"/> 模場型		<b>研究主題</b>		<input type="checkbox"/> 整治 <input type="checkbox"/> 調查 <input checked="" type="checkbox"/> 其他	
<b>申請機構系所</b>		國立臺灣大學／生物環境系統工程學系					
<b>機構地址</b>		台北市大安區羅斯福路四段1號					
<b>專案主持人</b>		廖秀娟		<b>職等／職稱</b>		特聘教授	
<b>協同主持人</b>		無		<b>職等／職稱</b>			
<b>專案 名稱</b>	<b>中文</b>	提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例					
	<b>英文</b>	Improving sustainable management of groundwater in Taiwan: potential environmental risks of pharmaceuticals and personal care products in groundwater					
	<b>關鍵字</b>	藥物和個人保健用品、環境風險、地下水、永續管理					
<b>執行期程</b>		自民國 110 年 03 月 19 日起 至民國 111 年 02 月 28 日止					
<b>專案主持人</b>		姓名：廖秀娟		E-mail：vivianliao@ntu.edu.tw		專線：02-33665239 手機：	
<b>專/兼任人員</b>		姓名：郭于瑄		E-mail：r09622007@ntu.edu.tw		專線：02-33663440 手機：	
<b>經費 分析 總表</b>  (僅模場試驗專案需填寫兩年度金額)	<b>專 案 預 估 總 經 費</b>		<b>第一年 申請金額</b>		<b>編列說明</b>		
	1.	人事費用		258,500		(1~5項相加之50%為限)	
	2.	貴重儀器使用含維護費		0		(與計畫實驗相關)	
	3.	消耗性器材與主要費用		440,500		(與計畫主體相關)	
	4.	其它研究相關費用		0		(含差旅與租賃費用)	
	5.	雜項費用		12,000		(1~6項相加之5%為限)	
	6.	行政管理費		79,000		(1~5項相加之10%為限) 編列經費說明如附件	
	7.	自籌款		0		(申請單位自行籌備款項)	
		申請補助金額(1~6項)				總金額：790,000	
		計畫總金額(1~7項)				總金額：790,000	

(請蓋上申請單位大小章)

專案主持人：\_\_\_\_\_ (簽名及蓋章) 日期：\_\_\_\_\_





行政院環境保護署土壤及地下水污染整治基金管理會  
土壤及地下水污染整治基金補助研究與模場試驗專案  
**110年度專案成果績效自評表**

一、專案基本資料

填表日期：111 年 03 月 05 日

專案性質	<input checked="" type="checkbox"/> 實驗性質 <input type="checkbox"/> 非實驗性質	專案類別	<input checked="" type="checkbox"/> 研究型 <input type="checkbox"/> 模場型
研究主題	<input type="checkbox"/> 整治 <input type="checkbox"/> 調查 <input checked="" type="checkbox"/> 其他		
申請機構系所	臺灣大學/生物環境系統工程學系		
專案名稱	提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例		
專案執行期程	<input type="checkbox"/> 申請階段 <input type="checkbox"/> 期中 <input checked="" type="checkbox"/> 期末		

二、成果績效自評

(一) 學術面

項目 \ 目標達成程度			申請 預估數	期中 達成數	期末 達成數	結案後半年 達成率	備註 (說明未達成原因或學術產出)
A 學術 產 出 及 活 動	1.國內投稿 (篇數)	(1)論文	0				
		(2)研討會論文	0				
	2.國外投稿 (篇數)	(1)期刊論文	1	0	0		
		(2)研討會論文	0				
	3.報告 (篇數)	(1)技術報告	0				
		(2)研究報告	1	1	1		
	4.專著 (本數)		0				
	5.辦理學術 會議(場數)	(1)研討/說明會	0				
		(2)成果發表會	0				
		(3)論壇	0				
6.研發改良 技術(項數)	(1)已開發技術	0					
	(2)技術平台	0					
B 人 才 培 育	7.研發人員 (人數)	(1)碩士	1	1	1		
		(2)博士	0				
	8.研究團隊 (個數)	(1)跨領域團隊	0				
		(2)跨機構團隊	0				
		(3)形成研究中心	0				
		(4)形成實驗室	0				





目標達成程度		申請 預估數	期中 達成數	期末 達成數	結案後半年 達成率	備註 (說明未達成 原因或專利、 技術轉移相關 詳細資料)
項目						
9.其他指標 (請自行命名)	(請自填)	0				

## (二) 產業面

目標達成程度		申請 預估數	期中 達成數	期末 達成數	結案後半年 達成率	備註 (說明未達成 原因或專利、 技術轉移相關 詳細資料)
項目						
A 智慧 財產 權	1.專利 (件數)	已核准	發明	0		
		申請中	新型/設計	0		
			合計	0		
			發明	0		
			新型/設計	0		
			合計	0		
B 研 發 技 術 轉 移	2.先期技術 成果移轉	件數	0			
		授權金(仟元)	0			
		衍生利益金(仟元)	0			
	3.技術移轉 (專利)	件數	0			
		授權金(仟元)	0			
		衍生利益金(仟元)	0			
	4.技術移轉 (應用技術)	件數	0			
		授權金(仟元)	0			
		衍生利益金(仟元)	0			
	5.可移轉 產業技術	(1)技術(件數)	0			
		(2)品種/系(件數)	0			
C 產 學 研	6.促成合作 研究	件數	0			
		金額(仟元)	0			
	7.促成投資	件數	0			





目標達成程度			申請 預估數	期中 達成數	期末 達成數	結案後半年 達成率	備註 (說明未達成 原因或專利、 技術轉移相關 詳細資料)
項目							
合 作		投資金額 (仟元)	0				
	8.促成取得 業界科專	件數	0				
		業界投資金額 (仟元)	0				
9.其他指標 (請自行命名)		(請自填)	0				

### (三) 政策面

目標達成程度			申請預 估數	期中 達成數	期末 達成數	結案後半年 達成率	備註 (說明未達成 原因或 其他詳細資 料)
項目							
A 服 務 便 民	1.技術服務	次數	0				
		收入(仟元)	0				
	2.諮詢服務	次數	0				
		收入(仟元)	0				
B 支 援 合 作	3.協助政府制定 (件數)	(1)政策	0				
		(2)法規	0				
		(3)規範	0				
		(4)標準	0				
D 社 會 效 益	4.獲得認證(件數)		0				
	5.獲得獎項(件數)		0				
	6.提升能源效率(%)		0				
	7.節能減碳效率(%)		0				
8.其他指標 (請自行命名)		(請自填)	0				



三、請依學術成就、技術創新、經濟效益、社會影響等方面，評估研究成果對現況或本署之學術或應用價值。（簡述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性，500字為限）

新興污染物因持續大量使用排放到環境中而加劇生態族群風險，針對 PPCPs 訂定管制標準已是國際間的趨勢，然而臺灣對於 PPCPs 並沒有相關管制規範。因此藉由本研究可提供目前國內環境中常見 PPCPs 對生態影響之科學依據，為往後的風險評估奠定基礎。此外，PPCPs 通常共存於環境中，對於不同種類 PPCPs 的生物或化學交互作用的生態風險影響仍須釐清。且本研究方法可應用於其它地下水污染物的潛在環境風險評估。研究之成果亦可提供環保署作為是否加強監測與管理國內地下水環境中 PPCPs 之參考依據，以提升國內地下水質永續管理。

在學術成就方面，本計畫成果預計將可投稿一篇國外期刊及一篇研究報告，並培育一名碩士。本研究計畫以生態系統具代表性生物 *C. elegans* 暴露 EE2 及 SMX 為例，研究方法可以應用於其他 PPCPs，並進一步以 DEBtox model 擬合相關參數，助於生態風險的實務應用，期許國內 PPCPs 生態風險系統能夠更加完善，為主管機關科學之依據，提升國內地下水永續管理。



## 研究成果(期末)摘要

藥物與個人衛生保健用品 (pharmaceuticals and personal care products, PPCPs) 因其廣泛使用及環境流布，被視為新興污染物質之一，且可能隨廢水排放進而污染環境水體。臺灣目前許多水體曾被檢測出多種 PPCPs 之存在，而地下水中亦被檢測出 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ) 等級的 PPCPs 污染物。由於地下水為臺灣重要用水來源之一，地下水潛在污染問題影響層面廣泛，因此需要針對地下水永續利用及管理地下水資源制定具體規範或策略。然而，因 PPCPs 環境污染具複雜性及多樣性，目前仍缺乏充足的科學依據協助判定監測與管理環境中 PPCPs 的潛在風險極危害，尤其針對慢性及多種 PPCPs 共暴露之毒性評估。因此，為達成地下水資源之永續利用，本研究計畫針對臺灣地下水中污染較為嚴重之兩種不同 PPCPs—雌激素藥物 ethinylestradiol (EE2) 及抗生素 sulfamethoxazole (SMX)，利用環境生物秀麗隱桿線蟲 (*Caenorhabditis elegans*) 評估其對生長與繁殖之影響，期建立慢性及共暴露實驗方法及毒性資料。期望本計畫所建立之成果，可作為未來制定相關法規與指引之參考依據，並增進現行地下水資源利用與永續管理。

本研究計畫期末報告，參考嘉義地區及新竹地區的地下水成分，配置相應的人工地下水 (AGW)：嘉義地區 (AGW-A) 及新竹地區 (AGW-B)，依計畫內容已完成 *C. elegans* 分別長期暴露 EE2 及 SMX 及兩者共暴露之生長及繁殖毒性試驗，並以 dynamic energy budget 毒理評估模式 (DEBtox model) 進一步評估 EE2 及 SMX 的潛在環境風險。

針對 EE2 的研究結果顯示，於 AGW-A 及 AGW-B 中暴露 4 天後，EE2 皆顯著抑制 *C. elegans* 生長，最低有害濃度 (LOAEL) 均為 10 mg/L。此外，*C. elegans* 於兩種 AGW 暴露 EE2 均顯著造成繁殖毒性，毒性效應符合劑量—反應關係。進一步利用 DEBtox model 評估 EE2 之潛在環境風險，結果顯示於 AGW-A 及 AGW-B 中，*C. elegans* 暴露 EE2 之毒性作用機制皆為增加生長及繁殖成本。另外，針對 SMX 的研究結果顯示，*C. elegans* 暴露於 SMX 於 AGW-A 及 AGW-B 中均未顯著抑制生長。在繁殖試驗中，*C. elegans* 於 AGW-A 暴露 0.001 mg/L SMX 即顯著造成繁殖毒性，於 AGW-B 暴露 SMX 則在 1000 mg/L 才顯著抑制繁殖。另由 DEBtox model 得知，SMX 於 AGW-A 的毒物作用機制為增加繁殖成本，於 AGW-B 的毒物作用機制則增加生長及繁殖成本。EE2 及 SMX 共暴露時，於兩種 AGW 中，*C. elegans* 共暴露 EE2 及 SMX 時，均會導致生長與繁殖毒性增強，且可能以協同作用造成毒性效應增強。由 DEBtox model 擬合實驗數據發現，於 AGW-A 的毒物作用機制為增加生長及繁殖成本，於 AGW-B 的毒物作用機制則為增加繁殖成本。

綜上所述，*C. elegans* 長期個別暴露 EE2、SMX 或共暴露時，在兩種不同 AGW



均顯示繁殖毒性較為敏感，且 AGW 成分會影響 EE2 及 SMX 之毒性效應。此外，EE2 及 SMX 可能透過干擾 *C. elegans* 之能量分配，導致生長及繁殖毒性。本研究進一步以模式擬合之無效應濃度 (NEC) 計算風險商數 (RQ) 以探討 EE2 及 SMX 的個別環境風險，結果顯示不同地下水環境中之 EE2 及 SMX 均會造成高環境風險。此外，於不同地下水環境中，EE2 及 SMX 共同存在時，會導致協同作用的高環境風險，且可能透過相似毒物作用途徑干擾能量分配，造成個體及族群之生態環境風險。

本計畫期末報告進度符合預期執行內容，期望本研究計畫成果，未來有助於推動以能量分配概念評估 PPCPs 之環境風險評估，以期未來可協助管理地下水資源與永續利用。



## Abstract

Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) are regarded as emerging contaminants due to their large usage, environmental release, and possible water pollution through wastewater discharge. In Taiwan, the concentrations of PPCPs in several water bodies including groundwater have been detected in a range of ppb ( $\mu\text{g/L}$ ) level. Considering groundwater is one of the major water resources in Taiwan, the potential environmental pollution in groundwater is a crucial factor for sustainable management of groundwater. However, because of the complexity and diversity, PPCPs pollution still lacks sufficiently scientific evidence for an appropriate environmental risk management, especially for long-term and co-exposure toxic effects of PPCPs. Herein, this research project aims to investigate two PPCPs, pharmaceutical estrogen ethinylestradiol (EE2) and antibiotic sulfamethoxazole (SMX), that were found to be relatively high in Taiwan's groundwater. The long-term and co-exposure toxicity of these two PPCPs would be assessed by using the environmental organism *Caenorhabditis elegans*. Results from this project could provide scientific information for future PPCPs regulation in groundwater which could improve sustainable management of groundwater resources in Taiwan.

In this final report, we constructed artificial groundwater (AGW) based on the reported data in Chiayi (AGW-A) and Hsinchu (AGW-B). We have respectively evaluated the long-term toxicity of EE2 and SMX on growth and reproduction of *C. elegans*, as well as the co-exposure of EE2 and SMX. In addition, the potential environmental risk in artificial groundwaters (AGW-A and AGW-B) was assessed using dynamic energy budget (DEBtox) model.

For EE2, the results showed that EE2 significantly impaired growth of *C. elegans* in both AGW-A and AGW-B, and the lowest observed adverse effect level (LOAEL) for growth inhibition in AGW-A and AGW-B was both 10 mg/L at day 4. In addition, exposure to EE2 dose-dependently inhibited the reproduction of *C. elegans* in both AGWs. Moreover, DEBtox modeling suggested that the mode of action of EE2 was an increased cost of growth and reproduction in both AGWs. For SMX, the results showed that exposure to SMX did not significantly affect growth of *C. elegans* in both AGWs. In contrast, SMX significantly inhibited reproduction of *C. elegans* in AGW-A at 0.001 mg/L. The reproductive toxicity of SMX in AGW-B was observed at 1000 mg/L. Furthermore, DEBtox modeling suggested that the mode of action in AGW-A was an increased cost of reproduction, and that in AGW-B was an increased cost of growth and



reproduction. For combined toxicity, *C. elegans* co-exposure to EE2 and SMX resulted in an increased toxicity on growth and reproduction in both AGWs and both toxicants might have synergistic effects. Moreover, DEBtox modeling suggested that the mode of action in AGW-A was an increased cost of growth and reproduction, and that in AGW-B was an increased cost of reproduction.

Taken together, the results from this study showed that reproduction was a more sensitive endpoint for long-term toxicity of EE2 or SMX in both AGWs, and the constituents of AGW might influence the toxicity of EE2 and SMX. In addition, both EE2 and SMX adversely affected growth and reproduction associated with energy allocation in *C. elegans*. Moreover, we assessed environment risks of EE2 and SMX as indicated by risk quotient (RQ) values based on model derived no effect concentration (NEC). The result showed that EE2 or SMX posed high risk in different groundwaters. In addition, co-exposure of EE2 and SMX even pose high risk with synergistic effect. This suggests that the combined toxicity of EE2 and SMX adversely affects growth and reproduction via similar pathways of disrupting energy allocation in *C. elegans*, and poses high ecological risk of individuals and population.

In summary, in this final report we have fulfilled the progress as proposed in the grant proposal. We anticipated that results from this research would provide scientific data and make contribution to environment risk of PPCPs from the energy budget point of view, and provide valuable information for management and sustainable utilization of groundwater in Taiwan.





## 目錄

(一) 研究動機.....	1
(二) 研究目的.....	3
(三) 文獻探討.....	5
3.1 藥物與個人衛生保健用品污染 .....	5
3.1.1 臺灣之藥物與個人衛生保健用品污染 .....	6
3.1.2 藥物與個人衛生保健用品之毒性 .....	6
3.1.3 藥物與個人衛生保健用品之監測與管理 .....	7
3.1.4 藥物與個人衛生保健用品之風險評估 .....	8
3.1.5 秀麗隱桿線蟲 ( <i>C. elegans</i> ) 與環境毒理 .....	9
3.2 研究之重要性 .....	11
3.2.1 國內外相關執行情形 .....	11
3.2.2 研究之可行性 .....	12
3.2.3 研究之新穎性 .....	12
3.2.4 研究之未來性 .....	13
(四) 研究方法與過程.....	15
4.1 實驗流程架構 .....	15
4.2 人造地下水 .....	16
4.3 <i>C. elegans</i> 暴露藥物和個人保健用品 .....	17
4.4 抑菌試驗 .....	17
4.5 <i>C. elegans</i> 生長測定 .....	17
4.6 <i>C. elegans</i> 繁殖試驗 .....	18
4.7 DEBtox model .....	18
(五) 結果與討論.....	23
5.1 長期暴露 EE2對 <i>C. elegans</i> 生長之影響 .....	23
5.2 長期暴露 EE2對 <i>C. elegans</i> 繁殖之影響 .....	26
5.3 長期暴露 SMX 對 <i>C. elegans</i> 生長之影響 .....	29
5.4 長期暴露 SMX 對 <i>C. elegans</i> 繁殖之影響 .....	33
5.6 DEBtox model 評估個別暴露 EE2之潛在地下水環境風險 .....	36
5.7 DEBtox model 評估個別暴露 SMX 之潛在地下水環境風險 .....	38
5.8 長期共暴露 EE2及 SMX 對 <i>C. elegans</i> 生長之影響 .....	44
5.9 長期共暴露 EE2及 SMX 對 <i>C. elegans</i> 繁殖之影響 .....	48
5.10 DEBtox model 評估共暴露之潛在地下水環境風險 .....	52
(六) 結論與建議.....	57





(七) 參考文獻.....	59
(八) 專案成果績效自評表 .....	72
(九) 附錄.....	77
(十) 附件.....	85



## 表次與圖次

表一、人造地下水配方離子成分表。 .....	16
表二、DEBtox model 擬合個別暴露之參數值。 .....	39
表三、DEBtox model 擬合共暴露之參數值。 .....	54
圖一、研究概念示意圖。 .....	3
圖二、秀麗隱桿線蟲生命週期示意圖。 .....	10
圖三、 <i>C. elegans</i> 暴露 EE2 對生長造成之影響。 .....	24
圖四、 <i>C. elegans</i> 暴露 EE2 對繁殖造成之影響。 .....	27
圖五、 <i>C. elegans</i> 暴露 SMX 對生長造成之影響。 .....	31
圖六、 <i>C. elegans</i> 暴露 SMX 對繁殖造成之影響。 .....	34
圖七、DEBtox model 擬合 <i>C. elegans</i> 暴露 EE2 對生長之影響。 .....	40
圖八、DEBtox model 擬合 <i>C. elegans</i> 暴露 EE2 對繁殖之影響。 .....	41
圖九、DEBtox model 擬合 <i>C. elegans</i> 暴露 SMX 對生長之影 響。 .....	42
圖十、DEBtox model 擬合 <i>C. elegans</i> 暴露 SMX 對繁殖之影 響。 .....	43
圖十一、 <i>C. elegans</i> 暴露 EE2 及 SMX 對生長造成之影響。 ....	46
圖十二、 <i>C. elegans</i> 暴露 EE2 及 SMX 對繁殖造成之影響。 ....	50
圖十三、DEBtox model 擬合 <i>C. elegans</i> 共暴露對生長之影響。 .....	55
圖十四、DEBtox model 擬合 <i>C. elegans</i> 共暴露對繁殖之影響。 .....	56





## (一) 研究動機

藥物與個人衛生保健用品 (pharmaceuticals and personal care products, PPCPs) 因其廣泛使用及環境流布，被視為新興污染物質之一，且可能隨廢水排放進而污染環境水體。臺灣目前許多水體亦有檢測出多種 PPCPs 之存在，而地下水中亦檢測出 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ) 等級的 PPCPs 污染物。由於地下水為臺灣重要用水來源之一，地下水潛在污染問題影響層面廣泛，因此需要針對地下水永續利用及管理地下水資源制定具體規範或策略。

然而，因 PPCPs 污染具複雜性及多樣性，目前仍缺乏充足的科學依據協助判定監測與管理環境中的 PPCPs，特別針對慢性及多種 PPCPs 共暴露之毒性評估。因此，為達成地下水資源之永續利用，本研究計畫預計針對臺灣地下水中污染較為嚴重之兩種不同 PPCPs——雌激素藥物 (ethinylestradiol, EE2) 及抗生素 (sulfamethoxazole, SMX)，利用環境生物秀麗隱桿線蟲 (*Caenorhabditis elegans*) 評估其對生長與繁殖之影響，建立慢性及共暴露實驗方法及毒性資料。

本計畫預計先瞭解慢性暴露單一 PPCPs (EE2 或 SMX) 是否影響 *C. elegans* 生長與繁殖，再利用共暴露情境模擬環境中 PPCPs 造成的共暴露風險，並且進一步應用 dynamic energy budget 毒理評估模式 (DEBtox model)，整合毒物動力 (toxicokinetics, TK)、毒物效應 (toxicodynamic, TD) 及能量分配 (allocation of energy) 概念以推估地下水中長期及共暴露之潛在環境風險及可能代謝毒性機制 (metabolic mode of action)，並據以評估地下水中生物個體及族群之潛在風險。期望本計畫所建立之成果可作為未來制定相關法規與指引之參考依據，並增進現行地下水資源利用與永續管理。



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

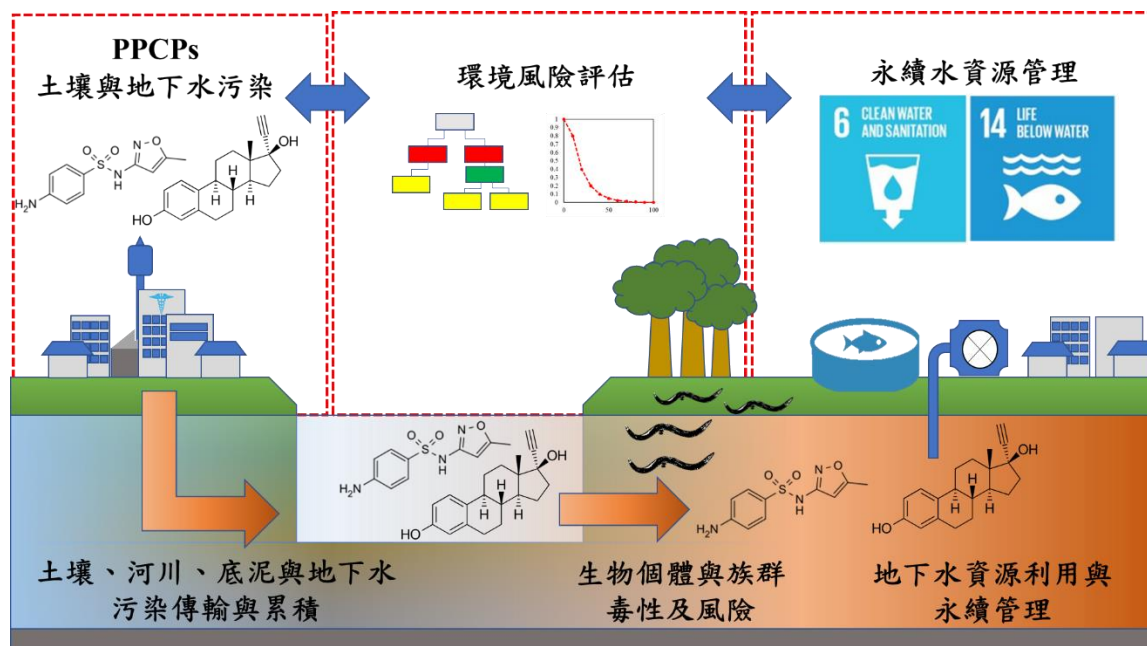


## (二) 研究目的

本研究計畫預計先瞭解長期暴露個別 PPCPs (EE2 或 SMX) 是否影響 *C. elegans* 生長與繁殖，再利用共暴露情境模擬地下水中 PPCPs 造成的共暴露風險，最終以 DEBtox model 推估長期暴露 PPCPs 之潛在環境風險。研究概念示意圖如圖一。

本研究計畫包括以下的目標：

- (1) 瞭解長期暴露 EE2 對 *C. elegans* 生長及繁殖之影響；
- (2) 瞭解長期暴露 SMX 對 *C. elegans* 生長及繁殖之影響；
- (3) 共暴露 EE2 及 SMX 對 *C. elegans* 生長及繁殖之影響；
- (4) 利用 DEBtox model 評估個別及共暴露 EE2 及 SMX 之潛在地下水環境風險。



圖一、研究概念示意圖。



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例





### (三) 文獻探討

#### 3.1 藥物與個人衛生保健用品污染

藥物與個人衛生保健用品 (pharmaceuticals and personal care products, PPCPs) 因被大量製造及使用而容易流布至環境，已被視為新興污染物 (Yang et al., 2017)。PPCPs 主要分為兩大類，第一類為藥物例如抗癲癇藥、止痛藥、抗生素、精神用藥等，而另一類為個人衛生保健用品，包含抗菌劑、合成麝香、驅蟲劑、賀爾蒙等 (Ohoro et al., 2019)。由於 PPCPs 為對人類或動物具有醫療保健功效之產品，因此污染源相當多元廣泛，涵蓋家庭廢水、醫院廢水、畜牧業廢水及工廠排放等 (Xu et al., 2021; Yang et al., 2017)。此外，PPCPs 大多具有生物累積性及持久性，使得 PPCPs 難以被污水處理廠有效處理或在環境中降解，導致 PPCPs 出現在表面水及地下水體，甚至污染土壤及飲用水源 (Ebele et al., 2017; Xu et al., 2021; Yang et al., 2017)。

世界各地的自然水環境中多次檢測出 PPCPs 的存在，如越南湄江曾高頻率 (>70%) 檢測出 caffeine、SMX 及 lincomycin (Ngo et al., 2021)；在巴西某一水庫偵測到多種 PPCPs，其中最高為 methyl 4-hydroxybenzoate 1192 µg/L (Pompei et al., 2019)；而位於中國長江三角洲的淨水廠原水也偵測到24種 PPCPs，其中最高為 enrofloxacin 85.6 ng/L (Jiang et al., 2019)，顯示 PPCPs 污染可擴及多種水體。在人口密集與用水量大的地區，處理後的廢水常被用於灌溉農田使得 PPCPs 進入農糧系統 (Fu et al., 2019)，經作物根部吸收後會累積 PPCPs 在植物體增加人體暴露的風險 (Wu et al., 2015)。又水體中的 PPCPs 會與環境中的有機質產生交互作用並吸附於土壤或底泥 (Pan et al., 2009)，在中國天津曾有農場土壤偵測出高至2683 ng/g (dw) 的動物用抗生素 (Hu et al., 2010)。另有研究指出儘管底泥中的 PPCPs 濃度遠低於在廢水處理中污泥的濃度，其有可能在環境變化時再釋出至水體 (Liu and Wong, 2013)。

隨著分析技術的進步，較難監測的地下水體已可偵測至 ng/L 等級，而在西班牙、中國、瑞典、美國、塞爾維亞等國家皆有多種 PPCPs 檢測率達100% (Sui et al., 2015)。另有許多研究針對 PPCPs 的分布移動進行探討，以德國哈雷為例，cabamazepine、galaxolide、bisphenol A 等 PPCPs 廣泛地存在於此城市的地下水層，利用同位素與化學示蹤劑可發現從河水滲入地下水的污染隨著水體移動仍無法達到100%衰減 (Osenbruck et al., 2007)。另有研究顯示日本東京的地下受壓含水層 (深度 > 500 m) 有44%的特定 PPCPs 檢測率，顯示即使位於較深層的水體仍無法避免 PPCPs 的污染 (Kuroda et al., 2012)。



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

綜上所述，PPCPs 分布範圍廣且移動性高，PPCPs 污染已是不可忽略的重要環境議題，儘管已有許多去除 PPCP 污染的技術但仍有成本高與環境限制等問題 (Xu et al., 2017)，因此環境中的 PPCPs 亟需監測、風險評估及整治。

### 3.1.1 臺灣之藥物與個人衛生保健用品污染

在臺灣，PPCPs 亦被頻繁且大量使用，與國人生活有密不可分之關係，因此臺灣的廢水亦曾測到高濃度的 PPCPs，例如 SMX (1353 ng/L)、caffeine (6823 ng/L)、acetaminophen (2716 ng/L) (Lin et al., 2011)。雖然多數的 PPCPs 經污水處理後，移除率可達九成 (Lin et al., 2011)，但污水處理無法完全移除部分藥物，因此處理後的污水仍可測到超過1000 ng/L 的 ibuprofen (Fang et al., 2012)。即使如此，當污水排放至臺灣鄰近海域後，多數 PPCPs 的濃度低於50 ng/L (Fang et al., 2012)。另有研究調查臺灣中部河川的抗生素污染情況，結果顯示濁水溪以 flumequine 污染最為嚴重 (192 ng/L) (Lee et al., 2014)。此外，臺灣南部河川亦曾測到多種 PPCPs，四重溪以 acetylsalicylic acid 及 methyl paraben 的濃度最高，分別1672及1112 ng/L (Chen and Chou, 2016)。在飲用水方面，多數 PPCPs 都低於< 30 ng/L，僅有一處自來水淨水廠處理前有較高濃度的 PPCPs，包含 benzophenone (92.5 ng/L)、caffeine (390.5 ng/L)、diethyltoluamide (DEET) (434.9 ng/L) (Pai et al., 2020)。PPCPs 亦透過自然循環污染臺灣的地下水體，有的 PPCPs 濃度甚至達 ppb (µg/L) 等級，如抗生素 SMX (1820 ng/L)、雌激素藥物 EE2 (1822.2 ng/L)、鎮痛劑 acetaminophen (1036 ng/L) (Lin et al., 2015)。由於臺灣地下水為重要的水資源，用於灌溉、養殖、工業或民生等方面，地下水使用量亦佔年用水量的一半以上 (水利署, 2020)，因此地下水污染問題影響層面廣泛，需要針對地下水永續利用及管理地下水資源制定具體規範或策略。國內關於 PPCPs 污染之調查雖有經驗，卻缺乏毒性資料及風險評估制度，因此尚未對地下水 PPCPs 制定相關管制規範。

### 3.1.2 藥物與個人衛生保健用品之毒性

生態系統服務 (ecosystem services)，包括生態系統之水土保持、棲地維持、物種平衡、食物供應、氣候調節與景觀休憩等功能，對於人類生存與生活具有實質重要意義，亦是永續水資源管理其中一環 (Grizzetti et al., 2016; Guerry et al., 2015)。其中，地下水支持多種地下水相關生態系統 (groundwater-dependent ecosystem, GDEs)，包括地下水周邊生物群、深根植物與地下微生物生態等 (Gou et al., 2015)。已有研究顯示人類活動可能造成地下水質受農藥污染，進而造成潛在生態風險；然而，目前對於 PPCPs 對地下水造成的生態環境風險仍大多處於未



知狀態 (Eamus et al., 2016; Hose, 2005)。

過去有研究指出慢性暴露含環境雌激素之廢水，會透過誘導生殖與發育毒性造成湖泊中野生胖頭鰻 (*Pimephales promelas*) 族群面臨滅絕危機 (Kidd et al., 2007)，顯示 PPCPs 在地下水環境的累積，將可能造成地下水生態危機。因此，探討慢性暴露 PPCPs 所造成之個體與族群毒性效應將有利於評估地下水環境中 PPCPs 所造成之生態環境風險。PPCPs 常在低劑量即可發揮顯著生理效應，且其作用機制常涉及演化上高度保守的分子機制，因此環境中 PPCPs 可能對非目標生物造成不良效應 (Ebele et al., 2017)。例如，抗憂鬱藥物 fluoxetine 用於調節血清素 (serotonin, 5-HT)，然而也因此影響貝類的生殖與代謝等生物功能 (Ebele et al., 2017)。人類常用的避孕藥物 EE2 在水環境中則造成多種生物生殖毒性，其中以魚類對 EE2 之毒性最為敏感 (Caldwell et al., 2008)。慢性暴露於抗生素 SMX 除了延遲 *C. elegans* 之生殖時機 (Liu et al., 2013)，也誘導跨世代 (transgenerational) 不良效應，造成後續子代壽命與生殖能力的減少 (Yu et al., 2017)。慢性暴露於 SMX 也造成斑馬魚 (*Danio rerio*) 子代生育能力下降 (Yan et al., 2016)，顯示 SMX 可能在不同物種造成類似毒性效應。此外，暴露於 PPCPs 也可能造成生物族群成長率下降。以 EE2 為例，有研究顯示暴露於 EE2 造成 *P. promelas* 的族群成長下降，且效應與幼魚存活率及雌魚產卵量最具相關 (Schwindt and Winkelman, 2016)。以上研究結果說明 PPCPs 進入環境中將造成非目標生物的不良效應及非預期的毒性效應。

由於環境中常有多種 PPCPs 共同存在，造成生物有機會長期共暴露於多種 PPCPs，因此目前 PPCPs 的共暴露毒性逐漸受到重視 (Cleuvers, 2003)。共暴露於不同 PPCPs 可能透過不同的毒理機制，造成毒性改變：例如，*Daphnia magna* 同時暴露於 clofibrinic acid 與 carbamazepine 的毒性符合劑量加成效應 (concentration addition) (Cleuvers, 2003)。此外，將紫海膽 (*Paracentrotus lividus*) 胚胎共同暴露於 SMX 與重金屬鎘，會因為防禦機制受抑制，造成更顯著的發育毒性 (Ragusa et al., 2017)。以上結果顯示共暴露不同物質可能引起更顯著之毒性，因此未來更應探討慢性暴露於不同 PPCPs 對地下水生態造成的潛在危害。

綜上所述，為瞭解地下水環境中 PPCPs 慢性毒性與潛在環境風險，有必要探討單一與共暴露 PPCPs 之個體與族群毒性及毒理機制，並進一步探討共暴露情境下毒性與環境風險之改變。

### 3.1.3 藥物與個人衛生保健用品之監測與管理

有鑒於環境中 PPCPs 的檢測機率與濃度逐年增長，世界各國已逐漸重視





提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

PPCPs 之生態環境風險，並訂定相關法規與指引，以加強管理 PPCPs 污染 (Ebele et al., 2017)。例如，美國環保署針對新興污染物訂定水生生物管理要點，並特別提出持久性有機污染物 (POPs)、PPCPs、環境雌激素、獸醫用藥與奈米材料為主要管理對象 (Smith, 2008)。另外，歐盟於現行指令 2013/39/EU 明確規範多種符合「化學持久性、生物累積性及毒性物質 (PBTs)」定義之污染物在表面水的參考值，其中包括多種常用農藥如 chlorpyrifos、simazine、quinoxifen 及 cypermethrin 等。此外，奧斯陸-巴黎公約 (OSPAR) 亦提出需優先管理之有害物質清單，其中包括個人藥品 clotrimazole (OSPAR, 2013)。由於表面水污染與地下水污染具有高度相關 (Lin et al., 2015)，歐盟依據地下水指令 (2006/118/EC) 訂定地下水水質標準，並加強監測多種 PPCPs。美國各州亦有地下水質相關規範，例如紐澤西州環保局公告地下水質標準 (N.J.A.C 7:9C)，同樣已列入多種常見環境用藥建議值。上述例子顯示建立地下水新興污染物標準值之趨勢，然而，由於 PPCPs 種類繁多，目前仍缺乏充足的科學依據協助判定監測與管理環境中的 PPCPs (Ebele et al., 2017)。

近年研究顯示，臺灣的表面水及地下水中高頻率檢測到 PPCPs，如 EE2、SMX 及 acetaminophen 等 (Lin et al., 2015)，然而目前多數的污水處理設施無法有效去除 PPCPs (Ebele et al., 2017)，造成生態族群的潛在風險的提高。有鑒於新興污染物對環境族群的影響加劇，針對新興污染物訂定管制標準已是國際間的趨勢，然而臺灣針對 PPCPs 並沒有相關管制規範，因此，國內對於 PPCPs 的研究具有其必要性及迫切性，本研究之成果可提供環保署作為未來是否加強監測與管理國內地下水環境中 PPCPs 之參考依據。

### 3.1.4 藥物與個人衛生保健用品之風險評估

環境中 PPCPs 可能因直接或間接之暴露途徑，造成生態環境影響或人類健康風險，然而因 PPCPs 的數量繁多且複雜，需要更多研究以利進行更適當之風險評估 (Chopra and Kumar, 2018)。針對表面水體，研究指出在斯里蘭卡表面水域之 PPCPs 中，抗生素如 SMX 為主要污染物之一，並且利用慢性毒性指標計算 RQ (risk quotient)，結果顯示環境中之 SMX 可能造成水域生物風險 ( $RQ > 1$ ) (Guruge et al., 2019)。另一針對印度恆河流域內 15 種 PPCPs 之研究成果顯示，包含 SMX 在內共有 4 種 PPCPs 可能造成中度生態毒性 (Sharma et al., 2019)。此外，在中國淺水湖泊太湖及白洋淀之 PPCPs 中亦發現 SMX 及雌激素藥物  $17\beta$ -estradiol 對於湖中生物造成高度生態風險 (Liu et al., 2020b; Nkoom et al., 2018)。並且，近期研究綜合考量不同採樣點之檢測濃度分布以及毒性效應，進一步整合 RQ 及超越機



率 (exceedance probability) 進行 PPCPs 環境風險評估，結果指出於中國表面水體 50 種 PPCPs 中，共有 4 種包含 EE2 及 SMX 可能對於淡水生物造成高度環境風險 (Liu et al., 2020a)。

而地下水體承接再生水等其他水源的補注，亦有可能累積 PPCPs 造成環境影響及健康風險，研究指出在中國地下水樣品中，EE2 及 SMX 皆有可能造成中度至高度環境風險，顯示此兩類 PPCPs 於地下水中的潛在危害性 (Li et al., 2015; Peng et al., 2014)。針對地下水污染之環境影響及健康風險，我國「土壤及地下水污染整治場址環境影響與健康風險評估辦法」已建立相關風險評估架構，然而，有鑑於 PPCPs 的種類複雜眾多且不易分解，可能同時存在多種 PPCPs 於生態環境中，需要慢性暴露以及共暴露之毒理資料以進行較適當之風險評估。

評估污染物的毒性常使用死亡作為評估指標 (Baas et al., 2018)，然而，致死劑量的敏感性通常較非致死性指標低，因此死亡指標可能會低估 PPCPs 之環境風險 (Newton and Bartsch, 2007)。此外，生物暴露污染物的時間會因短期與長期暴露的不同而對環境風險評估結果有極大的差異 (USEPA, 1994)。為適切準確評估污染物的潛在環境風險，近年發展出以動態能量收支 (dynamic energy budget, DEB) 為理論基礎，結合毒物動力 (toxicokinetics, TK)、毒物效應 (toxicodynamic, TD) 及能量分配 (allocation of energy) 等概念的 DEBtox model (Baas et al., 2018)。DEBtox model 除了可以利用非致死性指標以提高風險評估之敏感性外，也能模擬出環境多種毒性物質共暴露之風險，並從個體風險進一步推估族群風險 (Baas et al., 2018)。DEBtox model 作為毒性評估方法的研究日益普遍，如應用於評估長期暴露  $\gamma$  射線對於生物體之毒性 (Lecomte-Pradines et al., 2017)，或是用於評估共暴露重金屬鎘與鈾對秀麗隱桿線蟲 (*Caenorhabditis elegans*) 的生長與繁殖毒性 (Margerit et al., 2016)。此外，亦有研究針對重金屬鎘及 fluoranthene 與其他 PAHs (polycyclic aromatic hydrocarbons) 共暴露毒性進行模式評估 (Jager et al., 2014; Jager et al., 2010)。因此，利用 DEBtox model 將可協助評估地下水污染之 PPCPs 對於生物個體及族群之潛在風險，作為未來制定相關法規與指引之參考依據。

### 3.1.5 秀麗隱桿線蟲 (*C. elegans*) 與環境毒理

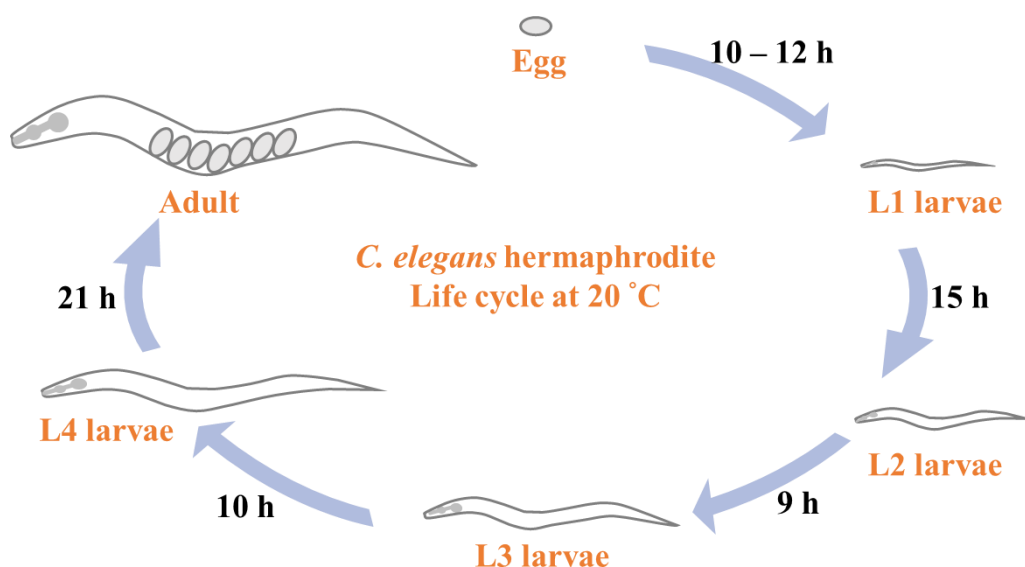
線蟲 (nematodes) 為陸域、水環境及土壤中最多元、數量最龐大之多細胞生物，在整個生態圈中扮演著重要的角色，因此線蟲可視為極佳的环境指標物種 (environmental indicator) (Yeates et al., 2009)。其中，秀麗隱桿線蟲 *C. elegans* 是大量生活在土壤與底泥孔隙水中的環境生物 (Traunspurger, 1996)，同時也是被廣為利用與研究之線蟲品種 (Nigon, 2018)。*C. elegans* 在毒理研究上有極大的優勢，



## 提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

其優勢包含快速且大量培養、雌雄同體、生命週期與壽命短、完整的基因定序與資料庫、基因層次調控技術成熟等 (Johnson, 2003)。其中在生命週期上，從幼蟲生長至成蟲僅需3天左右，因此可視為慢性暴露 (Comber et al., 2006)，完整壽命約為15–25天，相較老鼠、斑馬魚等模式生物，具有作為慢性毒理試驗之模式生物的優勢，使 *C. elegans* 可用以評估毒性物質對環境生態的長期不利效應 (Moyson et al., 2019)。圖二為 *C. elegans* 的生命週期。

在環境生態毒理上，*C. elegans* 已經被用於評估有機污染物 (Sochova et al., 2007)、重金屬污染物 (Roh et al., 2006)、新興污染物 (Pradhan et al., 2018)、空氣污染 (Haghani et al., 2019)、土壤污染 (Graves et al., 2005; Höss et al., 2009)、地下水污染 (Clavijo et al., 2016; Hopewell et al., 2017) 等之毒性。在美國材料和試驗協會中 (ASTM)，也有利用 *C. elegans* 作為土壤毒性測試之標準流程 (ASTM E2172-01, 2014)，此外，*C. elegans* 近年也應用在生態風險評估上 (Queiros et al., 2019)，顯示 *C. elegans* 在環境生態毒理上的應用極為廣泛。*C. elegans* 除了能做為以生長、繁殖等非致死性 endpoint 評估毒性物質之模式生物外，更能進一步探討該毒性物質在分子生物領域上的機制調控 (Menzel et al., 2009)，此優勢在對於環境生態毒理學的研究上有高度的代表性意義。同時，*C. elegans* 也常作為非目標生物之代表，以評估毒物對於非目標生物之影響 (Liu et al., 2013)，綜合以上 *C. elegans* 在慢性毒理試驗與環境生態毒理應用上的優勢，本研究計畫將利用 *C. elegans* 為環境生物評估 PPCPs 對生態衝擊與風險。



圖二、秀麗隱桿線蟲生命週期示意圖。





## 3.2 研究之重要性

臺灣的地下水體中 PPCPs 的檢測機率與濃度逐年增長，然而目前多數的污水處理設施無法有效去除 PPCPs，造成環境族群潛在風險的提高。然而國內外針對地下水中 PPCPs 的長期及共暴露 PPCPs 之潛在環境風險的研究仍然相當缺乏，有鑒於 PPCPs 通常共存於環境中，多數研究僅針對單一污染物進行評估，對於不同種類 PPCPs 的生物或化學交互作用的生態風險影響仍須釐清。本研究針對 PPCPs 進行長期及共暴露分析，其結果更能反映出現實環境中的潛在族群風險。本研究利用生態系統具代表性的物種 *C. elegans* 探討 PPCPs 對非目標生物的族群毒性，並進一步以 DEBtox model 推估生態族群風險，提供目前國內環境中常見 PPCPs 對生態影響之科學依據，為往後的風險評估奠定基礎。本研究之成果亦可提供環保署作為是否加強監測與管理國內地下水環境中 PPCPs 之參考依據。

### 3.2.1 國內外相關執行情形

應用 DEBtox model 進行環境風險評估於國外已發展多年，且有多篇研究利用 DEBtox model 來評估物質單一及共暴露之環境風險 (Lecomte-Pradines et al., 2017; Margerit et al., 2016; Wren et al., 2011)。有研究利用 *C. elegans* 為模式生物並結合 DEBtox model 探討長期暴露  $\gamma$  射線的影響，結果顯示隨著  $\gamma$  射線的劑量增加，會抑制 *C. elegans* 生長及繁殖 (Lecomte-Pradines et al., 2017)。此外，在 DEBtox model 中，以 growth model 可得到最好的擬合結果，顯示  $\gamma$  射線對生長及繁殖造成直接影響 (Lecomte-Pradines et al., 2017)。另有研究利用 DEBtox model 分析農藥 aldicarb 對 *C. elegans* 之毒性，擬合 DEBtox model 結果顯示 aldicarb 透過增加維護成本影響 *C. elegans* 生長及繁殖 (Wren et al., 2011)。此外，模式擬合結果亦符合相關分子生物機制，因此結合 DEBtox model 可提供更深入完善之環境風險評估 (Wren et al., 2011)。

DEBtox model 亦可用於評估共暴露毒性物質之環境風險，例如由 DEBtox model 得知單一暴露鎘及鈾時，assimilation model 對生長及繁殖均有較好的擬合；而共暴露鎘及鈾時，若兩種物質具有相似作用機制，可配合 response addition (RA) model，提供更準確的模式擬合與毒性預測 (Margerit et al., 2016)。

國內曾有研究利用 risk quotients (RQ) 呈現 PPCPs 之環境風險，其結果顯示地下水中多種 PPCPs，包含 EE2 及 SMX，具高環境風險 (Lin et al., 2015)。有研究證明這兩種 PPCPs 確實會對環境中的生物造成影響，例如暴露 SMX 於非目標生物 *C. elegans* 雖不會造成子代數目減少，但在繁殖初期會造成延遲現象 (Liu et al., 2013)。牡蠣 (*Saccostrea glomerata*) 於母代暴露 EE2 會造成其子代發育延遲及





提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

存活率下降 (Islam et al., 2020)。另有研究利用 LC-MS/MS 檢測臺灣南部水域之內分泌干擾物質濃度，發現臺灣水環境中普遍存在 estrone、triclosan 及 bisphenol A 等物質，而其 RQ 值也顯示這些物質可能對生態造成風險 (Chen and Chou, 2016)。以上研究成果說明國內地下水環境已受到 PPCPs 之污染，而且暴露於單一或多種 PPCPs 可能會造成地下水生態環境風險。然而，目前國內仍缺乏地下水 PPCPs 毒性與環境風險相關研究。此外，由於 RQ 難以探討慢性共暴露不同物質之交互作用及風險，因此需要以其他風險評估模型如 DEBtox model 來推估共暴露 PPCPs 之潛在交互作用與環境風險。本團隊預計先收集 PPCPs 之生長及繁殖毒性資料，進一步以 DEBtox model 評估 PPCPs 之環境風險，期能使現有的地下水環境風險評估方法更加完善。

### 3.2.2 研究之可行性

本研究室曾以老街溪底泥重金屬污染為例，為臺灣建置生態風險評估參數 (Huang et al., 2020)，因此具有評估有害物質之潛在環境風險的成功經驗。過去研究顯示臺灣的表面水及地下水系統高頻率檢測到高濃度的 PPCPs (Lin et al., 2015)，因此 EE2 及 SMX 等物質已有環境濃度，可作為 PPCPs 暴露濃度之參考依據。此外，環境風險評估需仰賴毒性資料，本研究室著重利用 *C. elegans* 評估長期暴露新興污染物之毒性效應，已發表多篇文章在具權威的國際期刊 (How et al., 2019; Li et al., 2018; Yen et al., 2021)，顯示評估 PPCPs 的長期毒性為能力所及之事。因此，本研究透過 *C. elegans* 實驗取得需要的毒性資料，再利用 DEBtox model 推估長期暴露 PPCPs 之潛在環境風險應為可行的。

### 3.2.3 研究之新穎性

由於 PPCPs 在環境中不易分解及有效去除，因此近年來 PPCPs 對於環境及人類健康之危害逐漸受到國際重視，歐盟和美國環境保護署已針對地下水制定多種 PPCPs 的水質監測標準。然而，國內關於 PPCPs 污染之調查雖有多年經驗，卻尚未對地下水 PPCPs 制定相關管制規範，推測是國內缺乏對長期暴露 PPCPs 的潛在環境風險之相關研究。本研究以非致死指標評估長期暴露 PPCPs 之環境風險，將可提高風險評估之敏感性。此外，利用暴露單一 PPCP 或共暴露 PPCPs 之情境，有助瞭解地下水中共暴露 PPCPs 是否會加強毒性效應，再透過近年興起的 DEBtox model 綜合分析 PPCPs 之環境風險。因此，本研究內容具有新穎性。



### 3.2.4 研究之未來性

本研究計畫預計以 EE2及 SMX 為例，利用生態系統具代表性的物種 *C. elegans* 探討 PPCPs 的族群毒性，並進一步以 DEBtox model 計算生態風險，提供目前國內環境中常見 PPCPs 對生態影響之科學依據。因此，本研究之成果亦可提供主管機關作為是否加強監測與管理國內地下水環境中 PPCPs 之參考依據。水質污染防治作為水資源永續管理一環，未來可以族群尺度量化評估新興污染物之生態風險，補足現時科學依據，以期提升國內地下水質永續管理。

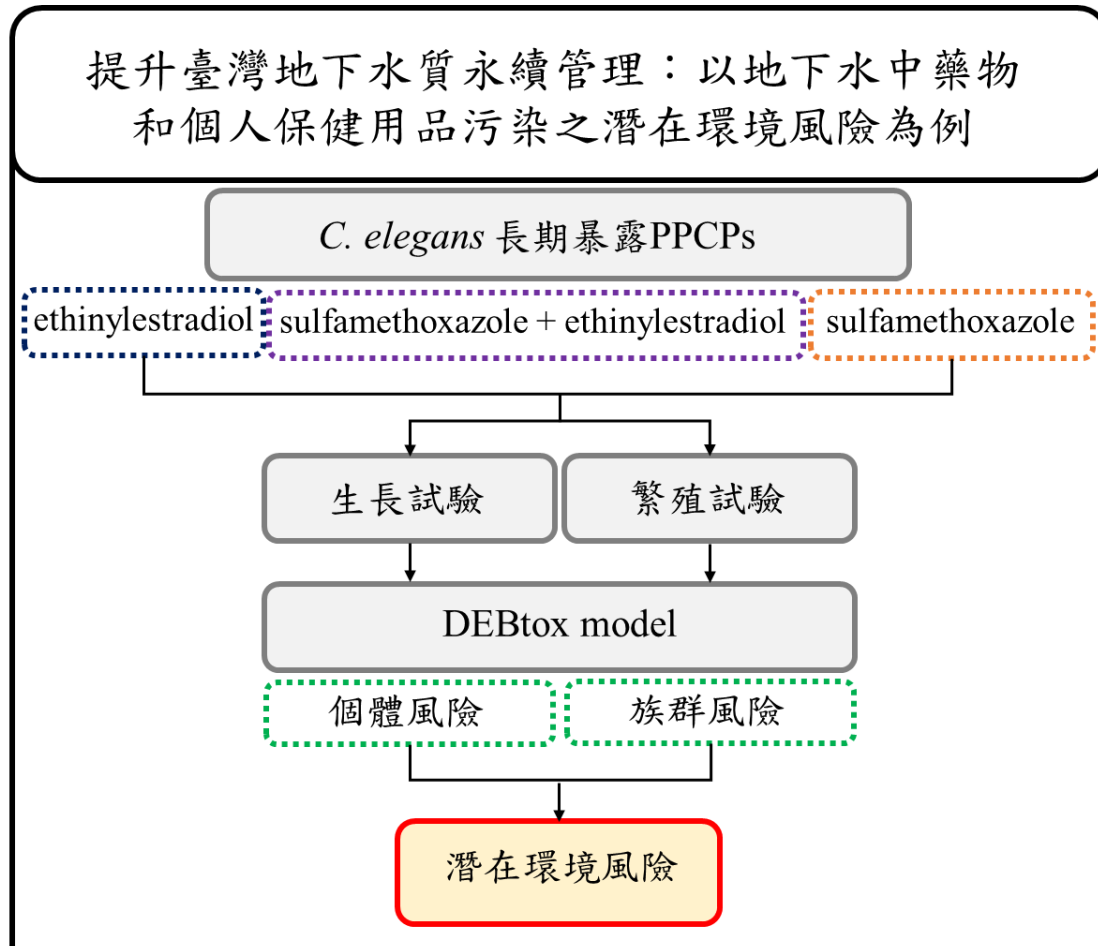


提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例



## (四) 研究方法與過程

### 4.1 實驗流程架構





## 4.2 人造地下水

地下水是臺灣重要的水資源，除了供給民生所需，也大量用於農業灌溉，因此地下水的 PPCPs 污染會對周遭環境與人類健康構成潛在危害。由於水質條件可能會影響毒性效應 (Baker et al., 2017)，因此，本研究參考嘉義地區及新竹地區的地下水成分，配置相應的人工地下水 (artificial groundwater, AGW)，探討 EE2 與 SMX 的潛在生態風險。其中，嘉義屬於農業興盛且地下水使用量大的區域之一，若此地區的地下水受 PPCPs 污染，將可能造成深遠影響。另外，新竹地區為科技業與工業重鎮，有研究顯示新竹地區的地下水可監測到多種 PPCPs，EE2 及 SMX 是其中兩種環境濃度較高的 PPCPs (Lin et al., 2015)，具有研究代表性。本研究所選用的 AGW 各主要鹽類成分如表一所示。嘉義地區 (AGW-A) 及新竹地區 (AGW-B) 之 pH 值分別為 7.7 和 8.0；離子強度分別為 9.02 mM 和 8.13 mM。

表一、人造地下水配方離子成分表。

離子	嘉義地區 AGW-A (mg/L)	新竹地區 AGW-B (mg/L)
Na <sup>+</sup>	112.95	39.97
K <sup>+</sup>	44.83	13.40
Ca <sup>2+</sup>	16.02	80.09
Mg <sup>2+</sup>	11.83	11.83
Cl <sup>-</sup>	199.84	171.78
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.36	5.11
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	46.77	46.77
PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	6.98	0.70
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	69.73	69.73



### 4.3 *C. elegans* 暴露藥物和個人保健用品

本研究使用 *C. elegans* 品系為野生型 N2，培養在表面塗有 *Escherichia coli* OP50 strain 之 nematode growth medium (NGM) (51 mM NaCl, 25 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.7% agar, 0.25% peptone, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgSO<sub>4</sub>, 5 mg/L cholesterol) 洋菜膠盤上，並置於20°C 培養箱。為使實驗期間 *C. elegans* 生長狀態一致，以次氯酸鈉/氫氧化鈉溶液溶解成蟲的蟲體取得蟲卵，將蟲卵回溶於 M9 buffer (42 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 22 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 86 mM NaCl, 1 mM MgSO<sub>4</sub>) 並置於20°C 培養箱隔夜，孵化之 L1 幼蟲再移至16°C 培養箱備用。EE2與 SMX 皆溶於 dimethyl sulfoxide (DMSO) 保存於-20°C 備用。

為了研究數據的專一性，本研究以地下水為基底的水配置，參考大部分臺灣地下水的主要組成配置人造地下水(artificial groundwater, AGW) (Lin et al., 2016)。本研究參考嘉義地區及新竹地區的地下水成分，配置相應的人工地下水：嘉義地區 (AGW-A) 及新竹地區 (AGW-B)。本研究暴露方式為將 L1 幼蟲培養於含有 *E. coli* OP50 的人造地下水中，分別加入0.1% DMSO (solvent control)、EE2、SMX 或 EE2加上 SMX，於20°C 培養箱長期暴露至第9天。

### 4.4 抑菌試驗

將經過定量後之 *E. coli* OP50 菌液加入 AGW-A 及 AGW-B 之中，分別加入 0.1% DMSO (solvent control) 及不同濃度之 SMX，於 20°C 暴露 3 天，並於第 0 天及第 3 天各取 100 µL 之樣本滴入 96 孔盤中，利用吸收光譜儀 (Mutiskan GO, Thermo Fisher Scientific) 以波長 600 nm 之吸光值測量 *E. coli* OP50 菌液濃度；同時以序列稀釋將菌液稀釋成 10<sup>-6</sup> 及 10<sup>-7</sup> 倍數吸取 100 µL 之稀釋液鋪盤至 lysogeny broth (LB) 洋菜膠上，放到 37°C 培養隔夜後計算菌落數 (colonies)，測試 *E. coli* OP50 活性。實驗至少含 3 次生物性獨立試驗。*E. coli* OP50 濃度數據以 mean ± SD 表示，並與數據與第 0 天的控制組做標準化；*E. coli* OP50 菌落數數據以 mean ± SD 表示。

### 4.5 *C. elegans* 生長測定

*C. elegans* 於暴露 EE2 或 SMX 後每24小時利用數位相機 (Canon, EOS 650D, Japan) 拍攝在光學顯微鏡 (Leica, Wetzlar, Germany) 10倍物鏡下之蟲體，並使用 Image J 中 WormSizer 軟體進行體長 (body length) 定量，作為 *C. elegans* 整體生長指標。自 L1 暴露至第6天之數據均與第6天之控制組體長做標準化，以瞭解整體



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

生長變化。第4天（成蟲第0天）數據另與同一天的控制組體長做標準化並分析組間差異。實驗至少含3次生物性獨立試驗，每次每組試驗至少包含30隻 *C. elegans*。數據以 mean  $\pm$  SD 表示，數據統計以 Student's *t*-test 分析，n. s.表示與控制組無顯著差異，\*表示與控制組具顯著差異，\*,  $p \leq 0.05$ , \*\*,  $p \leq 0.01$ , \*\*\*,  $p \leq 0.001$ 。

#### 4.6 *C. elegans* 繁殖試驗

*C. elegans* 於暴露 EE2或 SMX 後48小時取出部分滴於 NGM 洋菜膠盤上，將暴露溶液分裝至96孔盤 (60  $\mu$ L/well) 再將蟲挑入96孔盤中 (1 worm/well)，成蟲第0天後開始每天計算產卵數並更換暴露溶液，隨時間累積產卵數作為 *C. elegans* 繁殖能力指標。自 L1暴露至第9天數據皆與第9天之控制組累積卵數做標準化。實驗至少含3次生物性獨立試驗，每次每組試驗至少包含5隻 *C. elegans*。數據以 mean  $\pm$  SD 表示，數據統計以 Student's *t*-test 分析，n. s.表示與控制組無顯著差異，\*表示與控制組具顯著差異，\*,  $p \leq 0.05$ , \*\*,  $p \leq 0.01$ , \*\*\*,  $p \leq 0.001$ 。

#### 4.7 DEBtox model

簡化的 DEBtox model 包含四種作用機制，其中，每顆卵增加的能量成本 (costs for reproduction) 被認為直接影響繁殖，而減少能量攝取 (assimilation/feeding)、增加維護成本 (costs for maintenance) 及生長成本 (costs for growth and reproduction) 則直接影響生長且間接影響繁殖 (Margerit et al., 2016)。因此，由 *C. elegans* 生長及繁殖試驗之結果可初步篩選 PPCPs 所需探討的生理模式。DEBtox 基本參數參考前人研究 (Jager et al., 2014)，shape correction parameter  $\delta M = 0.12$ 、dry weight density  $dV = 0.25 \text{ mg/mm}^3$ 、dry weight of a single egg = 8.8 ng，模式分析使用 MATLAB® 軟體 (MathWorks, MA, USA) 及 DEBtox packages (<https://www.debtox.info/index.html>)，並利用 maximizing likelihood function 進行參數最佳化。初始生理參數利用控制組資料進行模擬，再使用 EE2或 SMX 單一暴露組進行毒性參數模擬，並進行模擬參數之比較，信賴區間為95%。透過分析 EE2、SMX 之參數差異，可解釋 PPCPs 在生物體內的作用差異 (Baas et al., 2018)。此外，DEBtox model 可模擬環境 PPCPs 暴露之風險，進而從個體風險推估至族群風險 (Baas et al., 2018)。

環境影響風險計算參考前人研究依據 RQ 進行評估 (Liu et al., 2020a)，RQ 計算方式如下：

$$RQ = \frac{C_m}{PNEC}$$





其中  $C_m$  為 PPCPs 環境測量濃度，參考前人研究及相關報告 (Lin et al., 2015)，PNEC 為預估無效應濃度 (predicted no effect concentration)，分別利用上述模擬之 NEC (no effect concentration) 或  $EC_{10}$  (concentration for 10% of maximal effect)、LOEC (lowest observed effect concentration)、 $EC_{50}$  (concentration for 50% of maximal effect) 除以適當校正係數 (assessment factor, AF) 計算 (Bu et al., 2013; Tarazona et al., 2010)。RQ < 0.1：無顯著風險； $0.1 \leq RQ < 1$ ：低度風險； $1 \leq RQ < 10$ ：中度風險； $RQ \geq 10$ ：高度風險 (Agerstrand and Ruden, 2010; Bu et al., 2013)。



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

## 研究進度及預期完成之工作項目（甘特圖）

工作項目	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	備註
蒐集資料	※	※	※	※	※	※	※	※	※	※	※	※	
<i>C. elegans</i> 長期暴露 EE2 之生長試驗	※	※	※										
<i>C. elegans</i> 長期暴露 EE2 之繁殖試驗	※	※	※										
<i>C. elegans</i> 長期暴露 SMX 之生長試驗		※	※	※									
<i>C. elegans</i> 長期暴露 SMX 之繁殖試驗		※	※	※									
SMX 與 <i>E. coli</i> OP50 之抑菌試驗		※	※						※	※			
<i>C. elegans</i> 長期共暴露 EE2 及 SMX 之生長試驗							※	※	※	※			
<i>C. elegans</i> 長期共暴露 EE2 及 SMX 之繁殖試驗								※	※	※			
擬合 DEBtox model 參數		※	※	※	※			※	※	※	※		
資料統整及分析		※	※	※	※	※		※	※	※	※	※	
撰寫報告				※	※	※				※	※	※	
工作進度估計百分比 ( 累積數 )	5 %	15 %	25 %	35 %	45 %	50 %	55 %	65 %	75 %	85 %	95 %	100 %	
預定查核點	期中				1. <i>C. elegans</i> 長期暴露 EE2 之生長試驗 2. <i>C. elegans</i> 長期暴露 EE2 之繁殖試驗 3. <i>C. elegans</i> 長期暴露 SMX 之生長試驗 4. <i>C. elegans</i> 長期暴露 SMX 之繁殖試驗 5. 單一暴露結果擬合 DEBtox model 參數								



## 研究方法與過程

	期末	1. <i>C. elegans</i> 長期共暴露 EE2及 SMX 之生長試驗 2. <i>C. elegans</i> 長期共暴露 EE2及 SMX 之繁殖試驗 3. 共暴露結果擬合 DEBtox model 參數
<p>說明：</p> <p>1、 工作項目請視專案性質及需要自行訂定。預定進度以粗線表示其起迄日期。</p> <p>2、 「工作進度百分比」欄係為配合管考作業所需，累積百分比請視工作性質就以下因素擇一估計訂定：(1) 工作天數，(2) 經費之分配，(3) 工作量之比重，(4) 擬達成目標之具體數字。</p> <p>3、 「預定查核點」，請在條形圖上標明※符號，並在「預定查核點」欄具體註明關鍵性工作要項。</p>		



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例



## (五) 結果與討論

### 5.1 長期暴露 EE2 對 *C. elegans* 生長之影響

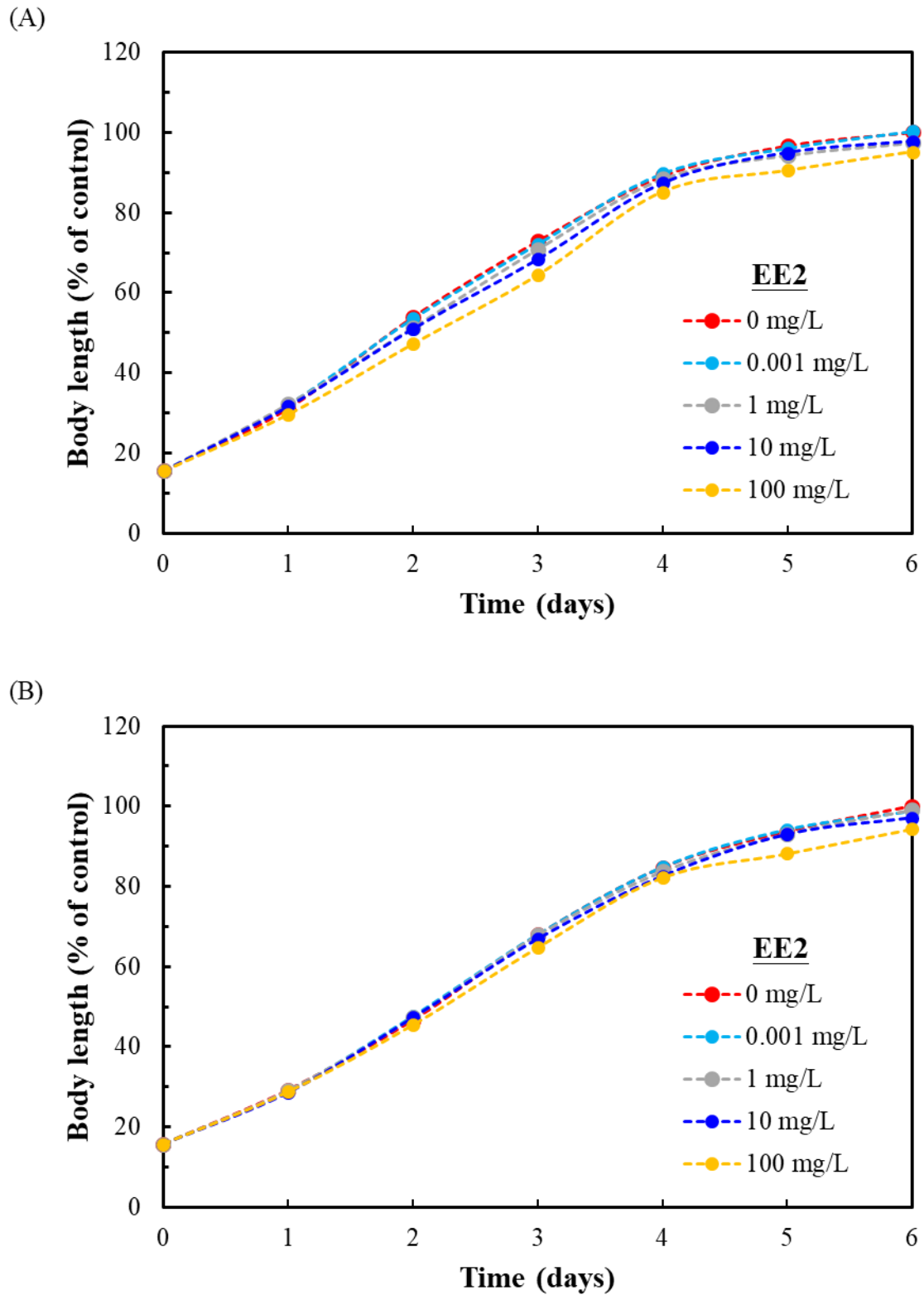
EE2為環境中常見、性質穩定且具持久性的內分泌干擾物質之一，已有研究顯示環境中的內分泌干擾物質會影響生物體的發育及生長等，並可能造成生態環境風險 (Liu et al., 2017; Major et al., 2020)。 *C. elegans* 自幼蟲至成蟲之各生長階段如附錄一所示。*C. elegans* 孵化後會經歷 L1–L4 幼蟲時期，並發育為具繁殖能力的成蟲，因此體長為生長試驗常用的毒性指標 (Traunspurger et al., 1997)。本研究以 *C. elegans* 的體長作為非致死毒性指標，反映自幼蟲時期暴露於 EE2 對 *C. elegans* 生長所造成的影響。EE2 使用濃度係依據臺灣地下水之 EE2 環境濃度 (0.001 mg/L) (Lin et al., 2015)，此外，為後續進行 DEBtox model 擬合，本研究亦測試高濃度 EE2 (1 – 100 mg/L) 之毒性效應。

本研究觀察 *C. elegans* 自幼蟲時期暴露於 EE2 至 6 天的體長變化，在未暴露 EE2 情況下，*C. elegans* L1 經 4 天後達成蟲階段，其後體長僅些微上升 (圖三 A, B)。在持續暴露 EE2 情況下，100 mg/L EE2 在兩種 AGW 中的生長曲線與控制組的差異最明顯 (圖三 A, B)。第 4 天結果顯示，*C. elegans* 於 AGW-A 自幼蟲時期暴露 EE2 在 0.001 及 1 mg/L 並未對第 0 天成蟲之體長造成顯著影響，在 10 及 100 mg/L 則顯著抑制 *C. elegans* 生長 (圖三 C)。 *C. elegans* 於 AGW-B 自幼蟲時期暴露 EE2 在 0.001 及 1 mg/L 未對 *C. elegans* 體長造成顯著影響，在 10 及 100 mg/L 則顯著抑制 *C. elegans* 生長 (圖三 D)。由實驗結果可知，*C. elegans* 於 AGW-A 及 AGW-B 中暴露 EE2 之最低有害濃度 (LOAEL) 均為 10 mg/L。

過去研究顯示，鯽魚 (*Carassius auratus*) 暴露於 EE2，在較低濃度 ( $\leq 3.2$  ng/L) 不會導致體長下降，而在較高濃度 ( $> 3.2$  ng/L) 則顯著抑制其生長 (Huang et al., 2015)。另有研究發現鯰魚 (*Clarias gariepinus*) 暴露於 50 ng/L EE2 會使其體長縮短 40% (Sridevi et al., 2015)。以上研究成果顯示暴露於 EE2 對生物的生長造成不利影響，與本研究結果相符。綜上所述，自幼蟲時期長期暴露 EE2 會抑制 *C. elegans* 生長，且在部分現地環境下，暴露時間也可能影響 EE2 對生長造成的不良效應。



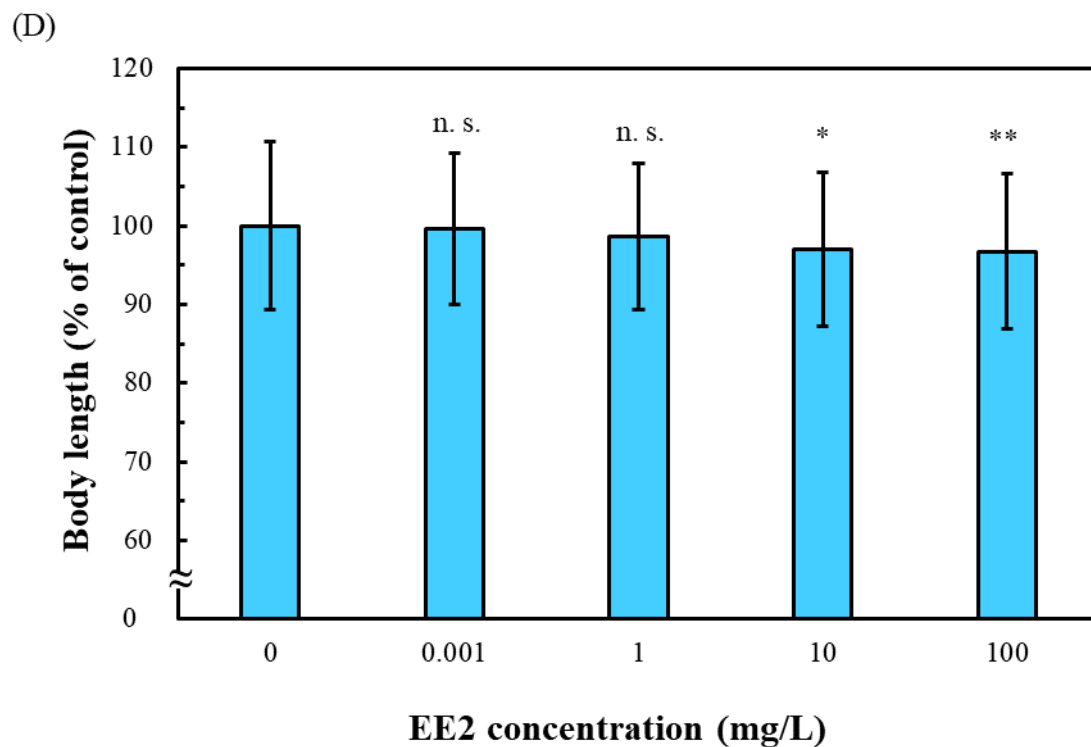
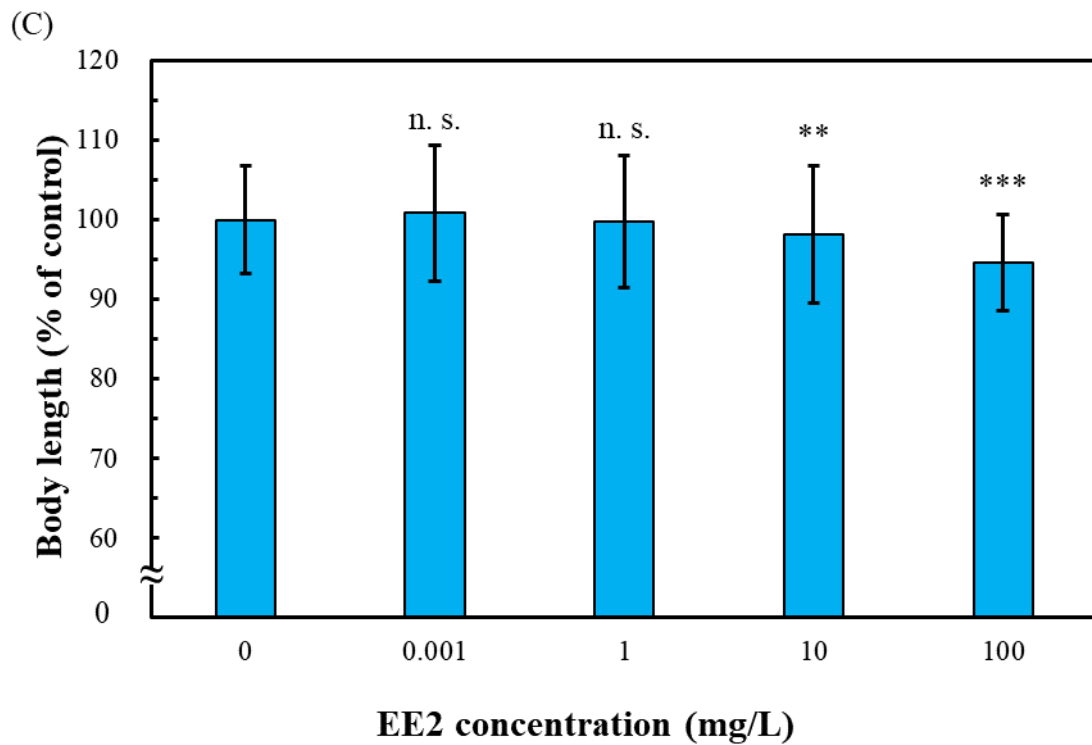
提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例



圖三、*C. elegans* 暴露 EE2 對生長造成之影響。

(A) 於 AGW-A 自 L1 暴露 EE2 至第 6 天之體長變化。

(B) 於 AGW-B 自 L1 暴露 EE2 至第 6 天之體長變化。



圖三 (續)、*C. elegans* 暴露 EE2 對生長造成之影響。

(C) 於 AGW-A 暴露 EE2 之第 4 天 (成蟲第 0 天) 體長。

(D) 於 AGW-B 暴露 EE2 之第 4 天 (成蟲第 0 天) 體長。



## 5.2 長期暴露 EE2 對 *C. elegans* 繁殖之影響

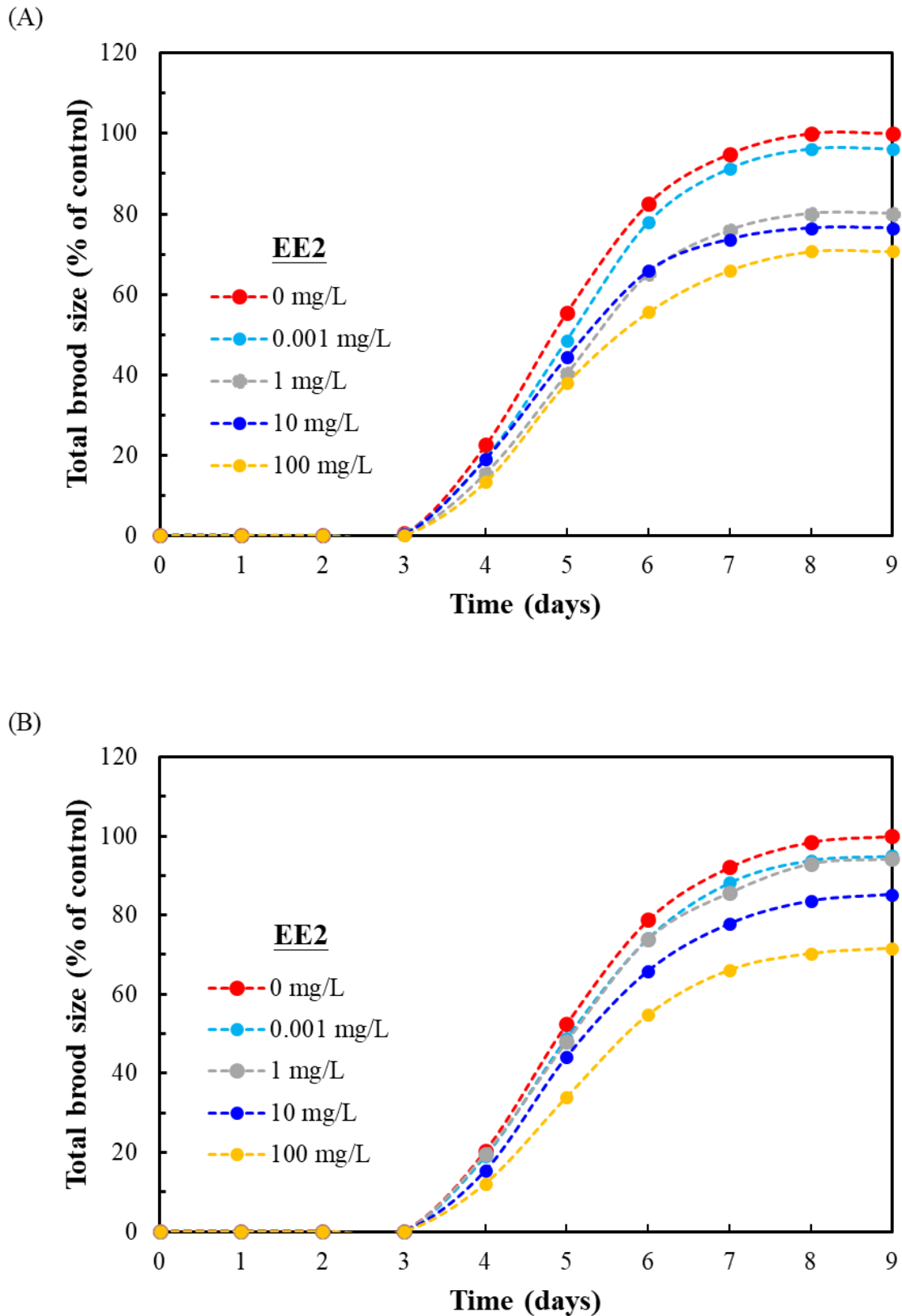
EE2為人工合成之雌激素，對生物的生殖系統可能造成不良影響 (Lauretta et al., 2019)，因此，本研究亦探討長期暴露於 EE2 對 *C. elegans* 繁殖的影響。本研究以 *C. elegans* 的 total brood size 評估 EE2 之繁殖毒性，反映 EE2 對 *C. elegans* 繁殖能力所造成的影響，並可進一步探討 *C. elegans* 是否因暴露於 EE2 造成族群之衰退。

本研究結果顯示，在 AGW-A 持續暴露於 0.001、1、10 及 100 mg/L EE2 對 *C. elegans* 的 total brood size 累積曲線有顯著影響 (圖四 A)。在 AGW-B 持續暴露於 10 及 100 mg/L EE2 都明顯造成 total brood size 累積曲線的差異，且反應符合劑量—反應關係 (圖四 B)。 *C. elegans* 於 AGW-A 自幼蟲時期暴露 EE2 在 0.001、1、10 及 100 mg/L 會顯著造成其繁殖能力的下降，與控制組相比，分別導致 total brood size 減少 10.8%、22.8%、28.4% 及 27.5% (圖四 C)。於 AGW-B 自幼蟲時期暴露 EE2 在 0、0.001 和 1 mg/L 並未對 *C. elegans* 之繁殖能力產生顯著影響，而在 10 及 100 mg/L 則顯著抑制繁殖，分別導致 total brood size 減少 15.3% 及 28.2% (圖四 D)。由上述研究成果可知，*C. elegans* 暴露 EE2 於 AGW-A 之 LOAEL 為 0.001 mg/L，於 AGW-B 之 LOAEL 則為 10 mg/L。

有研究指出在許多地區之地表水、地下水及污水廠放流水皆曾檢出 EE2 濃度達 ng/L 等級 (Tiedeken et al., 2017)，因此，有研究利用水生生物暴露於環境濃度下之 EE2 探討其對生物體繁殖能力之影響，如斑馬魚 (*Danio rerio*) 暴露於 10 ng/L EE2 會顯著造成產卵量的減少 (Hua et al., 2016)。另有研究顯示，多種生物暴露於 EE2 會導致生殖系統的破壞，如貽貝 (*Mytilus edulis*) 暴露 5 和 50 ng/L EE2，會顯著造成生物的雌化，且族群產生性別比失衡 (Blalock et al., 2018)。本研究則發現在 AGW-A，EE2 抑制 total brood size 的 LOAEL 為 0.001 mg/L，為臺灣地下水實際檢測之 EE2 環境濃度 (Lin et al., 2015)。綜上所述，暴露於 EE2 對不同物種的生殖能力造成不良影響，且可能在環境相關濃度下引起生殖毒性。

過去研究已發現物種之間對同一毒性物質的敏感度有所不同 (Overturf et al., 2015)。此外，水體性質也可能影響環境污染物的毒性效應。例如，有研究即發現水體性質如離子成分和濃度的差異會影響硝酸鹽所造成的生長與生殖毒性 (Baker et al., 2017)。本研究結果顯示水體的成分差異，例如 AGW-A 及 AGW-B，亦影響 EE2 所造成的生長與繁殖毒性 (圖三、圖四)。此外，由本研究可知，*C. elegans* 暴露於不同濃度 EE2，在兩種 AGW 中均顯示繁殖毒性較生長毒性敏感。有研究發現 *C. elegans* 暴露於內分泌干擾物，繁殖能力確實是為敏感性較高的毒性指標 (Nagar et al., 2020)，與本研究結果相符。





圖四、*C. elegans* 暴露 EE2 對繁殖造成之影響。

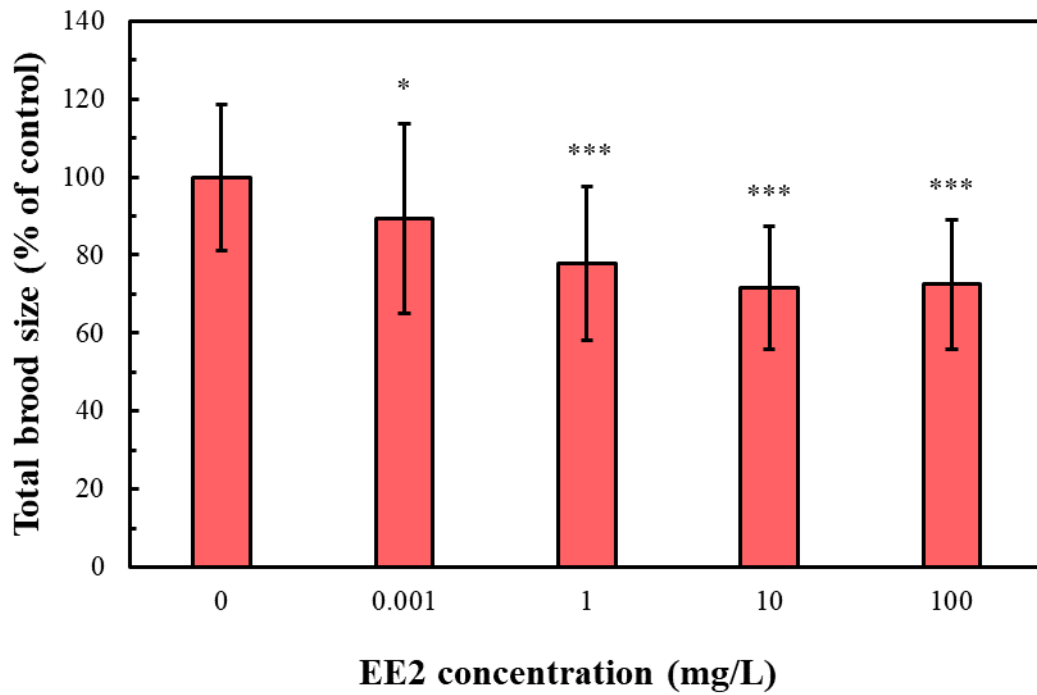
(A) 於 AGW-A 自 L1 暴露 EE2 至第 9 天之 brood size 累積曲線。

(B) 於 AGW-B 自 L1 暴露 EE2 至第 9 天之 brood size 累積曲線。

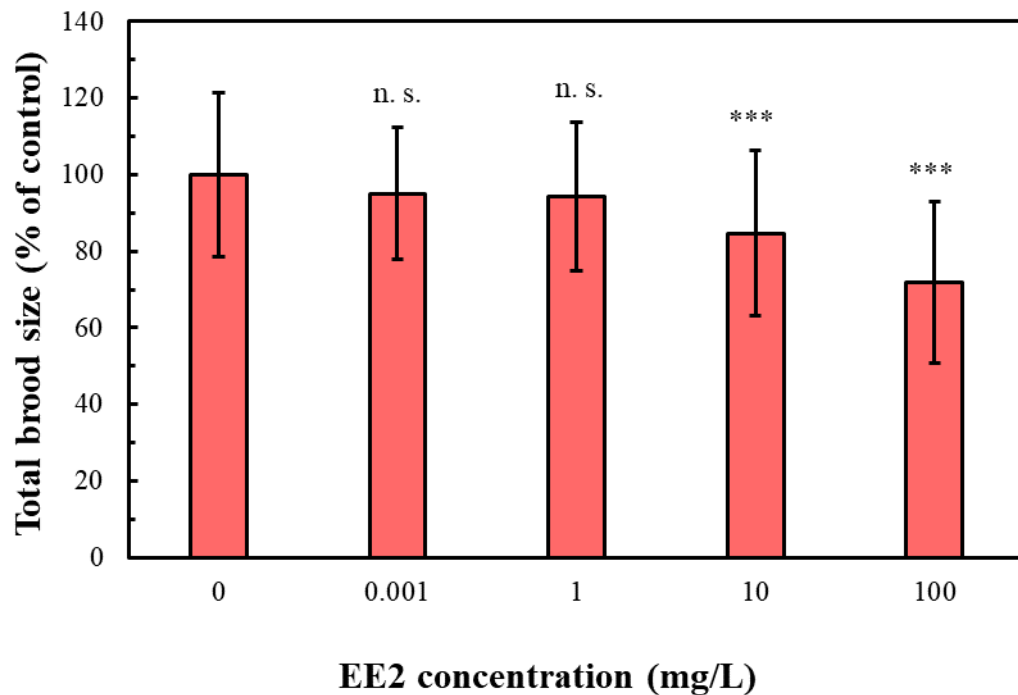


提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

(C)



(D)



圖四 (續)、*C. elegans* 暴露 EE2 對繁殖造成之影響。

(C) 於 AGW-A 自 L1 暴露 EE2 至第 9 天之 total brood size。

(D) 於 AGW-B 自 L1 暴露 EE2 至第 9 天之 total brood size。



### 5.3 長期暴露 SMX 對 *C. elegans* 生長之影響

SMX 是臺灣地下水檢測頻率最高的 PPCPs 之一，且研究顯示 SMX 具有潛在生態風險 (Lin et al., 2015)。為探討 SMX 之環境風險，本研究以 *C. elegans* 之體長作為非致死毒性指標，將其培養於兩種 AGW，並以臺灣地下水之環境濃度 (0.001 mg/L) 進行試驗 (Lin et al., 2015)，且為進行後續 DEBtox model 擬合，因此亦測試高濃度 SMX (1 – 1000 mg/L) 之毒性效應，以了解 *C. elegans* 自幼蟲時期長期暴露 SMX 對生長之影響。

SMX 為 sulfonamide 一員，會影響細菌合成生長所需之葉酸達到抑菌效果 (Scholar, 2007)，常與 trimethoprim (TMP) 並用而產生良好的抑菌協同效果 (Park et al., 2020)。由於有研究指出 *C. elegans* 的食物 *E. coli* 活性會影響 graphene oxide 對 *C. elegans* 的毒性效應 (Wu et al., 2014)，因此本研究進一步測試 SMX 是否對 *E. coli* OP50 具有抑菌效果，進而影響 *C. elegans* 生長。研究結果顯示 0.001–1000 mg/L SMX 不會顯著影響 *E. coli* OP50 濃度 (附錄二 A, B)。鋪盤菌落數計算結果中，AGW-A 暴露於 0.001、10、500 及 1000 mg/L SMX，菌落數與控制組相比，分別下降 16.1%、6.5%、11.2% 及 7.1%，其餘濃度則未抑制 *E. coli* OP50 活性 (附錄二 C)；AGW-B 暴露結果於 0 – 1000 mg/L SMX 則分別下降 12.8%、37.9%、47.2%、22.5%、31.7%、21.2% 及 33.9%，顯示 *E. coli* OP50 於 AGW-B 活性較差 (附錄二 C, D)。以上結果表示 SMX 不影響 *E. coli* OP50 總量但會影響活性。

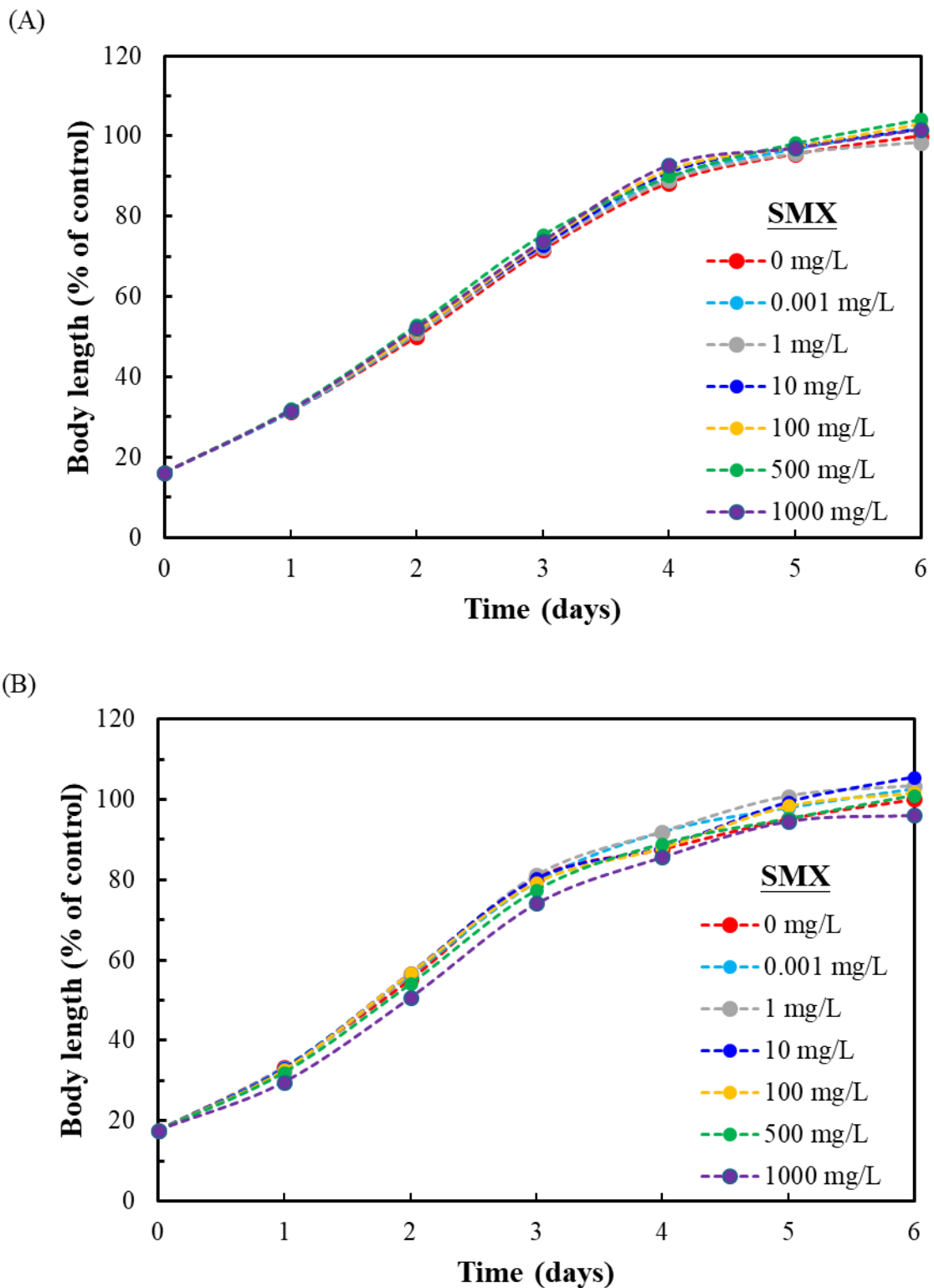
*C. elegans* 之體長結果顯示，在 AGW-A 中，持續暴露於不同濃度 SMX 未對 *C. elegans* 的成長造成進一步的影響，因此控制組與暴露組的成長曲線重疊性高 (圖五 A)。與此相似，在 AGW-B 亦觀察到持續暴露於不同濃度 SMX，暴露組與控制組之間並無明顯差異 (圖五 B)。另由第 4 天 (第 0 天成蟲) 結果可知，*C. elegans* 在 AGW-A 暴露於 0.001 及 1 mg/L SMX 並未顯著影響 *C. elegans* 體長，而 10、100、500 及 1000 mg/L SMX 則顯著增加 *C. elegans* 體長 (圖五 C)。另外，*C. elegans* 在 AGW-B 暴露於 0.001 及 1 mg/L SMX 顯著增加 *C. elegans* 體長，而暴露 10、100、500 及 1000 mg/L SMX 則與控制組無顯著差異 (圖五 D)。以上結果顯示，幼蟲時期暴露於 SMX 在兩種 AGW 環境皆未抑制 *C. elegans* 的生長，在部分測試濃度區間反而具有稍微促進生長的現象。

Virk et al. (2012) 研究發現暴露 128 mg/L 之 SMX 雖會抑制葉酸合成，但對 *E. coli* OP50 生長及活性沒有影響。Park et al. (2020) 研究結果顯示 400 mg/L SMX 屬於 *E. coli* Nissle1917 的次抑菌濃度，不影響細菌增殖但卻干擾細菌的代謝途徑。本研究結果顯示暴露 SMX 可能影響 *E. coli* OP50 的活性，但在食物總量相同的狀況下，不會抑制 *C. elegans* 的生長。



# 提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

有研究顯示，*C. elegans* 暴露於25至100 mg/L SMX 時，發現 SMX 具有促進 *C. elegans* 生長的現象 (Liu et al., 2013)，與本研究 AGW-A 中100及500 mg/L SMX 之結果相符 (圖五 A)。另一研究顯示 *C. elegans* 暴露於 SMX 96小時，對生長的抑制效應的 EC<sub>50</sub>大於100 mg/L (Yu et al., 2011)。本研究在兩種 AGW 環境下發現 SMX 在1000 mg/L 未對 *C. elegans* 生長造成顯著效應 (圖五)，符合以上發現。因此 SMX 對 *C. elegans* 之生長未造成顯著不良效應。有研究以水螅 (*Hydra attenuata*) 探討 SMX 對非目標生物造成的毒性，也同樣發現 SMX 對水螅的生長未造成顯著影響，且推測 LOEC (lowest observed effect concentration) 為 > 100 mg/L (Quinn et al., 2008)。然而，將吳郭魚 (*Oreochromis niloticus*) 暴露於260 ng/L SMX，卻足以顯著抑制其生長，造成體重的增加率下降 (Limbu et al., 2018)，顯示不同物種對 SMX 毒性的敏感度有所差異。綜上所述，本研究結果顯示 SMX 未造成生長毒性，其原因可能為 *C. elegans* 對 SMX 的生長毒性作用較為不敏感。



圖五、*C. elegans* 暴露 SMX 對生長造成之影響。

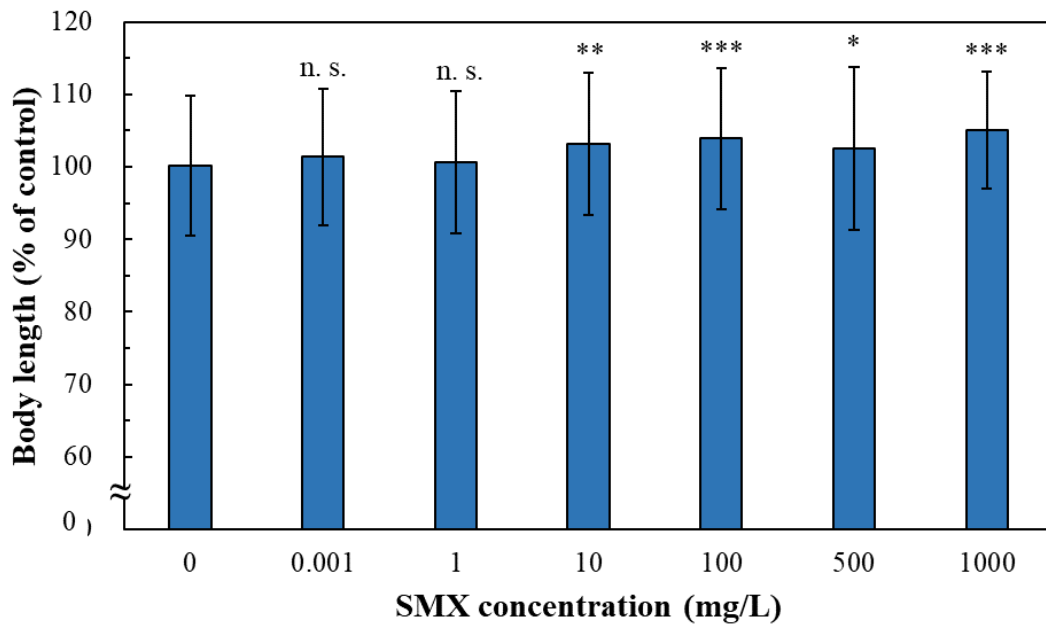
(A) 於 AGW-A 自 L1 暴露 SMX 至第 6 天之體長變化。

(B) 於 AGW-B 自 L1 暴露 SMX 至第 6 天之體長變化。

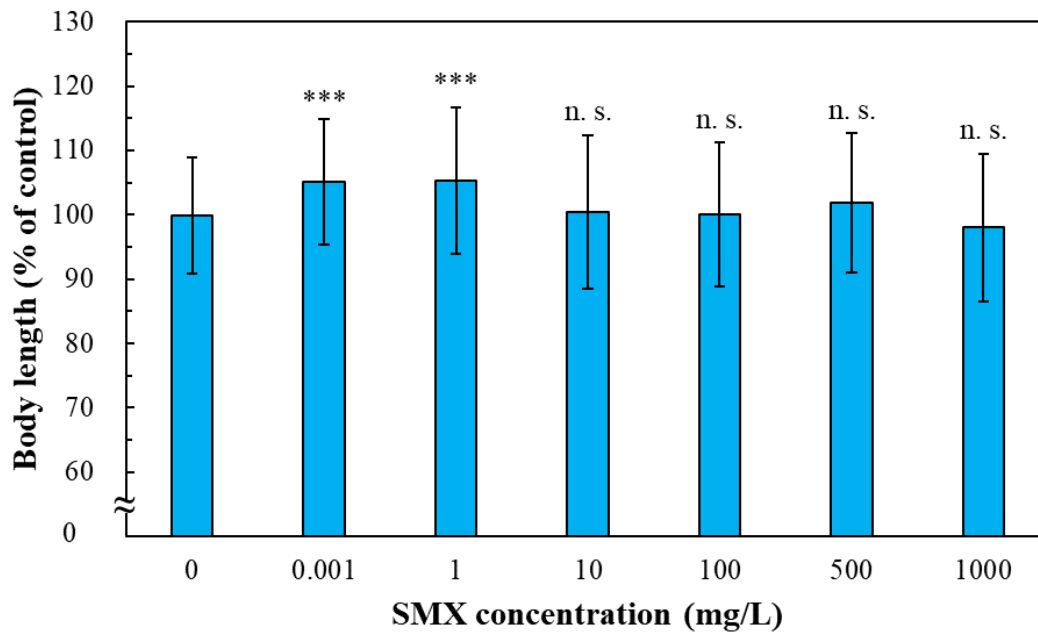


提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

(C)



(D)



圖五 (續)、*C. elegans* 暴露 SMX 對生長造成之影響。

(C) 於 AGW-A 暴露 SMX 之第 4 天 (成蟲第 0 天) 體長。

(D) 於 AGW-B 暴露 SMX 之第 4 天 (成蟲第 0 天) 體長。



## 5.4 長期暴露 SMX 對 *C. elegans* 繁殖之影響

抗生素是環境中常見的 PPCPs 之一，然而目前鮮少研究探討環境中的抗生素對水生生物的繁殖毒性 (Overturf et al., 2015)。因此，本研究探討 *C. elegans* 在兩種 AGW 中，自幼蟲 L1 時期長期暴露 SMX 對其繁殖之影響，評估 SMX 的潛在繁殖毒性。

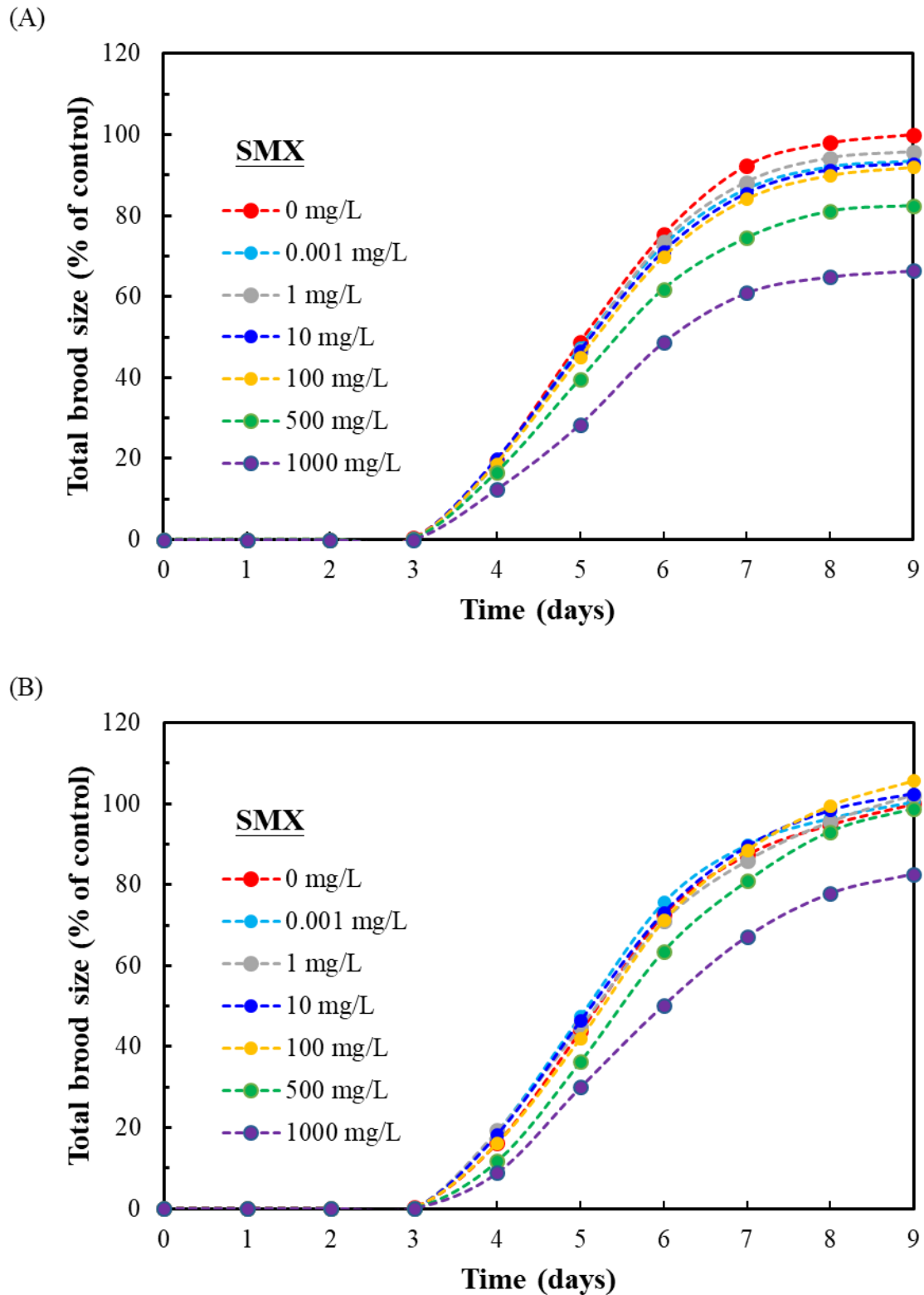
研究結果顯示，在 AGW-A 暴露於 SMX 時，由 total brood size 的累積曲線發現 0.001 – 10 mg/L SMX 在第 6 天後與控制組開始出現差異，而 500 及 1000 mg/L SMX 則在第 5 天即與控制組出現明顯差異 (圖六 A)。在 AGW-B，雖然 500 mg/L SMX 未對 total brood size 造成顯著影響，卻可由曲線發現 500 mg/L SMX 在暴露第 5 至 7 天與控制組有明顯差異，到第 9 天才逐漸與控制組重疊，因此可能具有延遲繁殖的效應 (圖六 B)。L1 暴露至第 9 天結果顯示，*C. elegans* 於 AGW-A 暴露 0.001、1、10、100、500 及 1000 mg/L SMX 時，造成 total brood size 顯著下降，與控制組相比，分別減少 6%、5%、7%、8%、17% 及 33% (圖六 C)。 *C. elegans* 於 AGW-B 暴露 0.001、1、10、100 及 500 mg/L SMX 時，則未顯著影響 total brood size，1000 mg/L SMX 造成 total brood size 顯著下降，相較控制組減少 15% (圖六 D)。另外，若比較兩種 AGW 的背景下 SMX 的毒性效應，可發現 SMX 在 AGW-A 之 LOAEL 為 0.001 mg/L，在 AGW-B 之 LOAEL 則為 1000 mg/L (圖六)。

Yan et al. (2016) 發現斑馬魚 (*D. rerio*) 長期暴露 (150 天) 0.2 mg/L SMX 會造成子代生育能力下降。此外，有研究亦利用 *C. elegans* 急性暴露 0.04 – 400  $\mu$ M (約為 0.01 – 100 mg/L) SMX，在 10 mg/L 造成母代及子代 total brood size 降低 (Yu et al., 2017)，顯示 SMX 確實會造成生殖毒性，符合本研究之發現 (圖六)。亦有研究發現 *C. elegans* 暴露於 100 – 400  $\mu$ M (約為 25 – 100 mg/L) SMX 會延遲子代的繁殖行為 (Liu et al., 2013)，與本研究結果相似。此外，0.001 mg/L SMX 為臺灣地下水實測之環境濃度 (Lin et al., 2015)，在 AGW-A 已顯著抑制 *C. elegans* 的繁殖，顯示在特定環境條件下，環境濃度的 SMX 可能造成繁殖毒性。另外，根據 SMX 在兩種 AGW 於繁殖毒性造成之 LOAEL 差異，顯示 AGW 的成分可能影響 SMX 的毒性效應，與 EE2 毒性試驗結果相似。





提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

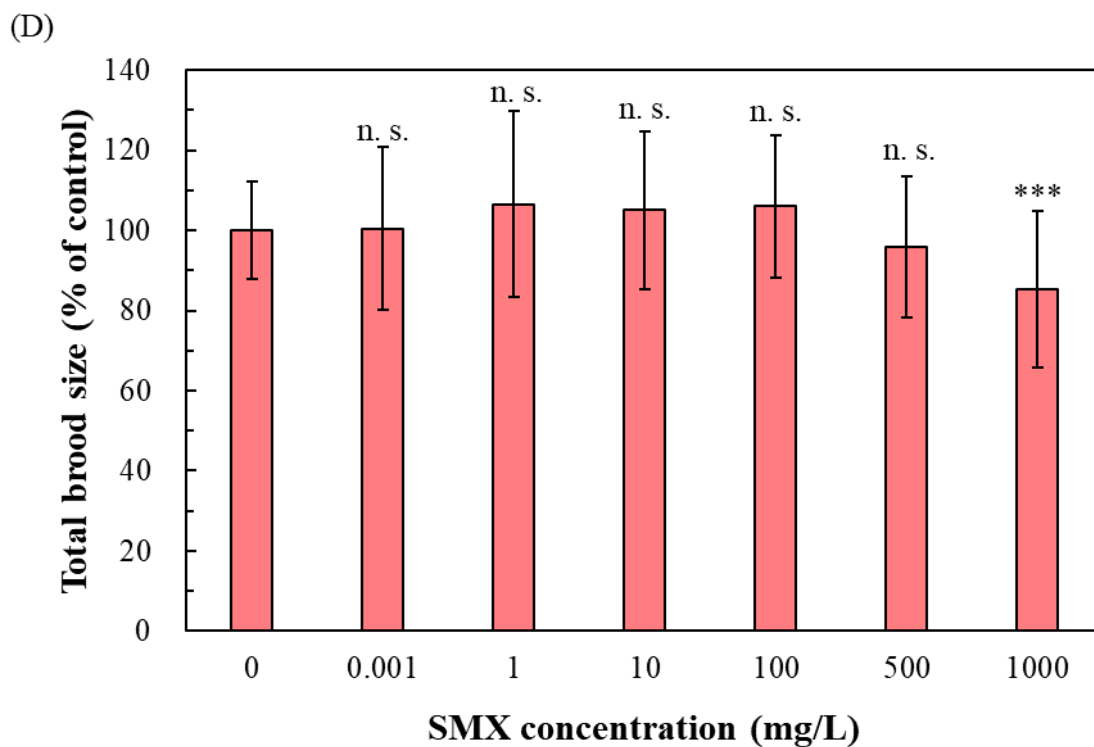
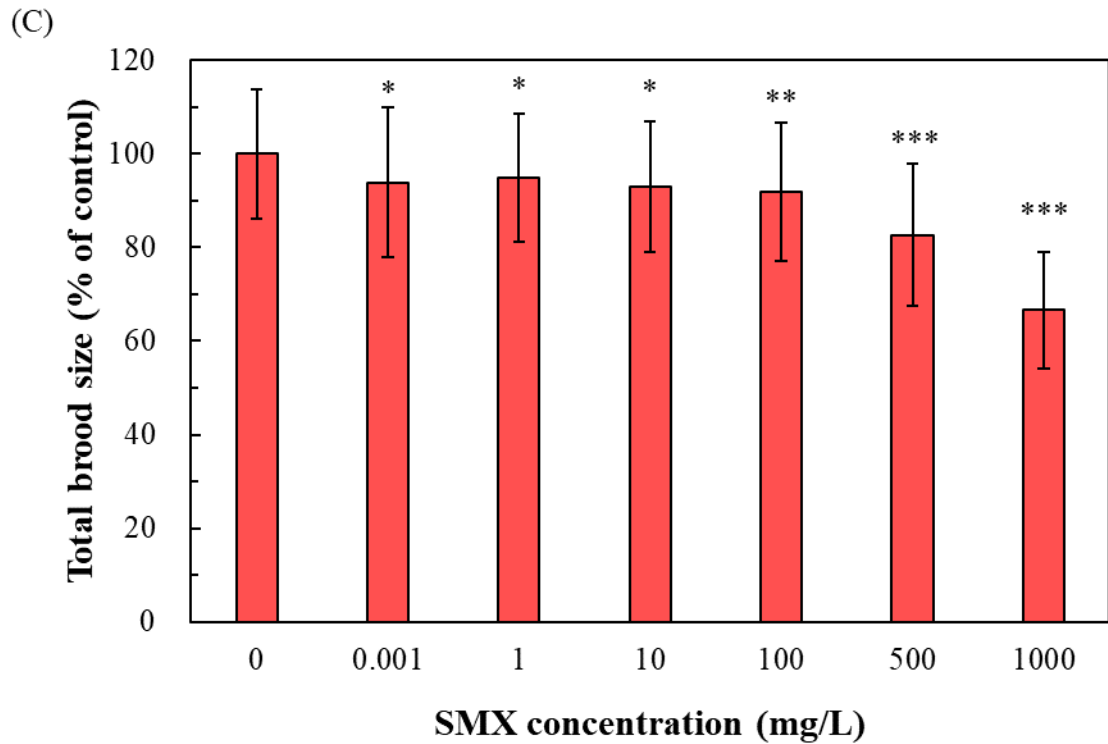


圖六、*C. elegans* 暴露 SMX 對繁殖造成之影響。

(A) 於 AGW-A 自 L1 暴露 SMX 至第 9 天之 brood size 累積曲線。

(B) 於 AGW-B 自 L1 暴露 SMX 至第 9 天之 brood size 累積曲線。





圖六 (續)、*C. elegans* 暴露 SMX 對繁殖造成之影響。

(C) 於 AGW-A 自 L1 暴露 SMX 至第 9 天之 total brood size。

(D) 於 AGW-A 自 L1 暴露 SMX 至第 9 天之 total brood size。



## 5.6 DEBtox model 評估個別暴露 EE2 之潛在地下水環境風險

DEBtox model 是一種利用能量分配理論分析生物如何受毒物影響的模式，可利用非致死指標，包含生長及繁殖進行模式擬合，藉由參數計算評估族群生長率，並進一步推估毒物造成之生態風險 (Jager, 2020)。由於 *C. elegans* 之生命週期短，易於進行自幼蟲時期至成蟲時期之長期暴露試驗，因此，本研究將利用其暴露於 EE2 做時間序列影響之分析，並藉模式計算 TD-TK 相關參數，以推估毒性代謝作用機制，評估生物個體及族群長期暴露之潛在環境風險。

DEBtox model 推估毒物作用機制為根據 log-likelihood，數值愈小表示擬合度愈高。由擬合結果可知，log-likelihood 最小值為生長及繁殖模式，*C. elegans* 於 AGW-A 及 AGW-B 暴露 EE2，最佳擬合結果均為生長及繁殖模式 (附錄三)，代表 EE2 毒性代謝作用作用機制為增加生長及繁殖成本。此外，DEBtox model 之參數值為利用生長及繁殖模型進行擬合，首先以實驗數據值擬合模式可得控制組參數值，再以擬合後之控制組參數值做毒物組參數模擬 (表二)。

模式擬合結果 (圖七、八) 與上述 EE2 之生長及繁殖試驗結果中所示之繁殖為較敏感的指標結果相符 (圖三、四)，顯示在 AGW-A 及 AGW-B 中，*C. elegans* 暴露於 EE2 均以繁殖效應較為明顯。毒性參數中， $k_d$  (dominant rate constant) 可視為在毒物持續暴露下，外部及生物體內濃度達穩定態之速率常數 (Schultz et al., 2021)。*C. elegans* 於 AGW-A 及 AGW-B 中暴露 EE2 之  $k_d$  值均為 100，已達參數設定之最大值，代表在模式計算中，*C. elegans* 暴露於 EE2 後，將快速攝入並立即引起損傷 (表二)。 $z_b$  為能量分配之損傷程度閾值，可視為無效應濃度 (no effect concentration, NEC)，*C. elegans* 於 AGW-A 及 AGW-B 中暴露 EE2，其  $z_b$  值分別  $3.39 \times 10^{-5}$  及  $4.23 \times 10^{-5}$  mg/L，顯示低濃度 EE2 即可能影響 *C. elegans* 之動態能量分配，並進一步造成生長與繁殖毒性 (表二)。當暴露濃度高於  $z_b$ ，EE2 對 *C. elegans* 生長及繁殖造成之影響將與能量分配之影響強度成正比。

有研究顯示，利用 DEBtox model 評估 *C. elegans* 暴露於 fluoranthene (FA) 之毒物作用機制同為增加生長及繁殖成本，該研究假設暴露 FA 將達瞬時穩態 (instantaneous steady state)，與模式計算之極高速率常數值結果相符 (Jager et al., 2014)。本研究結果顯示，*C. elegans* 於兩種 AGW 暴露 EE2，模式計算之  $k_d$  亦為極高值，與上述之研究成果相符。

進一步利用上述擬合結果之 NEC 及臺灣地下水檢測濃度 (Lin et al., 2015) 計算 RQ，以探討生物體暴露於 EE2 對族群造成之影響，結果顯示，*C. elegans* 於 AGW-A 及 AGW-B 中暴露 EE2 之 RQ 分別為 53.7 及 43.1，而  $RQ \geq 10$  表示物質具高環境風險 (Bu et al., 2013)。有研究利用 RQ 探討水生生物長期暴露雌激素之環



## 結果與討論

境風險，其中，EE2之 RQ 為42.3 (Lu et al., 2021)。另有研究顯示，利用不同 endpoints 進行毒理試驗，並以 RQ 計算環境風險，結果顯示 RQ 為26.3 (Capolupo et al., 2018)，證實 EE2 為高環境風險物質，與本研究結果相符。而有研究指出，雌激素在生物體內參與調控多種能量代謝相關途徑 (Chen et al., 2009; Raut et al., 2021)，推測雌激素與能量分配有關，因此，暴露於 EE2 可能干擾生物體之能量分配，進而導致生長及繁殖毒性，對生物族群造成不利影響。



## 5.7 DEBtox model 評估個別暴露 SMX 之潛在地下水環境風險

本研究利用 *C. elegans* 暴露 SMX 之生長及繁殖結果與 DEBtox model 進行擬合，探討 SMX 對 *C. elegans* 之作用機制，並分析 SMX 於環境中之潛在生態風險。AGW-A 中，*C. elegans* 暴露於 SMX 之最佳擬合結果為繁殖模式 (附錄四)，代表 SMX 毒物作用機制為增加繁殖成本。此外，於 AGW-B 中暴露 SMX 之最佳擬合為生長與繁殖模式 (附錄四)，代表 SMX 毒物作用機制為增加生長及繁殖成本。擬合結果顯示，繁殖效應均較生長效應明顯 (圖九、十)，與上述 SMX 之生長及繁殖試驗所示之繁殖為較敏感指標結果相符 (圖五、六)。

毒性參數中，兩種 AGW 之  $k_d$  值分別為 12.15 及 1.01，表示在 AGW-A 中，*C. elegans* 暴露 SMX 後之毒物累積速率較高，在 AGW-B 中則以較慢速率攝入 SMX，因此，*C. elegans* 暴露 SMX 於兩種 AGW 中，AGW-A 可能造成之損傷程度較高，與上述 SMX 繁殖試驗結果中，於 AGW-A 造成繁殖毒性較高結果相符 (圖六)。此外，SMX 於 AGW-A 及 AGW-B 之 NEC 分別為  $5.7 \times 10^{-5}$  及  $2.35 \times 10^{-5}$  mg/L，當 SMX 濃度大於此濃度時，將影響 *C. elegans* 之能量分配，並進一步造成繁殖毒性，且毒性程度將隨  $b_b$  升高而提高。

研究指出有機污染物 FA 暴露影響 *C. elegans* 生長及繁殖所需之蛋白質合成相關基因表達，造成生長及繁殖能量分配不足 (Swain et al., 2010)。此外，研究利用 DEBtox model 模擬 *C. elegans* 暴露於 FA 之毒性反應，同樣發現 FA 最佳擬合結果為生長及繁殖模型 (Jager et al., 2014)，與本研究於 AGW-B 暴露 SMX 結果相符。有研究指出，牡蠣 (*Mytilus galloprovincialis*) 暴露於 10 µg/L SMX 對其能量代謝相關機制造成不良影響 (Serra-Compte et al., 2019)。亦有研究亦發現果蠅 (*Drosophila melanogaster*) 暴露於 0.1 µg/L SMX 將干擾體內脂質代謝機制 (Yu et al., 2020)。因此，暴露於 SMX 可能造成生物體內能量分配失衡。

根據模式擬合 NEC 及臺灣地下水檢測濃度計算 RQ 以評估 SMX 之環境風險 (Lin et al., 2015)，結果顯示，在兩種 AGW 中，RQ 分別為 31.9 及 77.4，表示 SMX 為具高環境風險物質。有研究利用藻類 (*Scenedesmus obliquus*) 進行生長試驗並計算 RQ，結果顯示 SMX 於地表水及廢水之 RQ 分別為 37.4 及 111.2，顯示 SMX 於水環境中具高環境風險 (Xiong et al., 2019)，與本研究結果相符。此外，Park and Choi (2008) 利用不同物種對於 SMX 之最低 EC<sub>50</sub> 推估 RQ 值，結果指出於表面水體中，SMX 之 RQ 為 13.4。Liu et al. (2020b) 利用不同 endpoints 推估白洋淀淡水湖中不同物種之 RQ，其 RQ 範圍介於 758 – 3454 之間，具高環境風險。綜上所述，SMX 可能透過干擾生物體能量分配，造成臺灣地下水環境風險。



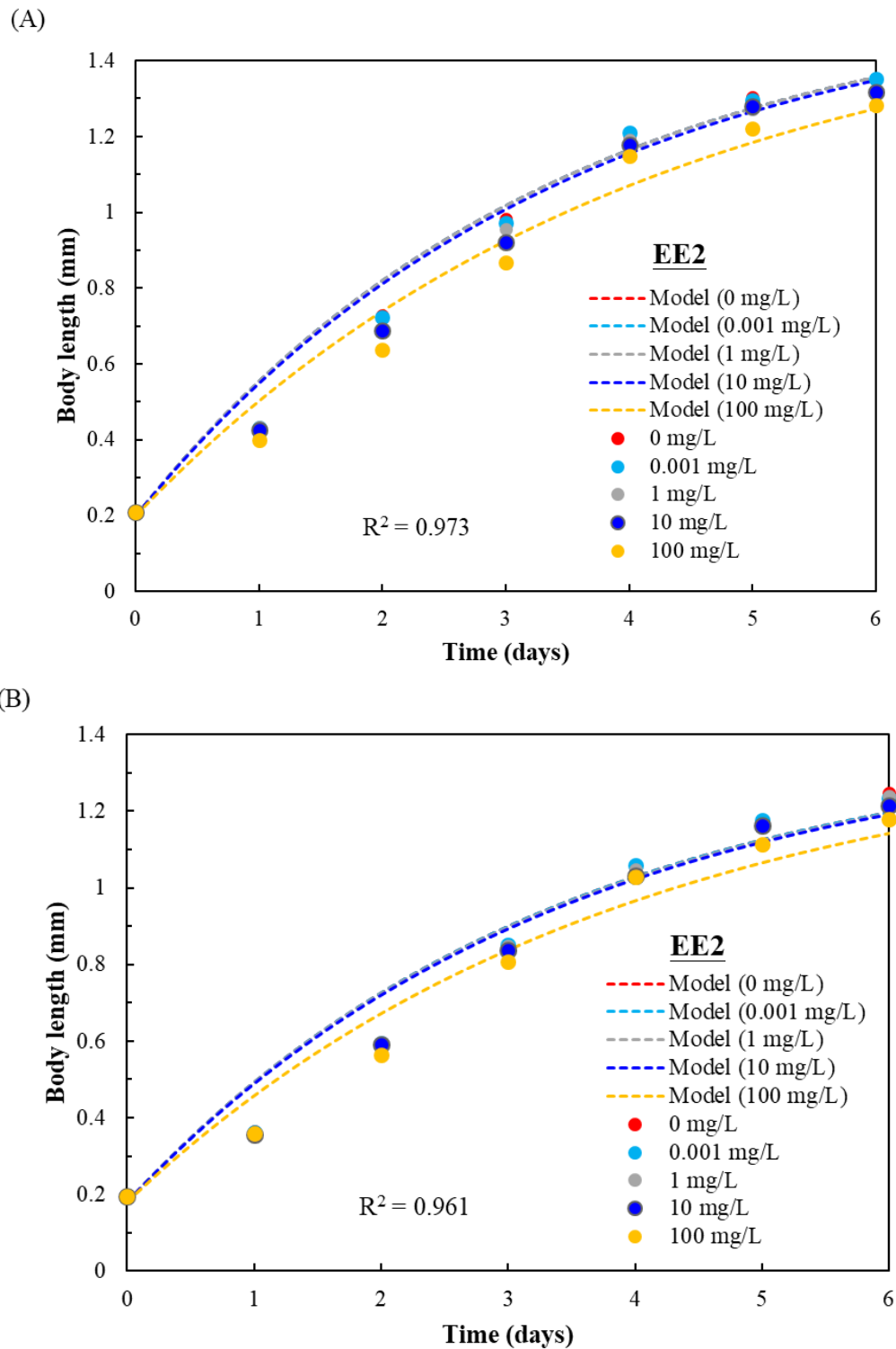
表二、DEBtox model 擬合個別暴露之參數值。

Parameter	Unit	AGW-A	AGW-B
<b>Physiological parameters for control</b>			
$L_0$	mm	0.21	0.18
$L_p$	mm	0.76	0.84
$L_m$	mm	1.60	1.41
$r_B$	1/day	0.29	0.29
$R_m$	eggs/day	50	55
$f$		1	1
<b>Toxicological parameters for EE2</b>			
$k_d$	1/day	100 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>
$z_b$	mg/L	$3.39 \times 10^{-5}$	$4.23 \times 10^{-5}$
$b_b$	L/mg	0.002	0.0015
<b>Toxicological parameters for SMX</b>			
$k_d$	1/day	12.15	1.01
$z_b$	mg/L	$5.70 \times 10^{-5}$	$2.35 \times 10^{-5}$
$b_b$	L/mg	0.0003	0.0002

<sup>a</sup> 為模式參數之邊界值



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

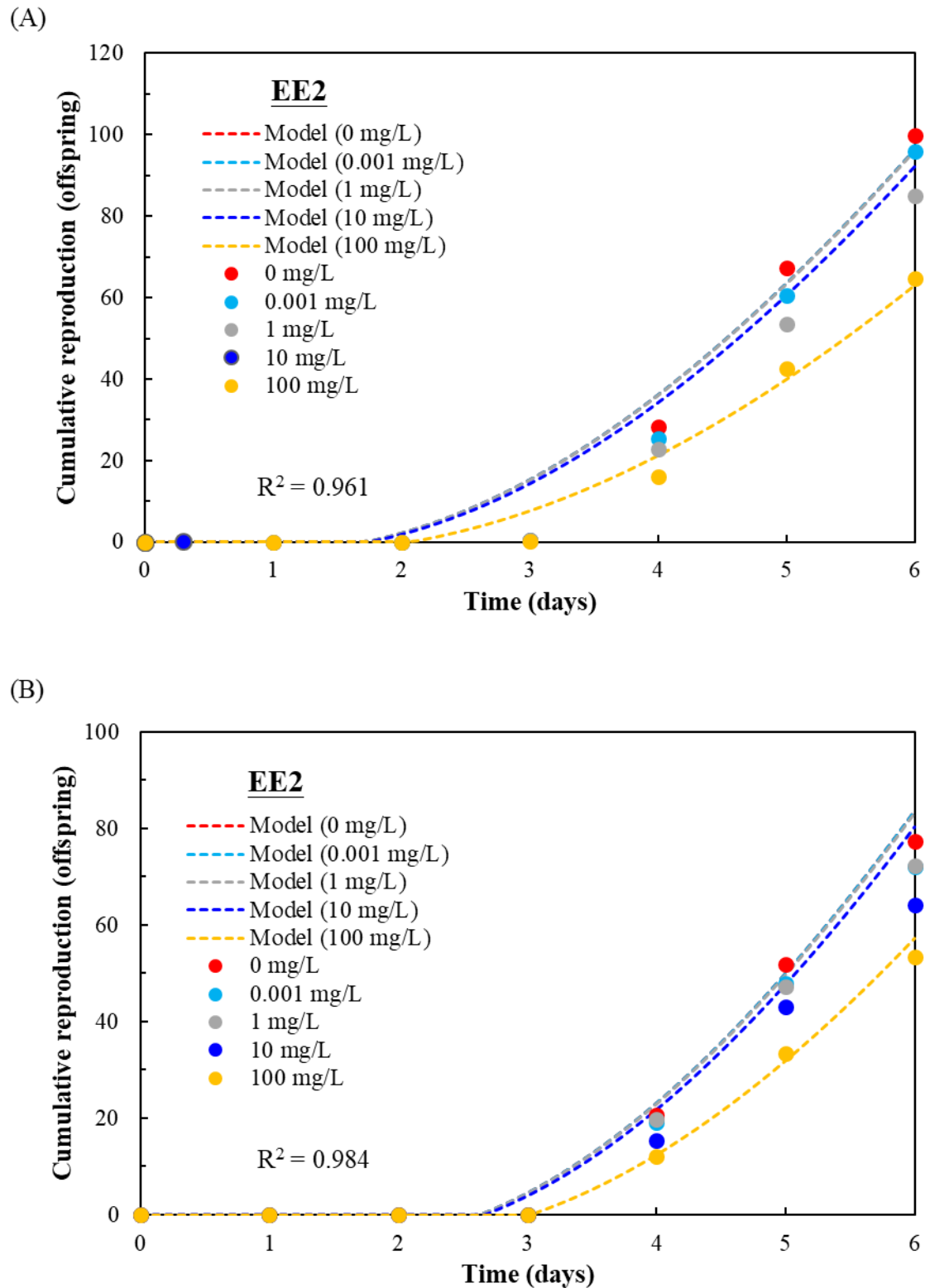


圖七、DEBtox model 擬合 *C. elegans* 暴露 EE2 對生長之影響。

(A) 於 AGW-A 暴露 EE2 之擬合結果。

(B) 於 AGW-B 暴露 EE2 之擬合結果。





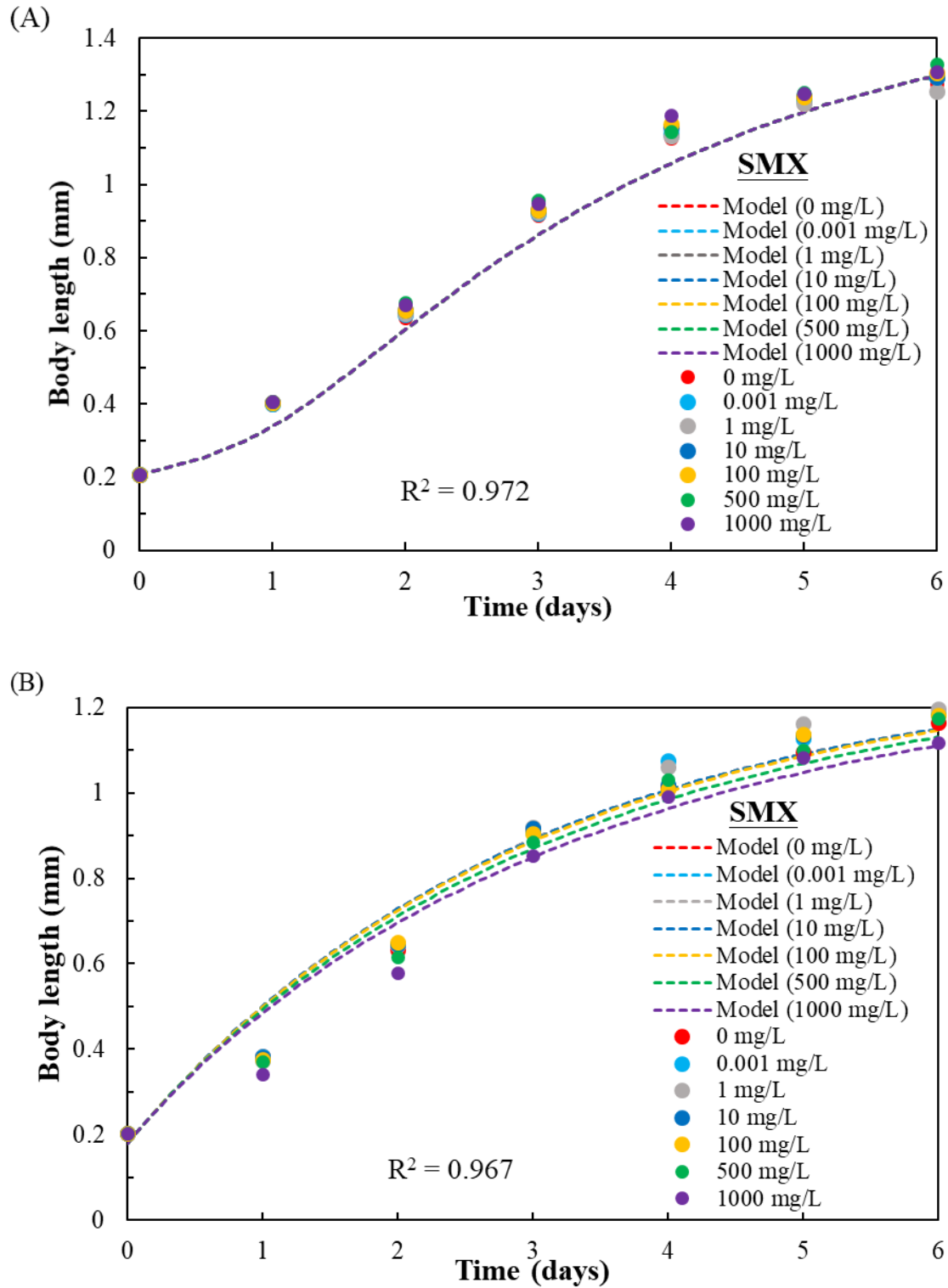
圖八、DEBtox model 擬合 *C. elegans* 暴露 EE2 對繁殖之影響。

(A) 於 AGW-A 暴露 EE2 之擬合結果。

(B) 於 AGW-B 暴露 EE2 之擬合結果。



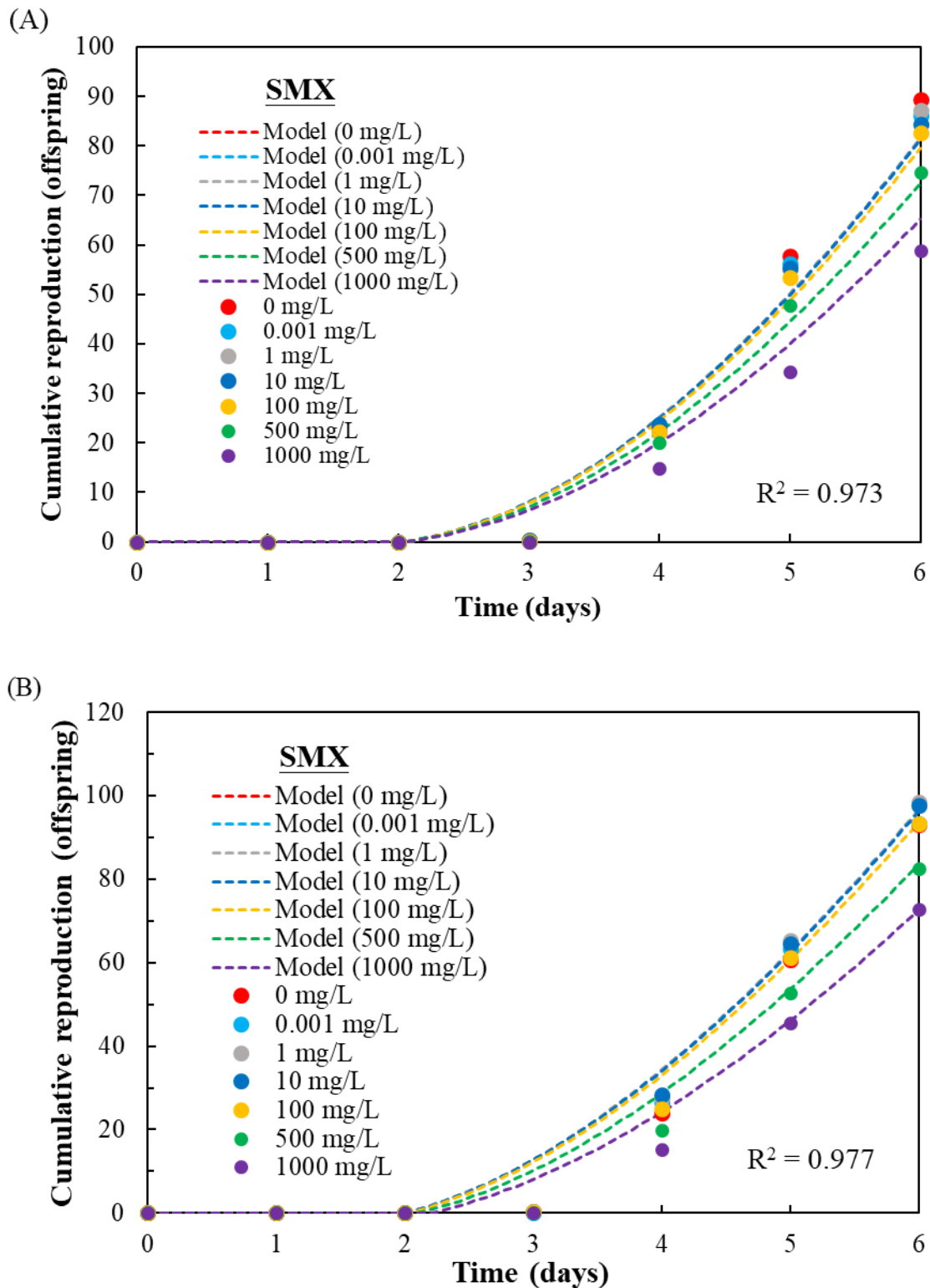
提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例



圖九、DEBtox model 擬合 *C. elegans* 暴露 SMX 對生長之影響。

(A) 於 AGW-A 暴露 SMX 之擬合結果。

(B) 於 AGW-B 暴露 SMX 之擬合結果。



圖十、DEBtox model 擬合 *C. elegans* 暴露 SMX 對繁殖之影響。

(A) 於 AGW-A 暴露 SMX 之擬合結果。

(B) 於 AGW-B 暴露 SMX 之擬合結果。



## 5.8 長期共暴露 EE2 及 SMX 對 *C. elegans* 生長之影響

臺灣地下水受多種 PPCPs 污染 (Lin et al., 2015)，且有研究指出，環境中多種污染物單一物質及混合物暴露對生物之生長毒性將有所差異 (Magdaleno et al., 2015)。因此，本研究以臺灣地下水中環境濃度較高之 EE2 及 SMX 為例，探討長期共暴露 PPCPs 對 *C. elegans* 生長之影響，並以無效應濃度 1 mg/L EE2 (圖三 C, D) 與不同濃度的 SMX 共暴露，探討是否造成生長毒性有所差異。

本研究觀察 *C. elegans* 自幼蟲時期暴露 EE2 及 SMX 至第 6 天的體長變化，結果顯示，在幼蟲階段個別暴露 1 mg/L EE2 (0 mg/L SMX) 及共暴露不同濃度 SMX，與控制組 (control) 未有明顯差距，經 4 天達成蟲階段後則有些微差異 (圖十一 A, B)。第 4 天結果顯示，*C. elegans* 在 AGW-A 中共暴露 1 mg/L EE2 與 0.001 mg/L SMX 並未對第 0 天成蟲造成影響，而在共暴露 1 mg/L EE2 與 1、10 及 100 mg/L SMX 則顯著抑制生長，與控制組相比分別下降 3.7%、4.7% 及 3.6% (圖十一 C)。另與個別暴露 1 mg/L EE2 (0 mg/L SMX) 及共暴露結果相比，在共暴露 1 mg/L EE2 及 0.001 mg/L SMX 未與個別暴露 1 mg/L EE2 有顯著差異，而在共暴露 1、10 及 100 mg/L SMX 則與個別暴露 1 mg/L EE2 則有顯著差異，與個別暴露相比，抑制生長效應分別增強 2.2%、3.1% 及 2.1% (圖十一 C)。

*C. elegans* 在 AGW-B 中共暴露 1 mg/L EE2 (0 mg/L SMX) 與 0.001 及 1 mg/L SMX 並未對第 0 天成蟲造成影響，而在共暴露 1 mg/L EE2 與 10 及 100 mg/L SMX 則顯著抑制生長，與控制組相比，分別下降 4.9% 及 2.7% (圖十一 D)。再與個別暴露 1 mg/L EE2 及共暴露結果相比，共暴露 1 mg/L EE2 與 0.001 及 1 mg/L SMX 未與個別暴露 1 mg/L EE2 有顯著差異，而共暴露 10 及 100 mg/L SMX 則與個別暴露 1 mg/L EE2 有顯著差異，與個別暴露相比，抑制生長效應分別增強 4.8% 及 2.6% (圖十一 D)。

由本研究結果顯示，於 AGW-A 中個別暴露 10 及 100 mg/L SMX 與 AGW-B 中個別暴露 0.001 及 1 mg/L SMX 都不會抑制 *C. elegans* 生長 (圖五 C, D)，然而，當與 1 mg/L EE2 (無效應濃度) 共暴露後，則導致 *C. elegans* 生長受到抑制，最低有效應濃度分別為 1 mg/L SMX 和 10 mg/L SMX，顯示共暴露 EE2 及 SMX 時，EE2 會增強 SMX 的生長毒性效應 (圖十一 C, D)。

有研究以水蚤 (*Daphnia magna*) 共暴露 0.1 ng/L EE2 及其他 PPCPs，結果發現於低濃度共暴露時，將不會明顯抑制生長 (Dietrich et al., 2010)。另有研究將胖頭鰻 (Fathead minnows) 暴露於多種 PPCPs 以探討混合物之生長毒性，結果發現於環境濃度下 (ng/L) (低濃度) 共暴露時，不會顯著影響體長 (Parrott and Bennie, 2009)，與本研究成果相似。綜合以上，個別暴露及共暴露於低濃度 PPCPs 可能



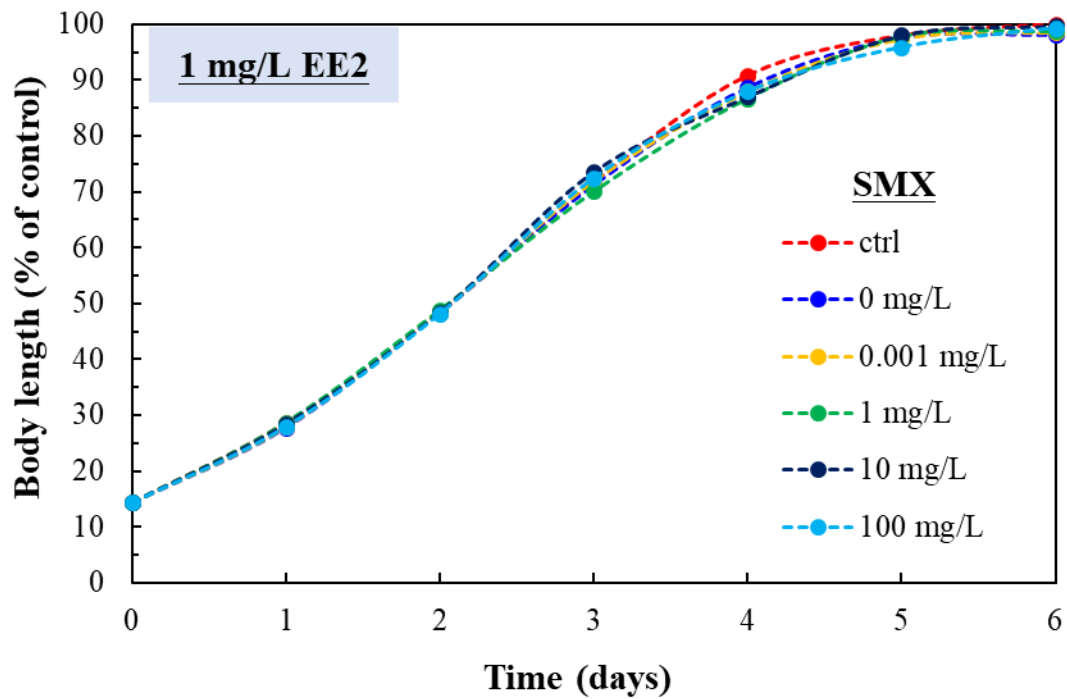
## 結果與討論

不會影響生長，然而，PPCPs 持續累積至環境中，且有研究曾於放流水中檢測出 1 mg/L SMX (Nantaba et al., 2020)，顯示部份環境中含有較高濃度 SMX，則可能受到其它 PPCPs 強化毒性，並可能對非目標生物造成不良影響。

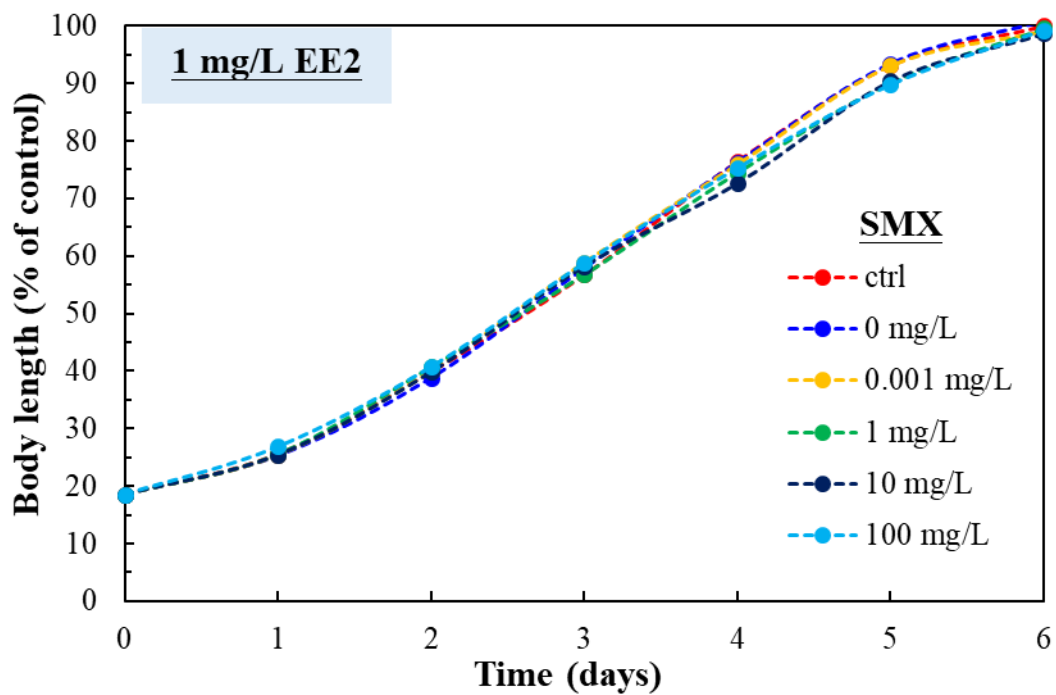


提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

(A)



(B)



圖十一、*C. elegans* 暴露 EE2 及 SMX 對生長造成之影響。

(A) 於 AGW-A 自 L1 暴露 EE2 及 SMX 至第 6 天之生長曲線。

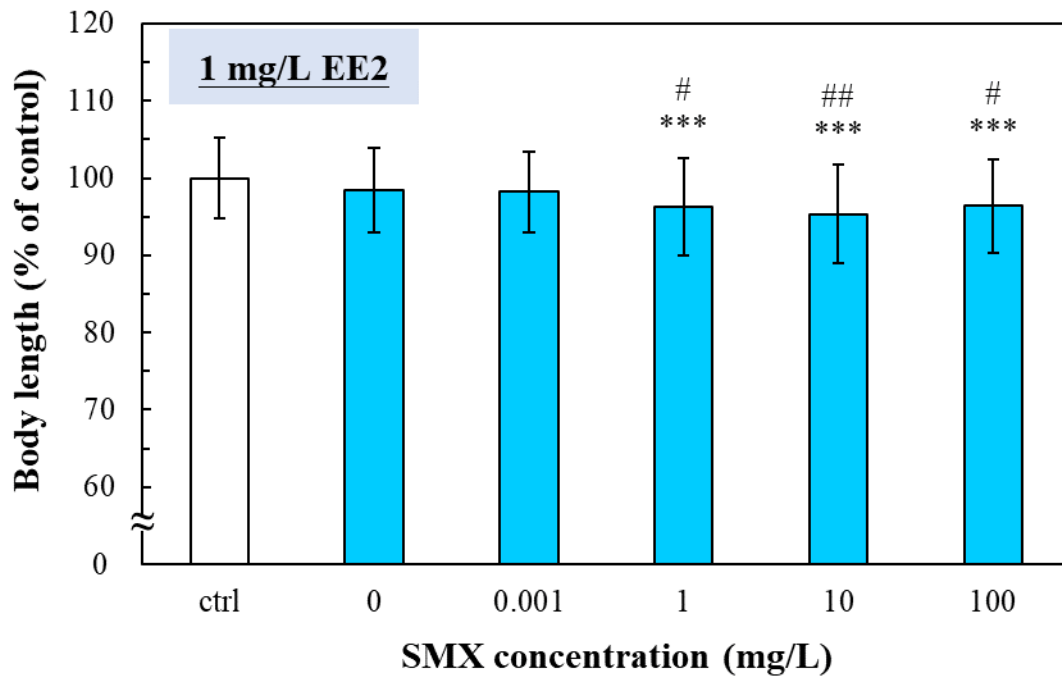
(B) 於 AGW-B 自 L1 暴露 EE2 及 SMX 至第 6 天之生長曲線。

(ctrl, 0 mg/L EE2 and 0 mg/L SMX)

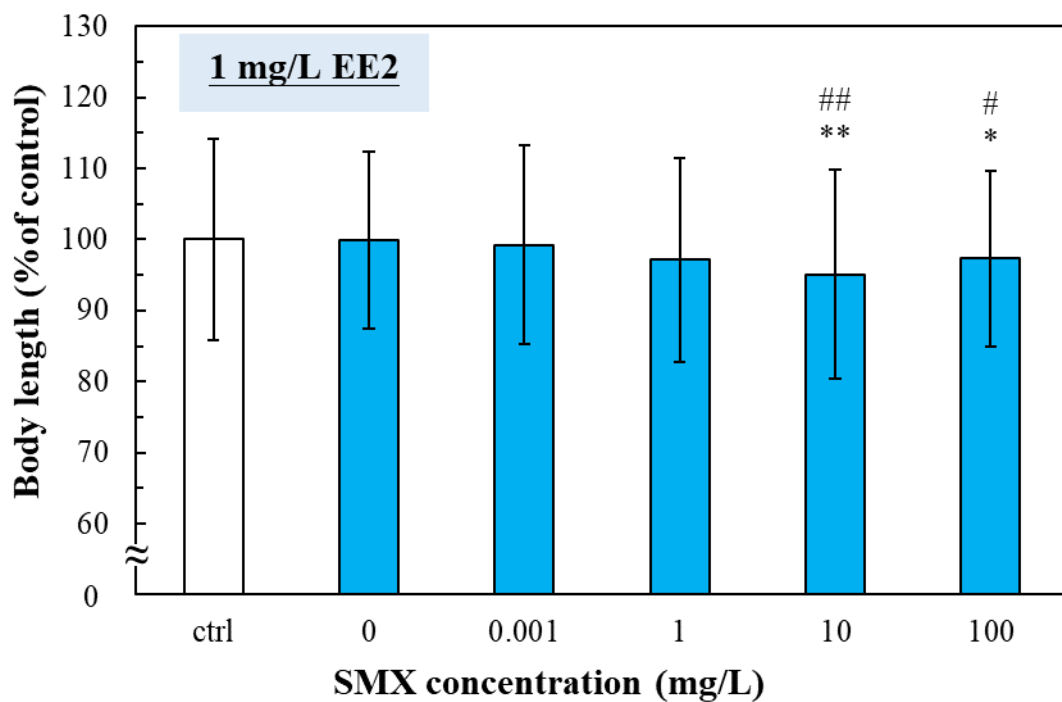




(C)



(D)



圖十一 (續)、*C. elegans* 暴露 EE2 及 SMX 對生長造成之影響。

(C) 於 AGW-A 暴露 EE2 及 SMX 之第 4 天 (成蟲第 0 天) 體長。

(D) 於 AGW-B 暴露 EE2 及 SMX 之第 4 天 (成蟲第 0 天) 體長。

(\* , statistically significant with ctrl; \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ; #, statistically significant with only 1 mg/L EE2; #  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$ )



## 5.9 長期共暴露 EE2 及 SMX 對 *C. elegans* 繁殖之影響

已有許多研究針對不同種類 PPCPs 以探討單一物質繁殖毒性，然而，環境中常存在多種污染物質，且物質混合可能影響毒性效應，如拮抗作用 (antagonistic effect)、相加作用 (addition effect) 或協同作用 (synergistic effect) (Hamid et al., 2021)。因此，本研究以 *C. elegans* 長期共暴露 EE2 及 SMX，並參考個別暴露 EE2 繁殖毒性試驗結果 (圖四)，探討 EE2 及 SMX 共暴露是否造成毒性效應改變。

本研究結果顯示，*C. elegans* 於 AGW-A 中持續暴露 1 mg/L EE2 (0 mg/L SMX) 會明顯造成 total brood size 累積趨勢下降，當共暴露 0.001、1、10 及 100 mg/L SMX 後，total brood size 累積曲線與控制組及個別暴露 1 mg/L EE2 皆有明顯差異 (圖十二 A)。於 AGW-B 中持續暴露 1 mg/L EE2 則未明顯造成 total brood size 累積曲線下降，但共暴露 0.001、1、10 及 100 mg/L SMX 後，total brood size 累積曲線與控制組有明顯差異，亦與個別暴露 1 mg/L EE2 之 total brood size 累積曲線有所區隔 (圖十二 B)。結果顯示，地下水成分會影響 EE2 及 SMX 共暴露繁殖毒性。

於 AGW-A 自幼蟲時期暴露 1 mg/L EE2 會導致 total brood size 減少，共暴露 0.001、1、10 及 100 mg/L SMX 亦顯著造成繁殖能力下降，與控制組相比分別減少 28.3%、24.3%、28.9% 及 24.3% (圖十二 C)。另與個別暴露 1 mg/L EE2 相比，共暴露 0.001、1、10 及 100 mg/L SMX 分別導致抑制繁殖效應增強 14.2%、10.2%、14.8% 及 10.2% (圖十二 C)。於 AGW-B 自幼蟲時期個別暴露 1 mg/L EE2 及共暴露 0.001 mg/L SMX 均未顯著抑制繁殖能力，而在共暴露 1、10 及 100 mg/L SMX 則顯著減少 total brood size 形成，與控制組相比，分別下降 20.2%、16.8% 及 20.7%。再與個別暴露 1 mg/L EE2 相比，共暴露 1、10 及 100 mg/L SMX 分別導致抑制效應增強 16.3%、12.9% 及 16.8% (圖十二 D)，由以上成果顯示，共暴露 EE2 及 SMX 將造成繁殖毒性增強 (圖十二)。

此外，於 AGW-A 個別暴露 0.001、1、10 及 100 mg/L SMX 均導致繁殖能力下降，與控制組相比，分別減少 6%、5%、7% 及 8% (圖六 C)，與 1 mg/L EE2 共暴露後，相較控制組減少 28.3%、24.3%、28.9% 及 24.3% (圖十二 C)。於 AGW-B 個別暴露 0.001、1、10 及 100 mg/L SMX 均未顯著抑制繁殖能力，再與無效應濃度 1 mg/L EE2 共暴露後，與控制組相比分別降低 9.5%、20.2%、16.8% 及 20.7% (圖十二 D)。由本研究成果發現 *C. elegans* 長期共暴露 EE2 及 SMX 造成繁殖毒性較個別暴露明顯，顯示 EE2 及 SMX 可能透過協同作用造成繁殖毒性增強，且共暴露情境仍以繁殖能力為較敏感毒性指標 (圖十一、十二)。

有研究指出，以水蚤 *D. magna* 長期單一暴露 20 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ) EE2 及 500 ppb norethindrone (NOR) 均不影響子代數量，以 5.88 ppb EE2 及 94.12 ppb NOR 則顯

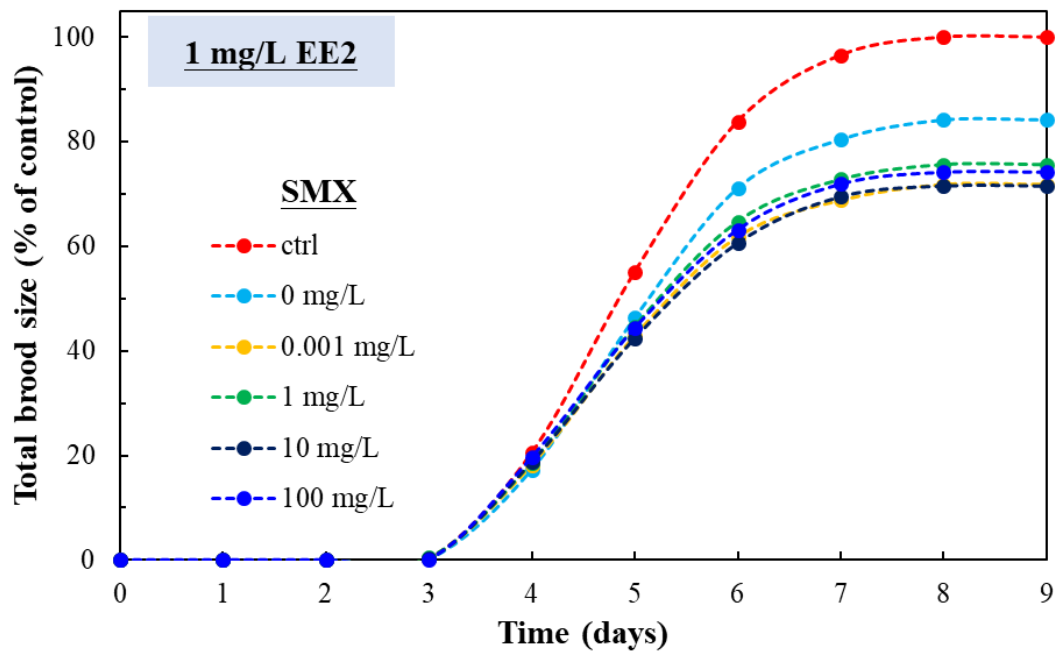


著造成子代數量減少，顯示共暴露將影響毒性效應，且於較低濃度即有抑制效果 (Goto and Hiromi, 2003)，與本研究成果相似。亦有研究利用斑馬魚 (*Danio rerio*) 探討共暴露 EE2 及 dibutyl phthalate (DBP) 之繁殖毒性，結果發現共暴露透過相加作用使抑制效應較單一暴露強，導致繁殖能力下降 (Xu et al., 2014)，與本研究成果相似。有研究將多種 PPCPs 混合，包含 EE2、carbamazepine (CBZ)、diclofenac (DIC) 及 metoprolol (MET)，探討共暴露繁殖毒性，發現子代數量顯著降低，亦引起多世代之繁殖不良影響 (Dietrich et al., 2010)。另有研究利用其他 biomarker 探討鯽魚 (*Carassius auratus*) 共暴露於 SMX 及 NOR 之單一暴露及共暴露毒性，並以生物體內 vitellogenin (vtg) 含量作為繁殖毒性指標，結果發現體內 vtg 含量於共暴露後顯著下降，顯示共暴露使繁殖毒性增強 (Liu et al., 2014)，與本研究結果相似。綜上所述，物質單一及混合暴露將使毒性效應增強，顯示環境中存在多種污染物質將產生不可預期之變化，對生物造成繁殖能力不良影響，可能進一步導致族群衰退。

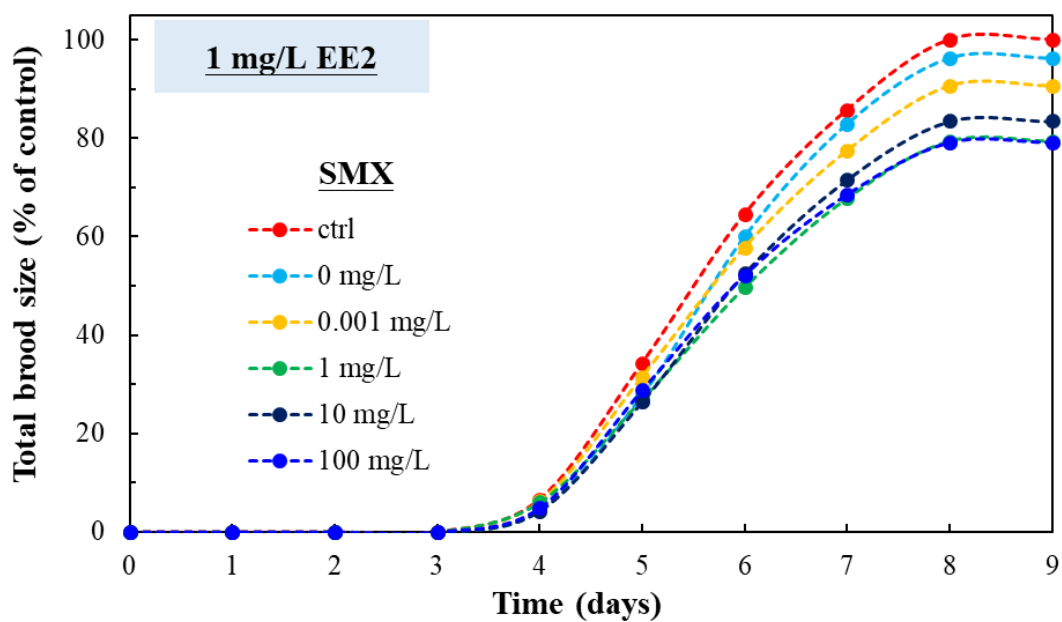


提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

(A)



(B)



圖十二、*C. elegans* 暴露 EE2 及 SMX 對繁殖造成之影響。

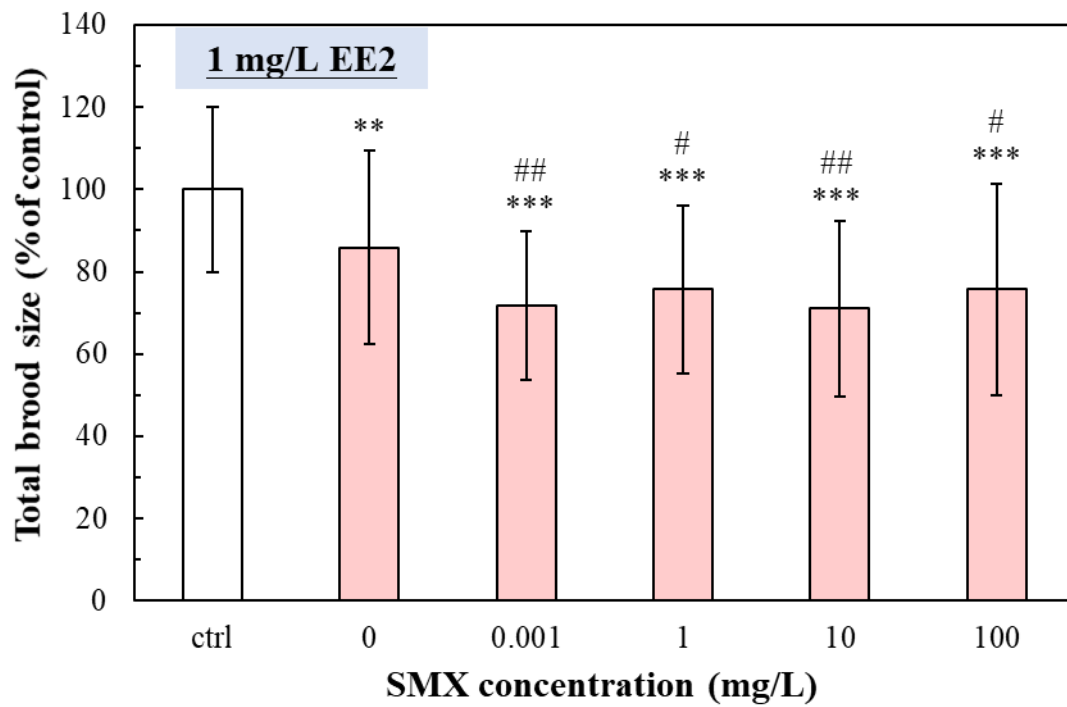
(A) 於 AGW-A 自 L1 暴露 EE2 及 SMX 至第九天之 brood size 累積曲線。

(B) 於 AGW-B 自 L1 暴露 EE2 及 SMX 至第九天之 brood size 累積曲線。

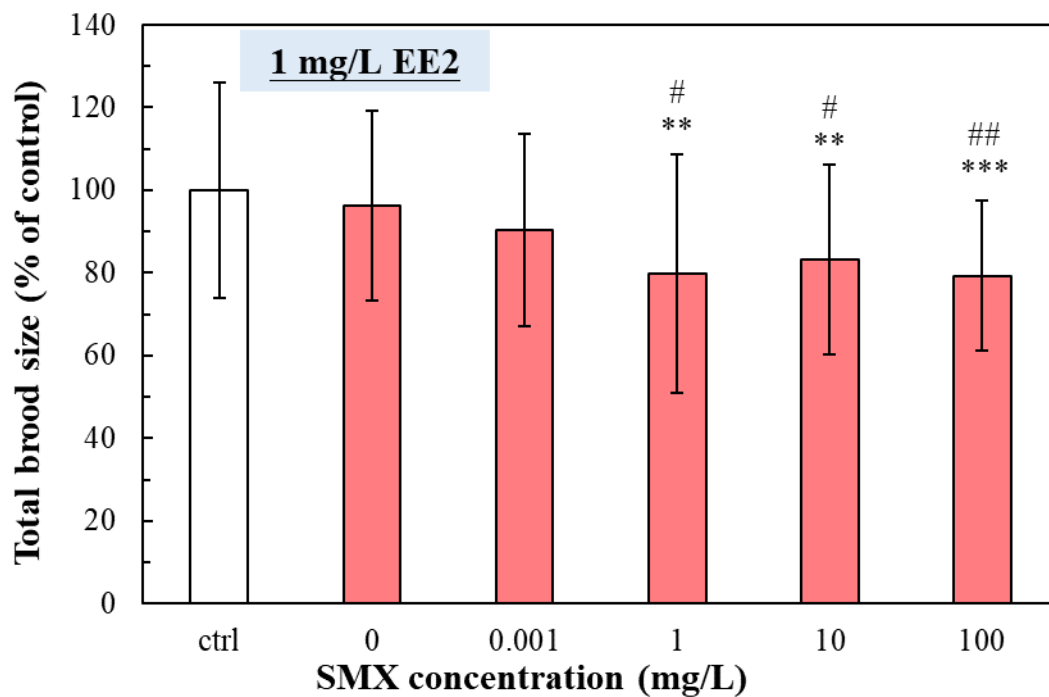
(ctrl, 0 mg/L EE2 and 0 mg/L SMX)



(C)



(D)

圖十二 (續)、*C. elegans* 暴露 EE2 及 SMX 對繁殖造成之影響。

(C) 於 AGW-A 暴露 EE2 及 SMX 之 total brood size。

(D) 於 AGW-B 暴露 EE2 及 SMX 之 total brood size。

(\*, statistically significant with ctrl; \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ; #, statistically significant with only 1mg/L EE2; #  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$ )



## 5.10 DEBtox model 評估共暴露之潛在地下水環境風險

有許多研究以傳統 addition model 探討物質共暴露之毒性效應，如：concentration addition (CA) 或 independent addition (IA) (Hamid et al., 2021)。然而，傳統方法僅能針對單一毒性指標評估毒性效應及推估 NEC、EC<sub>50</sub> 等指標，而利用 DEBtox model 不僅可利用能量分配角度推估混合物毒性作用機制，還可利用多種物質、多種劑量及不同 endpoints 之共暴露情境做綜觀性之生態風險評估。

由 DEBtox model 推估共暴露 EE2 及 SMX 之毒物代謝作用機制可知，於 AGW-A 之最佳擬合結果為增加生長及繁殖成本，於 AGW-B 則為增加繁殖成本 (附錄五)。擬合結果顯示，繁殖效應均較生長效應明顯 (圖十三、十四)，與上述共暴露毒性試驗成果發現繁殖為較敏感之毒性指標結果相符 (圖十一、十二)。

毒性參數中，兩種 AGW 之  $k_d$  值分別為 0.04 及 0.01，顯示 *C. elegans* 共暴露 EE2 及 SMX 之暴露濃度將以較慢速率與體內濃度達成平衡，反映此共暴露情境可能未立即對 *C. elegans* 造成損傷 (表三)，此與前述生長毒性試驗中於兩種 AGW 共暴露 EE2 及 SMX 之幼年時期生長狀況未明顯造成不良影響結果相符 (圖十一)。此外，由模式計算兩種 AGW 共暴露 EE2 及 SMX 之 NEC 值分別為  $1.14 \times 10^{-6}$  及  $1.1 \times 10^{-5}$  mg/L，均較個別暴露 EE2 及個別暴露 SMX 計算之 NEC 值低 (表二)，顯示 *C. elegans* 共暴露後，以更低濃度影響能量分配，並進一步造成生長及繁殖毒性，且毒性強度  $b_b$  值亦隨共暴露情境而提高 (表二、三)。

由本研究成果發現於兩種 AGW 中個別暴露 EE2 毒物作用機制為增加生長及繁殖成本，而個別暴露 SMX 分別為增加繁殖成本及增加生長與繁殖成本，因此，可推論 EE2 和 SMX 透過相似作用機制影響生物體能量代謝並造成毒性效應。此外，於兩種 AGW 共暴露 EE2 與 SMX 毒物作用機制分別為增加生長與繁殖成本及增加繁殖成本，顯示共暴露後亦為類似毒物作用機制，且由生長及繁殖毒性試驗結果發現，共暴露後可能以協同作用造成毒性效應增強 (圖十一、十二)，毒性試驗及模式擬合結果均符合上述假設。過去研究發現共暴露多種 PPCPs 會導致雌激素作用較單一暴露增強，對繁殖系統造成不良 (Hamid et al., 2021)。有研究證明共暴露 SMX 與其他 PPCPs，可能強化雌激素作用，導致內分泌系統調控因子受影響 (Hamid et al., 2022)。因此，可推測 EE2 與 SMX 可能透過干擾雌激素相關調控機制，進一步破壞能量分配而影響繁殖能力。

本研究進一步以模式擬合 NEC 作為環境濃度閾值，參考臺灣地下水中 EE2 及 SMX 環境濃度 (Lin et al., 2015)，並採用前人研究方法計算混合物之 RQ 以評估共暴露生態風險 (Zeng et al., 2018)。結果顯示，在兩種 AGW 之 RQ 分別為 3195





及 311，表示臺灣地下水中同時存在 EE2 及 SMX 具高環境風險。值得注意的是，在 AGW-A 及 AGW-B 中，SMX 之 RQ 分別為 31.9 及 77.4；EE2 之 RQ 分別為 53.7 及 43.1。顯示當地下水中同時存在 EE2 及 SMX 時，造成協同作用環境風險，此和毒性的數據相符。

有研究利用 concentration addition model 計算單一及共暴露 benzene 及  $K_2Cr_2O_7$  之 NEC 值，並同樣以 RQ 評估生態風險，結果發現共暴露後 RQ 提高，顯示共暴露更具生態風險 (Backhaus and Faust, 2012)。另有研究利用前人實驗成果並結合模式計算，顯示混合物毒性之 NEC 值較低 (Sigurnjak Bureš et al., 2021)，與本研究結果相似。綜上所述，環境中存在多種污染物，且許多 PPCPs 性質穩定而持續累積於環境中，造成生物體暴露於多種化學物質時間長，而共暴露情境將降低 NEC 值，透過環境濃度及風險評估計算可推知 PPCPs 對生態具有高風險，且單一 PPCPs 風險評估可能低估環境中 PPCPs 混合毒性對生態造成實際影響。

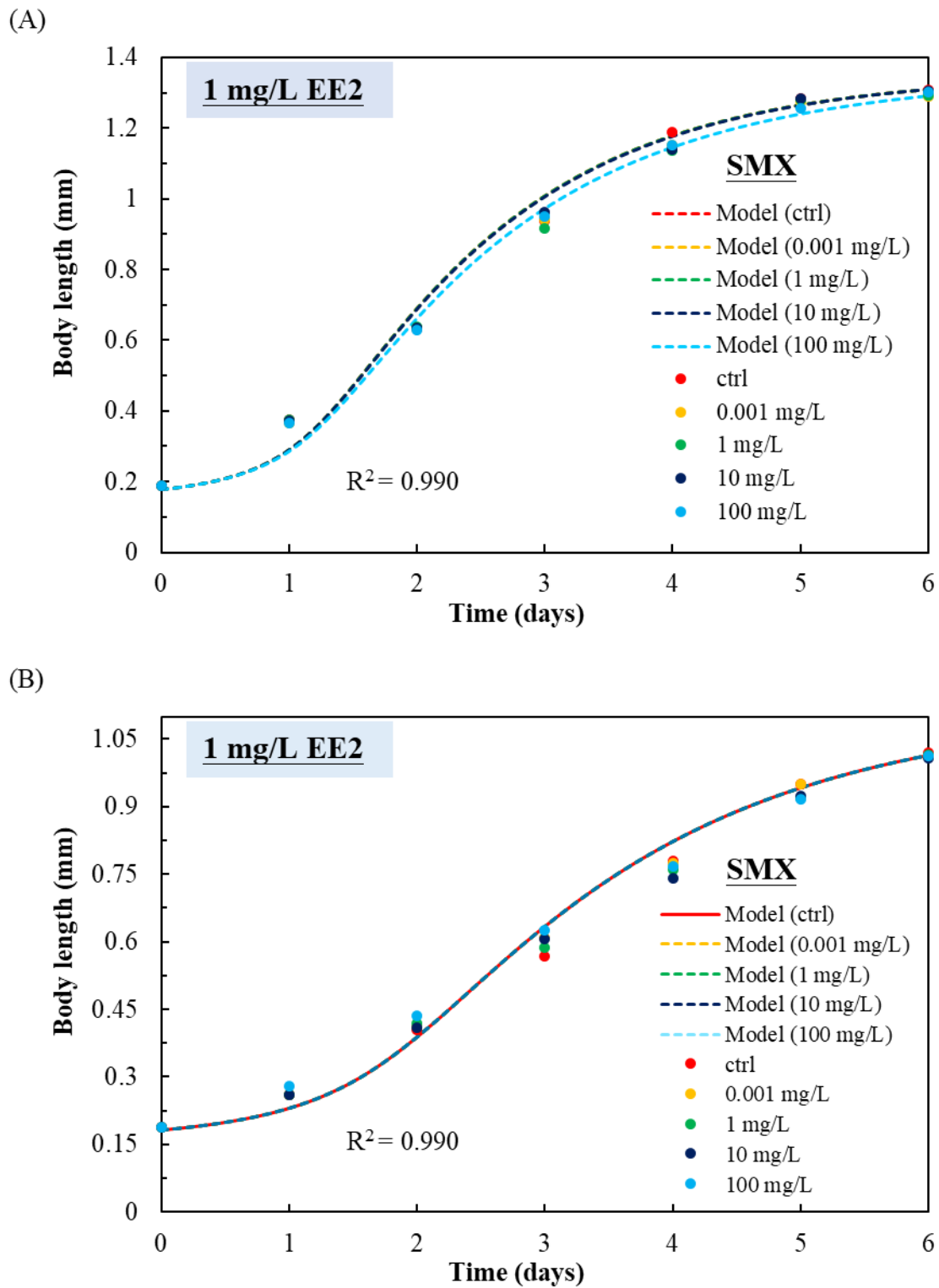




提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

表三、DEBtox model 擬合共暴露之參數值。

Parameter	Unit	AGW-A	AGW-B
<b>Physiological parameters for control</b>			
$L_0$	mm	0.21	0.18
$L_p$	mm	0.76 – 0.83	0.7 – 0.84
$L_m$	mm	1.45 – 1.60	1.14 – 1.41
$r_B$	1/day	0.29 – 0.51	0.29 – 0.55
$R_m$	eggs/day	50 – 51	55 – 59
$f$		1	1
<b>Toxicological parameters for EE2 and SMX</b>			
$k_d$	1/day	0.04	0.01
$z_b$	mg/L	$1.14 \times 10^{-6}$	$1.17 \times 10^{-5}$
$b_b$	L/mg	0.009	0.055



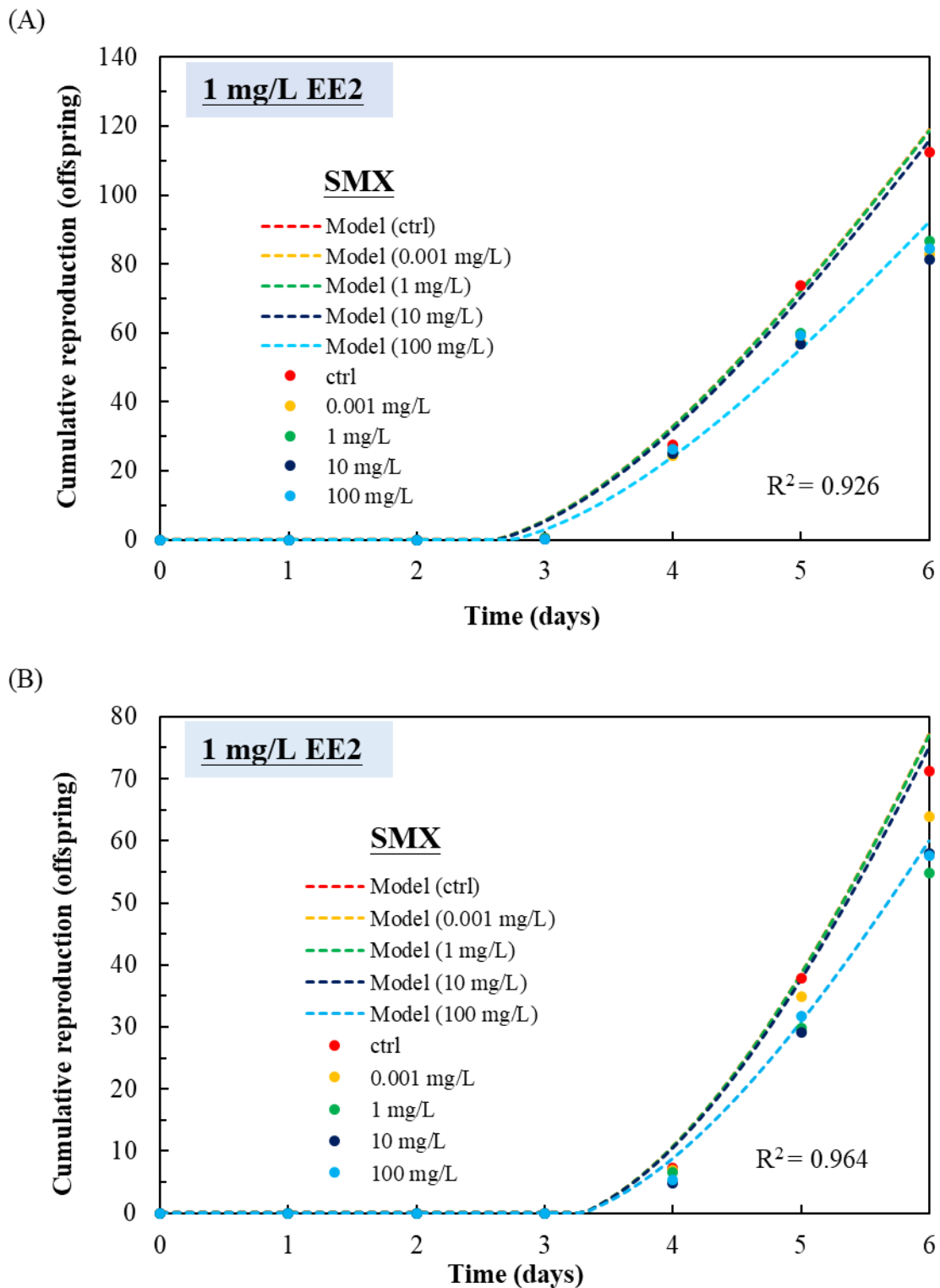
圖十三、DEBtox model 擬合 *C. elegans* 共暴露對生長之影響。

(A) 於 AGW-A 共暴露 EE2 及 SMX 之擬合結果。

(B) 於 AGW-B 共暴露 EE2 及 SMX 之擬合結果。



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例



圖十四、DEBtox model 擬合 *C. elegans* 共暴露對繁殖之影響。

(A) 於 AGW-A 共暴露 EE2 及 SMX 之擬合結果。

(B) 於 AGW-B 共暴露 EE2 及 SMX 之擬合結果。



## (六) 結論與建議

本研究期末報告依計畫內容，已完成個別暴露與共暴露 EE2 及 SMX 生長與繁殖毒性試驗，並已完成個別暴露與共暴露 EE2 及 SMX 之 DEBtox model 分析及計算環境風險。

個別暴露部分，本研究結果發現，於兩種 AGW 中，*C. elegans* 暴露 EE2 導致生長毒性，而 SMX 則不顯著抑制生長。由繁殖試驗結果可知，於 AGW-A 中，EE2 與 SMX 在臺灣地下水環境濃度下均造成 *C. elegans* 繁殖毒性，顯示 EE2 及 SMX 具潛在環境風險。此外，由 DEBtox model 擬合實驗數據，推估 NEC 並以臺灣地下水環境濃度計算 RQ 結果顯示，於不同地下水環境中，EE2 與 SMX 均為高環境風險物質。

共暴露部分，於兩種 AGW 中，*C. elegans* 共暴露 EE2 及 SMX 均導致生長與繁殖毒性增強。由繁殖試驗結果可知，於 AGW-A 中，EE2 與 SMX 共暴露於臺灣地下水環境濃度下造成 *C. elegans* 繁殖毒性，且毒性效應較單一暴露增強。由 DEBtox model 擬合實驗數據，結合 RQ 計算結果顯示，於不同地下水環境中，EE2 及 SMX 共同存在導致高環境風險，兩者具協同作用，且可能透過相似毒物作用途徑干擾能量分配，造成個體及族群之生態環境風險。

本研究已建立個別暴露及共暴露之毒性資料及評估環境風險方法，以期未來可協助管理地下水資源與永續利用。綜上所述，地下水環境中，生物體長期暴露於多種 PPCPs，可利用毒性試驗及模式擬合推估毒物作用機制，然而，化學物質之複雜交互作用可能透過作用機制改變而造成不同毒性效應，因此本研究提出以下建議：

1. 結合其他 model，以建立毒性效應之劑量反應關係，如 Hill model 或 CA/IA model。
2. 由於 DEBtox model 為透過生長（體長）及繁殖（子代數）並以能量分配觀點推估毒物作用機制，而能量平衡牽涉多種代謝途徑，未來可結合其他 biomarkers 探討相關分子調控機制。
3. 環境中存在多種 PPCPs，探討單一物質毒性效應，可能低估生態環境風險，未來可利用 PPCPs 個別暴露之毒理機制，預測多種 PPCPs 共暴露之生態環境風險。
4. 建議持續監測地下水中 PPCPs 的種類及濃度。此外，亦同時考量 PPCPs 的親疏水性（Kow），因其除了影響環境流布特性，也影響其生物累積性，並根據其毒性資料，建立關注物質的優先次序。



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例



## (七) 參考文獻

- 水利署 (2020) 水資源統計。2020.12.05 取自地下水觀測網。  
<http://pc183.hy.ntu.edu.tw/gwater/resources-stat.php>
- Agerstrand, M., and Ruden, C. (2010). Evaluation of the accuracy and consistency of the Swedish environmental classification and information system for pharmaceuticals. *Sci Total Environ* 408, 2327-2339.
- ASTM E2172-01 (2014). Standard Guide for Conducting Laboratory Soil Toxicity Tests with the Nematode *Caenorhabditis elegans* (West Conshohocken, PA: ASTM International).
- Baas, J., Augustine, S., Marques, G.M., and Dorne, J.L. (2018). Dynamic energy budget models in ecological risk assessment: From principles to applications. *Sci Total Environ* 628-629, 249-260.
- Backhaus, T., and Faust, M. (2012). Predictive environmental risk assessment of chemical mixtures: a conceptual framework. *Environ Sci Technol* 46, 2564-2573.
- Baker, J.A., Gilron, G., Chalmers, B.A., and Elphick, J.R. (2017). Evaluation of the effect of water type on the toxicity of nitrate to aquatic organisms. *Chemosphere* 168, 435-440.
- Blalock, B.J., Robinson, W.E., Loguinov, A., Vulpe, C.D., Krick, K.S., and Poynton, H.C. (2018). Transcriptomic and network analyses reveal mechanistic-based biomarkers of endocrine disruption in the marine mussel, *Mytilus edulis*. *Environ Sci Technol* 52, 9419-9430.
- Bu, Q., Wang, B., Huang, J., Deng, S., and Yu, G. (2013). Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China: A review. *J Hazard Mater* 262, 189-211.
- Caldwell, D.J., Mastrocco, F., Hutchinson, T.H., Lange, R., Heijerick, D., Janssen, C., Anderson, P.D., and Sumpter, J.P. (2008). Derivation of an aquatic predicted no-effect concentration for the synthetic hormone, 17 $\alpha$ -ethinyl estradiol. *Environ Sci Technol* 42, 7046-7054.
- Capolupo, M., Diaz-Garduno, B., and Martin-Diaz, M.L. (2018). The impact of propranolol, 17 $\alpha$ -ethinylestradiol, and gemfibrozil on early life stages of marine organisms: Effects and risk assessment. *Environ Sci Pollut Res Int* 25, 32196-32209.



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

- Chen, J.Q., Brown, T.R., and Russo, J. (2009). Regulation of energy metabolism pathways by estrogens and estrogenic chemicals and potential implications in obesity associated with increased exposure to endocrine disruptors. *Bba-Mol Cell Res* 1793, 1128-1143.
- Chen, K.Y., and Chou, P.H. (2016). Detection of endocrine active substances in the aquatic environment in southern Taiwan using bioassays and LC-MS/MS. *Chemosphere* 152, 214-220.
- Chopra, S., and Kumar, D. (2018). Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) as Emerging Environmental Pollutants: Toxicity and Risk Assessment. In *Advances in Animal Biotechnology and its Applications*, S.K. Gahlawat, J.S. Duhan, R.K. Salar, P. Siwach, S. Kumar, and P. Kaur, eds. (Singapore: Springer Singapore), pp. 337-353.
- Clavijo, A., Kronberg, M.F., Rossen, A., Moya, A., Calvo, D., Salatino, S.E., Pagano, E.A., Morabito, J.A., and Munarriz, E.R. (2016). The nematode *Caenorhabditis elegans* as an integrated toxicological tool to assess water quality and pollution. *Sci Total Environ* 569, 252-261.
- Cleuvers, M. (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol Lett* 142, 185-194.
- Comber, S.D.W., Conrad, A.U., Hoss, S., Webb, S., and Marshall, S. (2006). Chronic toxicity of sediment-associated linear alkylbenzene sulphonates (LAS) to freshwater benthic organisms. *Environ Pollut* 144, 661-668.
- Dietrich, S., Ploessl, F., Bracher, F., and Laforsch, C. (2010). Single and combined toxicity of pharmaceuticals at environmentally relevant concentrations in *Daphnia magna* – a multigenerational study. *Chemosphere* 79, 60-66.
- Eamus, D., Fu, B., Springer, A.E., and Stevens, L.E. (2016). Groundwater Dependent Ecosystems: Classification, Identification Techniques and Threats. In *Integrated Groundwater Management: Concepts, Approaches and Challenges*, A.J. Jakeman, O. Barreteau, R.J. Hunt, J.-D. Rinaudo, and A. Ross, eds. (Cham: Springer International Publishing), pp. 313-346.
- Ebele, A.J., Abou-Elwafa Abdallah, M., and Harrad, S. (2017). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerg Contam* 3, 1-16.





- Fang, T.H., Nan, F.H., Chin, T.S., and Feng, H.M. (2012). The occurrence and distribution of pharmaceutical compounds in the effluents of a major sewage treatment plant in Northern Taiwan and the receiving coastal waters. *Mar Pollut Bull* 64, 1435-1444.
- Fu, Q.G., Malchi, T., Carter, L.J., Li, H., Gan, J., and Chefetz, B. (2019). Pharmaceutical and personal care products: From wastewater treatment into agro-food systems. *Environ Sci Technol* 53, 14083-14090.
- Goto, T., and Hiromi, J. (2003). Toxicity of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol and norethindrone, constituents of an oral contraceptive pill to the swimming and reproduction of cladoceran *Daphnia magna*, with special reference to their synergetic effect. *Mar Pollut Bull* 47, 139-142.
- Gou, S., Gonzales, S., and Miller, G.R. (2015). Mapping potential groundwater-dependent ecosystems for sustainable management. *Groundwater* 53, 99-110.
- Graves, A.L., Boyd, W.A., and Williams, P.L. (2005). Using transgenic *Caenorhabditis elegans* in soil toxicity testing. *Arch Environ Contam Toxicol* 48, 490-494.
- Grizzetti, B., Lanzaova, D., Liqueste, C., Reynaud, A., and Cardoso, A.C. (2016). Assessing water ecosystem services for water resource management. *Environ Sci Policy* 61, 194-203.
- Guerrey, A.D., Polasky, S., Lubchenco, J., Chaplin-Kramer, R., Daily, G.C., Griffin, R., Ruckelshaus, M., Bateman, I.J., Duraiappah, A., Elmqvist, T., Feldman, M.W., Folke, C., Hoekstra, J., Kareiva, P.M., Keeler, B.L., Li, S., McKenzie, E., Ouyang, Z., Reyers, B., Ricketts, T.H., Rockström, J., Tallis, H., Vira, B. (2015). Natural capital and ecosystem services informing decisions: From promise to practice. *Proc Natl Acad Sci USA* 112, 7348-7355.
- Guruge, K.S., Goswami, P., Tanoue, R., Nomiya, K., Wijesekara, R.G.S., and Dharmaratne, T.S. (2019). First nationwide investigation and environmental risk assessment of 72 pharmaceuticals and personal care products from Sri Lankan surface waterways. *Sci Total Environ* 690, 683-695.
- Haghani, A., Dalton, H.M., Safi, N., Shirmohammadi, F., Sioutas, C., Morgan, T.E., Finch, C.E., and Curran, S.P. (2019). Air pollution alters *Caenorhabditis elegans* development and lifespan: Responses to traffic-related nanoparticulate matter. *J Gerontol A* 74, 1189-1197.



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

- Hamid, N., Junaid, M., Manzoor, R., Duan, J.-J., Lv, M., Xu, N., and Pei, D.-S. (2022). Tissue distribution and endocrine disruption effects of chronic exposure to pharmaceuticals and personal care products mixture at environmentally relevant concentrations in zebrafish. *Aquat Toxicol* 242, 106040.
- Hamid, N., Junaid, M., and Pei, D.-S. (2021). Combined toxicity of endocrine-disrupting chemicals: A review. *Ecotoxicol Environ Saf* 215, 112136.
- Hopewell, H., Floyd, K.G., Burnell, D., Hancock, J.T., Allanguillaume, J., Lademery, M.R., and Wilson, I.D. (2017). Residual ground-water levels of the neonicotinoid thiacloprid perturb chemosensing of *Caenorhabditis elegans*. *Ecotoxicology* 26, 981-990.
- Hose, G.C. (2005). Assessing the need for groundwater quality guidelines for pesticides using the species sensitivity distribution approach. *Hum Ecol Risk Assess* 11, 951-966.
- Höss, S., Jänsch, S., Moser, T., Junker, T., and Römbke, J. (2009). Assessing the toxicity of contaminated soils using the nematode *Caenorhabditis elegans* as test organism. *Ecotox Environ Safe* 72, 1811-1818.
- How, C.M., Yen, P.L., Wei, C.C., Li, S.W., and Liao, V.H.C. (2019). Early life exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate causes age-related declines associated with insulin/IGF-1-like signaling pathway and SKN-1 in *Caenorhabditis elegans*. *Environ Pollut* 251, 871-878.
- Hu, X.G., Zhou, Q.X., and Luo, Y. (2010). Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China. *Environ Pollut* 158, 2992-2998.
- Hua, J., Han, J., Wang, X., Guo, Y., and Zhou, B. (2016). The binary mixtures of megestrol acetate and 17 $\alpha$ -ethynylestradiol adversely affect zebrafish reproduction. *Environ Pollut* 213, 776-784.
- Huang, B., Sun, W., Li, X., Liu, J., Li, Q., Wang, R., and Pan, X. (2015). Effects and bioaccumulation of 17 $\beta$ -estradiol and 17 $\alpha$ -ethynylestradiol following long-term exposure in crucian carp. *Ecotoxicol Environ Saf* 112, 169-176.
- Huang, C.W., Chai, Z.Y., Yen, P.L., How, C.M., Yu, C.W., Chang, C.H., and Liao, V.H.C. (2020). The bioavailability and potential ecological risk of copper and zinc in river sediment are affected by seasonal variation and spatial distribution. *Aquat Toxicol*



- 227, 105604.
- Islam, R., Kit Yu, R.M., O'Connor, W.A., Anh Tran, T.K., Andrew-Priestley, M., Leusch, F.D.L., and MacFarlane, G.R. (2020). Parental exposure to the synthetic estrogen 17 $\alpha$ -ethinylestradiol (EE2) affects offspring development in the Sydney rock oyster, *Saccostrea glomerata*. *Environ Pollut* 266, 114994.
- Jager, T. (2020). Revisiting simplified DEBtox models for analysing ecotoxicity data. *Ecol Model* 416, 108904.
- Jager, T., Gudmundsdottir, E.M., and Cedergreen, N. (2014). Dynamic modeling of sublethal mixture toxicity in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Environ Sci Technol* 48, 7026-7033.
- Jager, T., Vandenbrouck, T., Baas, J., De Coen, W.M., and Kooijman, S.A.L.M. (2010). A biology-based approach for mixture toxicity of multiple endpoints over the life cycle. *Ecotoxicology* 19, 351-361.
- Jiang, X.S., Qu, Y.X., Liu, L.Q., He, Y., Li, W.C., Huang, J., Yang, H.W., and Yu, G. (2019). PPCPs in a drinking water treatment plant in the Yangtze River Delta of China: Occurrence, removal and risk assessment. *Front Env Sci Eng* 13, 27.
- Johnson, T.E. (2003). Advantages and disadvantages of *Caenorhabditis elegans* for aging research. *Exp Gerontol* 38, 1329-1332.
- Kidd, K.A., Blanchfield, P.J., Mills, K.H., Palace, V.P., Evans, R.E., Lazorchak, J.M., and Flick, R.W. (2007). Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 8897-8901.
- Kuroda, K., Murakami, M., Oguma, K., Muramatsu, Y., Takada, H., and Taldzawa, S. (2012). Assessment of groundwater pollution in Tokyo using PPCPs as sewage markers. *Environ Sci Technol* 46, 1455-1464.
- Lauretta, R., Sansone, A., Sansone, M., Romanelli, F., and Appetecchia, M. (2019). Endocrine disrupting chemicals: Effects on endocrine glands. *Front Endocrinol* 10, 178.
- Lecomte-Pradines, C., Hertel-Aas, T., Coutiris, C., Gilbin, R., Oughton, D., and Alonzo, F. (2017). A dynamic energy-based model to analyze sublethal effects of chronic gamma irradiation in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J Toxicol Environ Health A* 80, 830-844.



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

- Lee, W.N., Lin, A.Y.C., and Wang, X.H. (2014). The occurrence of quinolone and imidazole antibiotics in rivers in Central Taiwan. *Desalination Water Treat* 52, 1143-1152.
- Li, S.W., How, C.M., and Liao, V.H.C. (2018). Prolonged exposure of di(2-ethylhexyl) phthalate induces multigenerational toxic effects in *Caenorhabditis elegans*. *Sci Total Environ* 634, 260-266.
- Li, Z., Xiang, X., Li, M., Ma, Y.P., Wang, J.H., and Liu, X. (2015). Occurrence and risk assessment of pharmaceuticals and personal care products and endocrine disrupting chemicals in reclaimed water and receiving groundwater in China. *Ecotoxicol Environ Saf* 119, 74-80.
- Limbu, S.M., Zhou, L., Sun, S.X., Zhang, M.L., and Du, Z.Y. (2018). Chronic exposure to low environmental concentrations and legal aquaculture doses of antibiotics cause systemic adverse effects in Nile tilapia and provoke differential human health risk. *Environ Int* 115, 205-219.
- Lin, A.Y.C., Tsai, Y.T., Yu, T.H., Wang, X.H., and Lin, C.F. (2011). Occurrence and fate of pharmaceuticals and personal care products in Taiwan's aquatic environment. *Desalin Water Treat* 32, 57-64.
- Lin, T.Y., Wei, C.C., Huang, C.W., Chang, C.H., Hsu, F.L., and Liao, V.H.C. (2016). Both phosphorus fertilizers and indigenous bacteria enhance arsenic release into groundwater in arsenic-contaminated aquifers. *J Agric Food Chem* 64, 2214-2222.
- Lin, Y.C., Lai, W.W.P., Tung, H.H., and Lin, A.Y.C. (2015). Occurrence of pharmaceuticals, hormones, and perfluorinated compounds in groundwater in Taiwan. *Environ Monit Assess* 187, 256.
- Liu, D., Wu, S.M., Xu, H.Z., Zhang, Q., Zhang, S.H., Shi, L.L., Yao, C., Liu, Y.H., and Cheng, J. (2017). Distribution and bioaccumulation of endocrine disrupting chemicals in water, sediment and fishes in a shallow Chinese freshwater lake: Implications for ecological and human health risks. *Ecotoxicol Environ Saf* 140, 222-229.
- Liu, J.L., and Wong, M.H. (2013). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs): A review on environmental contamination in China. *Environ Int* 59, 208-224.
- Liu, J., Lu, G., Wu, D., and Yan, Z. (2014). A multi-biomarker assessment of single and combined effects of norfloxacin and sulfamethoxazole on male goldfish (*Carassius*



- auratus*). *Ecotoxicol Environ Saf* 102, 12-17.
- Liu, N., Jin, X.W., Feng, C.L., Wang, Z.J., Wu, F.C., Johnson, A.C., Xiao, H.X., Hollert, H., and Giesy, J.P. (2020a). Ecological risk assessment of fifty pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Chinese surface waters: A proposed multiple-level system. *Environ Int* 136, 105454.
- Liu, N., Jin, X.W., Yan, Z., Luo, Y., Feng, C.L., Fu, Z.Y., Tang, Z., Wu, F.C., and Giesy, J.P. (2020b). Occurrence and multiple-level ecological risk assessment of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in two shallow lakes of China. *Environ Sci Eur* 32, 69.
- Liu, S.Y., Saul, N., Pan, B., Menzel, R., and Steinberg, C.E.W. (2013). The non-target organism *Caenorhabditis elegans* withstands the impact of sulfamethoxazole. *Chemosphere* 93, 2373-2380.
- Lu, S., Lin, C., Lei, K., Xin, M., Wang, B., Ouyang, W., Liu, X., and He, M. (2021). Endocrine-disrupting chemicals in a typical urbanized bay of Yellow Sea, China: Distribution, risk assessment, and identification of priority pollutants. *Environ Pollut* 287, 117588.
- Magdaleno, A., Saenz, M.E., Juárez, A.B., and Moretton, J. (2015). Effects of six antibiotics and their binary mixtures on growth of *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Ecotoxicol Environ Saf* 113, 72-78.
- Major, K.M., DeCourten, B.M., Li, J., Britton, M., Settles, M.L., Mehinto, A.C., Connon, R.E., and Brander, S.M. (2020). Early life exposure to environmentally relevant levels of endocrine disruptors drive multigenerational and transgenerational epigenetic changes in a fish model. *Front Mar Sci* 7, 471.
- Margerit, A., Gomez, E., and Gilbin, R. (2016). Dynamic energy-based modeling of uranium and cadmium joint toxicity to *Caenorhabditis elegans*. *Chemosphere* 146, 405-412.
- Menzel, R., Swain, S.C., Hoess, S., Claus, E., Menzel, S., Steinberg, C.E.W., Reifferscheid, G., and Sturzenbaum, S.R. (2009). Gene expression profiling to characterize sediment toxicity - a pilot study using *Caenorhabditis elegans* whole genome microarrays. *Bmc Genomics* 10, 160.
- Moyson, S., Town, R.M., Vissenberg, K., and Blust, R. (2019). The effect of metal mixture composition on toxicity to *C. elegans* at individual and population levels.



Plos One 14, e0218929.

- Nagar, Y., Thakur, R.S., Parveen, T., Patel, D.K., Ram, K.R., and Satish, A. (2020). Toxicity assessment of parabens in *Caenorhabditis elegans*. *Chemosphere* 246, 125730.
- Nantaba F, Wasswa J, Kylin H, Palm WU, Bouwman H, Kümmerer K. (2020). Occurrence, distribution, and ecotoxicological risk assessment of selected pharmaceutical compounds in water from Lake Victoria, Uganda. *Chemosphere* 239, 124642
- Newton, T.J., and Bartsch, M.R. (2007). Lethal and sublethal effects of ammonia to juvenile *Lampsilis mussels* (Unionidae) in sediment and water-only exposures. *Environ Toxicol Chem* 26, 2057-2065.
- Ngo, T.H., Van, D.A., Tran, H.L., Nakada, N., Tanaka, H., and Huynh, T.H. (2021). Occurrence of pharmaceutical and personal care products in Cau River, Vietnam. *Environ Sci Pollut Res Int* 28, 12082-12091.
- Nigon, V.M., and Felix, M.-A. (2018). History of Research on *C. elegans* and Other Free-living Nematodes as Model Organisms. *WormBook*, T.C.e.R. Community, ed. (WormBook).
- Nkoom, M., Lu, G.H., and Liu, J.C. (2018). Occurrence and ecological risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in Taihu Lake, China: A review. *Environ Sci-Proc Imp* 20, 1640-1648.
- Ohoro, C.R., Adeniji, A.O., Okoh, A.I., and Okoh, O.O. (2019). Distribution and chemical analysis of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the environmental systems: A review. *Int J Environ Res Public Health* 16, 3026.
- Osenbruck, K., Glaser, H.R., Knoller, K., Weise, S.M., Moder, M., Wennrich, R., Schirmer, M., Reinstorf, F., Busch, W., and Strauch, G. (2007). Sources and transport of selected organic micropollutants in urban groundwater underlying the city of Halle (Saale), Germany. *Water Res* 41, 3259-3270.
- OSPAR (2013). OSPAR List of Chemicals for Priority Action (Revised 2013).
- Overturf, M.D., Anderson, J.C., Pandelides, Z., Beyger, L., and Holdway, D.A. (2015). Pharmaceuticals and personal care products: A critical review of the impacts on fish reproduction. *Crit Rev Toxicol* 45, 469-491.



- Pai, C.W., Leong, D., Chen, C.Y., and Wang, G.S. (2020). Occurrences of pharmaceuticals and personal care products in the drinking water of Taiwan and their removal in conventional water treatment processes. *Chemosphere* 256, 127002.
- Pan, B., Ning, P., and Xing, B.S. (2009). Part V-sorption of pharmaceuticals and personal care products. *Environ Sci Pollut Res* 16, 106-116.
- Park, H.B., Wei, Z., Oh, J., Xu, H., Kim, C.S., Wang, R., Wyche, T.P., Piizzi, G., Flavell, R.A. and Crawford, J.M. (2020). Sulfamethoxazole drug stress upregulates antioxidant immunomodulatory metabolites in *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol* 5, 1319-1329.
- Park, S., and Choi, K. (2008). Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems. *Ecotoxicology* 17, 526-538.
- Parrott, J.L., and Bennie, D.T. (2009). Life-cycle exposure of fathead minnows to a mixture of six common pharmaceuticals and triclosan. *J Toxicol Environ Health A* 72, 633-641.
- Peng, X.Z., Ou, W.H., Wang, C.W., Wang, Z.F., Huang, Q.X., Jin, J.B., and Tan, J.H. (2014). Occurrence and ecological potential of pharmaceuticals and personal care products in groundwater and reservoirs in the vicinity of municipal landfills in China. *Sci Total Environ* 490, 889-898.
- Pompei, C.M.E., Campos, L.C., da Silva, B.F., Fogo, J.C., and Vieira, E.M. (2019). Occurrence of PPCPs in a Brazilian water reservoir and their removal efficiency by ecological filtration. *Chemosphere* 226, 210-219.
- Pradhan, A., Olsson, P.E., and Jass, J. (2018). Di(2-ethylhexyl) phthalate and diethyl phthalate disrupt lipid metabolism, reduce fecundity and shortens lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Chemosphere* 190, 375-382.
- Queiros, L., Pereira, J.L., Goncalves, F.J.M., Pacheco, M., Aschner, M., and Pereira, P. (2019). *Caenorhabditis elegans* as a tool for environmental risk assessment: emerging and promising applications for a "nobelized worm". *Crit Rev Toxicol* 49, 411-429.
- Quinn, B., Gagne, F., and Blaise, C. (2008). An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Sci Total Environ* 389, 306-314.





- Ragusa, M.A., Costa, S., Cuttitta, A., Gianguzza, F., and Nicosia, A. (2017). Coexposure to sulfamethoxazole and cadmium impairs development and attenuates transcriptional response in sea urchin embryo. *Chemosphere* 180, 275-284.
- Raut, S., Kumar, A.V., Deshpande, S., Khambata, K., and Balasinor, N.H. (2021). Sex hormones regulate lipid metabolism in adult Sertoli cells: A genome-wide study of estrogen and androgen receptor binding sites. *J Steroid Biochem Mol Biol* 211, 105898.
- Roh, J.Y., Lee, J., and Choi, J. (2006). Assessment of stress-related gene expression in the heavy metal-exposed nematode *Caenorhabditis elegans*: A potential biomarker for metal-induced toxicity monitoring and environmental risk assessment. *Environ Toxicol Chem* 25, 2946-2956.
- Scholar, E. (2007). Sulfamethoxazole. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, S.J. Enna, and D.B. Bylund, eds. (New York: Elsevier), pp. 1-5.
- Schultz, C.L., Bart, S., Lahive, E., and Spurgeon, D.J. (2021). What is on the outside matters-surface charge and dissolve organic matter association affect the toxicity and physiological mode of action of polystyrene nanoplastics to *C. elegans*. *Environ Sci Technol* 55, 6065-6075.
- Schwindt, A.R., and Winkelman, D.L. (2016). Estimating the effects of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol on stochastic population growth rate of fathead minnows: a population synthesis of empirically derived vital rates. *Ecotoxicology* 25, 1364-1375.
- Serra-Compte, A., Alvarez-Munoz, D., Sole, M., Caceres, N., Barcelo, D., and Rodriguez-Mozaz, S. (2019). Comprehensive study of sulfamethoxazole effects in marine mussels: Bioconcentration, enzymatic activities and metabolomics. *Environ Res* 173, 12-22.
- Sharma, B.M., Becanova, J., Scheringer, M., Sharma, A., Bharat, G.K., Whitehead, P.G., Klanova, J., and Nizzetto, L. (2019). Health and ecological risk assessment of emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, and artificial sweeteners) in surface and groundwater (drinking water) in the Ganges River Basin, India. *Sci Total Environ* 646, 1459-1467.
- Sigurnjak Bureš, M., Cvetnić, M., Miloloža, M., Kučić Grgić, D., Markić, M., Kušić, H., Bolanča, T., Rogošić, M., and Ukić, Š. (2021). Modeling the toxicity of



- pollutants mixtures for risk assessment: a review. *Environ Chem Lett* 19, 1629-1655.
- Smith, G.J. (2008). White Paper Aquatic Life Criteria for Contaminants of Emerging Concern Part I General Challenges and Recommendations Prepared by the OW/ORD Emerging Contaminants Workgroup.
- Sochova, I., Hofman, J., and Holoubek, I. (2007). Effects of seven organic pollutants on soil nematode *Caenorhabditis elegans*. *Environ Int* 33, 798-804.
- Sridevi, P., Chaitanya, R.K., Prathibha, Y., Balakrishna, S.L., Dutta-Gupta, A., and Senthilkumaran, B. (2015). Early exposure of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol and diethylstilbestrol induces morphological changes and alters ovarian steroidogenic pathway enzyme gene expression in catfish, *Clarias gariepinus*. *Environ Toxicol* 30, 439-451.
- Sui, Q., Cao, X., Lu, S., Zhao, W., Qiu, Z., and Yu, G. (2015). Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: A review. *Emerg Contam* 1, 14-24.
- Swain, S., Wren, J.F., Stuerzenbaum, S.R., Kille, P., Morgan, A.J., Jager, T., Jonker, M.J., Hankard, P.K., Svendsen, C., Owen, J., Hedley, B.A., Blaxter, M., Spurgeon, D.J. (2010). Linking toxicant physiological mode of action with induced gene expression changes in *Caenorhabditis elegans*. *Bmc Syst Biol* 4, 32.
- Tarazona, J.V., Escher, B.I., Giltrow, E., Sumpter, J., and Knacker, T. (2010). Targeting the environmental risk assessment of pharmaceuticals: Facts and fantasies. *Integr Environ Assess Manag* 6 Suppl, 603-613.
- Tiedeken, E.J., Tahar, A., McHugh, B., and Rowan, N.J. (2017). Monitoring, sources, receptors, and control measures for three European Union watch list substances of emerging concern in receiving waters - A 20 year systematic review. *Sci Total Environ* 574, 1140-1163.
- Traunspurger, W. (1996). Distribution of benthic nematodes in the littoripfundal and profundal of an oligotrophic lake (Konigssee, National Park Berchtesgaden, FRG). *Arch Hydrobiol* 135, 557-575.
- Traunspurger, W., Haitzer, M., Hoss, S., Beier, S., Ahlf, W., and Steinberg, C. (1997) Ecotoxicological assessment of aquatic sediments with *Caenorhabditis elegans* (Nematoda): A method for testing liquid medium and whole-sediment samples.



- Environ. Toxicol. Chem. *16*, 245-250.
- USEPA (1994). Using toxicity tests in ecological risk assessment. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-11/documents/v2no1.pdf>.
- Virk, B., Correia, G., Dixon, D.P., Feyst, I., Jia, J., Oberleitner, N., Briggs, Z., Hodge, E., Edwards, R., Ward, J., et al. (2012). Excessive folate synthesis limits lifespan in the *C. elegans*: *E. coli* aging model. *Bmc Biol* *10*, 67
- Wren, J.F., Kille, P., Spurgeon, D.J., Swain, S., Sturzenbaum, S.R., and Jager, T. (2011). Application of physiologically based modelling and transcriptomics to probe the systems toxicology of aldicarb for *Caenorhabditis elegans* (Maupas 1900). *Ecotoxicology* *20*, 397-408.
- Wu, Q., Zhao, Y., Fang, J. and Wang, D. 2014. Immune response is required for the control of *in vivo* translocation and chronic toxicity of graphene oxide. *Nanoscale* *6*, 5894-5906.
- Wu, X.Q., Dodgen, L.K., Conkle, J.L., and Gan, J. (2015). Plant uptake of pharmaceutical and personal care products from recycled water and biosolids: A review. *Sci Total Environ* *536*, 655-666.
- Xiong, J.Q., Kim, S.J., Kurade, M.B., Govindwar, S., Abou-Shanab, R.A.I., Kim, J.R., Roh, H.S., Khan, M.A., and Jeon, B.H. (2019). Combined effects of sulfamethazine and sulfamethoxazole on a freshwater microalga, *Scenedesmus obliquus*: Toxicity, biodegradation, and metabolic fate. *J Hazard Mater* *370*, 138-146.
- Xu, N., Chen, P., Liu, L., Zeng, Y., Zhou, H., and Li, S. (2014). Effects of combined exposure to 17 $\alpha$ -ethynylestradiol and dibutyl phthalate on the growth and reproduction of adult male zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicol Environ Saf* *107*, 61-70.
- Xu, Y., Liu, T.J., Zhang, Y., Ge, F., Steel, R.M., and Sun, L.Y. (2017). Advances in technologies for pharmaceuticals and personal care products removal. *J Mater Chem A* *5*, 12001-12014.
- Xu, Y.B., Yu, X.Q., Xu, B.L., Peng, D., and Guo, X.T. (2021). Sorption of pharmaceuticals and personal care products on soil and soil components: Influencing factors and mechanisms. *Sci Total Environ* *753*, 15.
- Yan, Z.H., Lu, G.H., Ye, Q.X., and Liu, J.C. (2016). Long-term effects of antibiotics, norfloxacin, and sulfamethoxazole, in a partial life-cycle study with zebrafish



- (*Danio rerio*): Effects on growth, development, and reproduction. *Environ Sci Pollut Res Int* 23, 18222-18228.
- Yang, Y., Ok, Y.S., Kim, K.H., Kwon, E.E., and Tsang, Y.F. (2017). Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. *Sci Total Environ* 596, 303-320.
- Yeates, G., Ferris, H., Moens, T., and Van der Putten, W. (2009). The Role of Nematode in Ecosystems. U: Wilson, MJ and Kakouli-Duarte, T.(ur.): Nematodes as environmental indicators (CABI Publishing).
- Yen, P.L., How, C.M., and Hsiu-Chuan Liao, V. (2021). Early-life and chronic exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate enhances amyloid-beta toxicity associated with an autophagy-related gene in *Caenorhabditis elegans* Alzheimer's disease models. *Chemosphere* 273, 128594.
- Yu, Z.Y., Jiang, L., and Yin, D.Q. (2011). Behavior toxicity to *Caenorhabditis elegans* transferred to the progeny after exposure to sulfamethoxazole at environmentally relevant concentrations. *J Environ Sci-China* 23, 294-300.
- Yu, Z.Y., Shen, J.Y., Li, Z., Yao, J.M., Li, W.Z., Xue, L., Vandenberg, L.N., and Yin, D.Q. (2020). Obesogenic effect of sulfamethoxazole on *Drosophila melanogaster* with simultaneous disturbances on eclosion rhythm, glucolipid metabolism, and microbiota. *Environ Sci Technol* 54, 5667-5675.
- Yu, Z.Y., Sun, G., Liu, Y.J., Yin, D.Q., and Zhang, J. (2017). Trans-generational influences of sulfamethoxazole on lifespan, reproduction and population growth of *Caenorhabditis elegans*. *Ecotox Environ Safe* 135, 312-318.
- Zeng, H., Fu, X., Liang, Y., Qin, L., and Mo, L. (2018). Risk assessment of an organochlorine pesticide mixture in the surface waters of Qingshitan Reservoir in Southwest China. *RSC Adv* 8, 17797-17805.



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

## (八) 專案成果績效自評表

### 行政院環境保護署土壤及地下水污染整治基金管理會 土壤及地下水污染整治基金補助研究與模場試驗專案 110年度專案成果績效自評表

#### 四、專案基本資料

填表日期：111 年 03 月 05 日

專案性質	<input checked="" type="checkbox"/> 實驗性質 <input type="checkbox"/> 非實驗性質	專案類別	<input checked="" type="checkbox"/> 研究型 <input type="checkbox"/> 模場型
研究主題	<input type="checkbox"/> 整治 <input type="checkbox"/> 調查 <input checked="" type="checkbox"/> 其他		
申請機構系所	臺灣大學/生物環境系統工程學系	專案主持人	廖秀娟
專案名稱	提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例		
專案執行期程	<input type="checkbox"/> 申請階段 <input type="checkbox"/> 期中 <input checked="" type="checkbox"/> 期末		

#### 五、成果績效自評

##### (一) 學術面

項目		目標達成程度	申請 預估數	期中 達成數	期末 達成數	結案後半年 達成率	備註 (說明未達成原因或學術產出)
A 學術 產 出 及 活 動	1.國內投稿 (篇數)	(1)論文	0				
		(2)研討會論文	0				
	2.國外投稿 (篇數)	(1)期刊論文	1	0	0		
		(2)研討會論文	0				
	3.報告 (篇數)	(1)技術報告	0				
		(2)研究報告	1	1	1		
	4.專著(本數)		0				
	5.辦理學術 會議(場數)	(1)研討/說明會	0				
		(2)成果發表會	0				
		(3)論壇	0				
B 人 才	6.研發改良 技術(項數)	(1)已開發技術	0				
		(2)技術平台	0				
	7.研發人員 (人數)	(1)碩士	1	1	1		
		(2)博士	0				
	8.研究團隊	(1)跨領域團隊	0				



目標達成程度			申請 預估數	期中 達成數	期末 達成數	結案後半年 達成率	備註 (說明未達成原因或 達成學術發表)
項目							
培育	(個數)	(2)跨機構團隊	0				
		(3)形成研究中心	0				
		(4)形成實驗室	0				
9.其他指標 (請自行命名)		(請自填)	0				

## (二) 產業面

目標達成程度			申請 預估數	期中 達成數	期末 達成數	結案後半年 達成率	備註 (說明未達成 原因或專利、 技術轉移相關 詳細資料)
項目							
A 智慧 財產 權	1.專利 (件數)	已核准	發明	0			
		申請中	新型/設計	0			
			合計	0			
			發明	0			
			新型/設計	0			
			合計	0			
B 研發 技術 轉移	2.先期技術 成果移轉	件數	0				
		授權金(仟元)	0				
		衍生利益金(仟元)	0				
	3.技術移轉 (專利)	件數	0				
		授權金(仟元)	0				
		衍生利益金(仟元)	0				
	4.技術移轉 (應用技術)	件數	0				
		授權金(仟元)	0				
		衍生利益金(仟元)	0				
	5.可移轉 產業技術	(1)技術(件數)	0				
		(2)品種/系(件數)	0				



## 提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

項目 \ 目標達成程度			申請 預估數	期中 達成數	期末 達成數	結案後半年 達成率	備註 (說明未達成 原因或專利、 技術轉移相關 詳細資料)
C 產 學 研 合 作	6.促成合作 研究	件數	0				
		金額(仟元)	0				
	7.促成投資	件數	0				
		投資金額 (仟元)	0				
	8.促成取得 業界科專	件數	0				
		業界投資金額 (仟元)	0				
9.其他指標 (請自行命名)		(請自填)	0				

## (三) 政策面

目標達成程度			申請預 估數	期中 達成數	期末 達成數	結案後半年 達成率	備註 (說明未達成 原因或 其他詳細資 料)
項目							
A 服 務 便 民	1.技術服務	次數	0				
		收入(仟元)	0				
	2.諮詢服務	次數	0				
		收入(仟元)	0				
B 支 援 合 作	3.協助政府制定 (件數)	(1)政策	0				
		(2)法規	0				
		(3)規範	0				
		(4)標準	0				
D 社 會 效 益	4.獲得認證(件數)		0				
	5.獲得獎項(件數)		0				
	6.提升能源效率(%)		0				
	7.節能減碳效率(%)		0				
8.其他指標 (請自行命名)		(請自填)	0				





六、請依學術成就、技術創新、經濟效益、社會影響等方面，評估研究成果對現況或本署之學術或應用價值。(簡述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性，500字為限)

新興污染物因持續大量使用排放到環境中而加劇生態族群風險，針對 PPCPs 訂定管制標準已是國際間的趨勢，然而臺灣對於 PPCPs 並沒有相關管制規範。因此藉由本研究可提供目前國內環境中常見 PPCPs 對生態影響之科學依據，為往後的風險評估奠定基礎。此外，PPCPs 通常共存於環境中，對於不同種類 PPCPs 的生物或化學交互作用的生態風險影響仍須釐清。且本研究方法可應用於其它地下水污染物的潛在環境風險評估。研究之成果亦可提供環保署作為是否加強監測與管理國內地下水環境中 PPCPs 之參考依據，以提升國內地下水質永續管理。

在學術成就方面，本計畫成果預計將可投稿一篇國外期刊及一篇研究報告，並培育一名碩士。本研究計畫以生態系統具代表性生物 *C. elegans* 暴露 EE2 及 SMX 為例，研究方法可以應用於其他 PPCPs，並進一步以 DEBtox model 擬合相關參數，助於生態風險的實務應用，期許國內 PPCPs 生態風險系統能夠更加完善，為主管機關科學之依據，提升國內地下水永續管理。

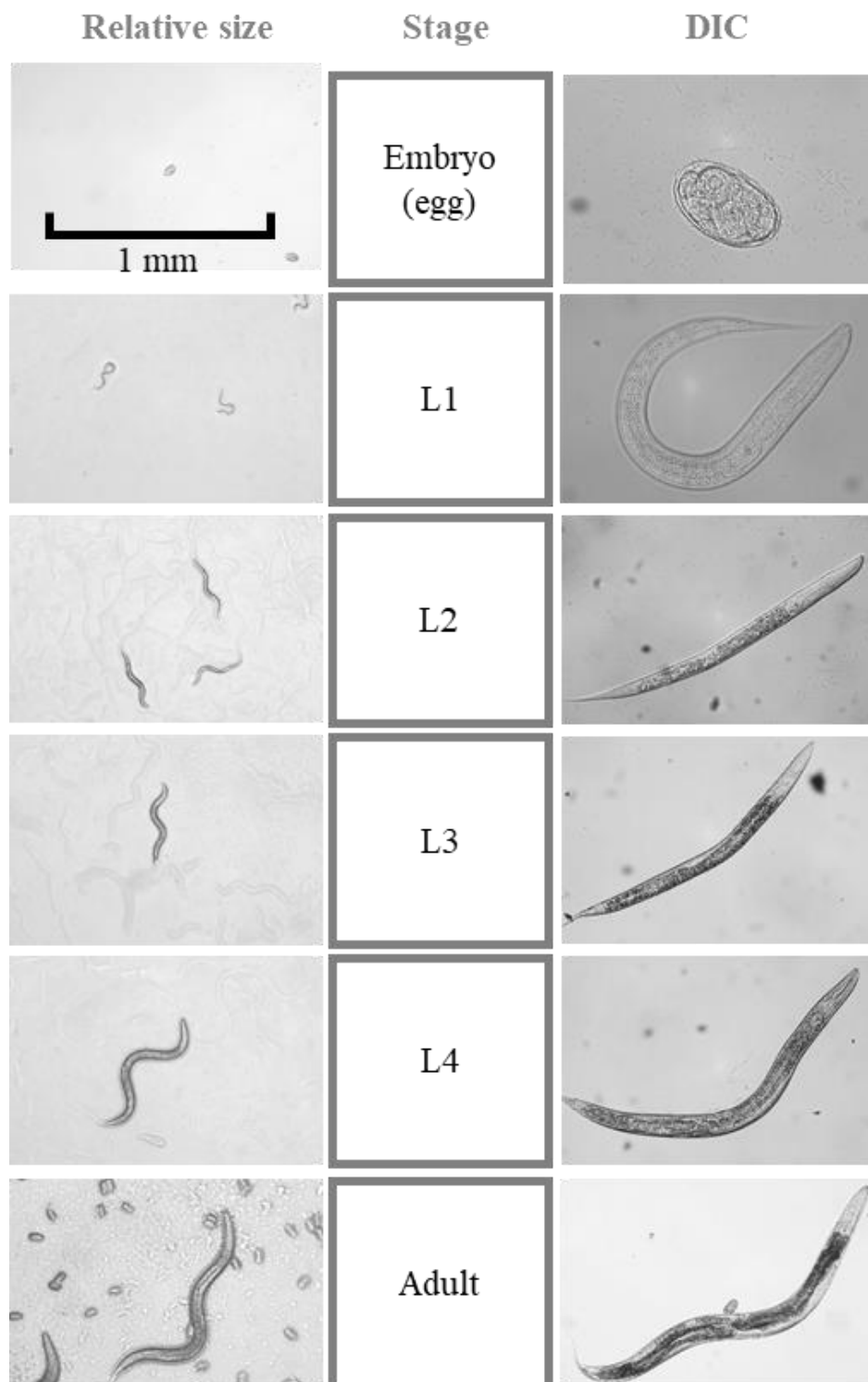


提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例



## (九) 附錄

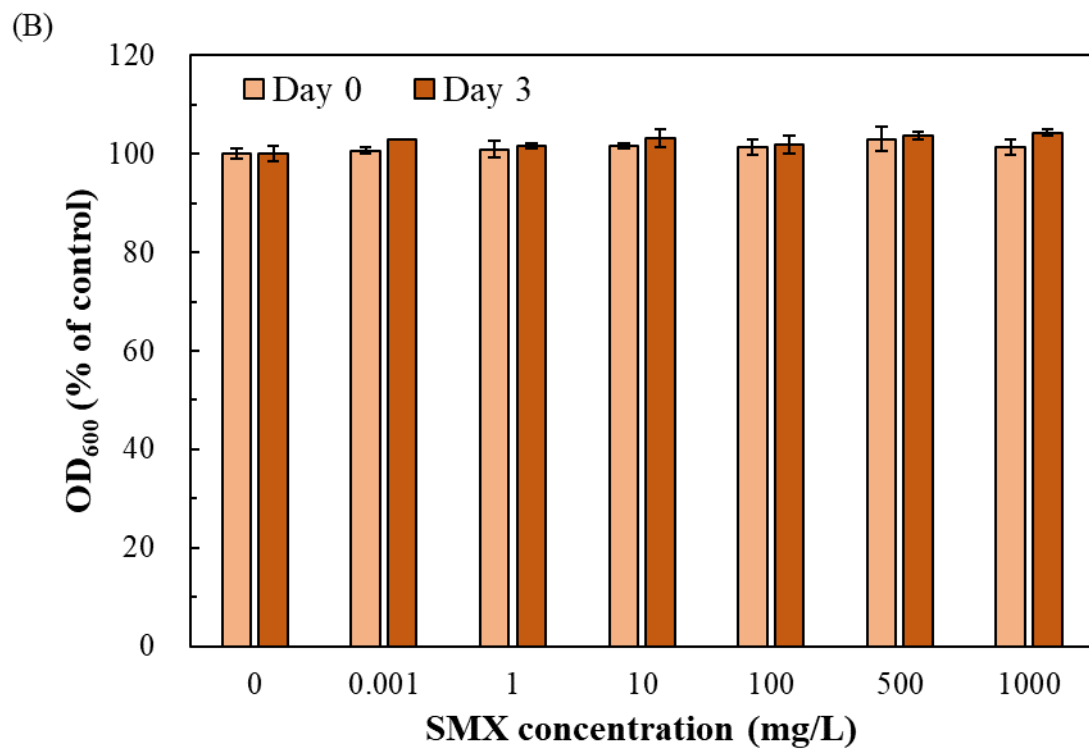
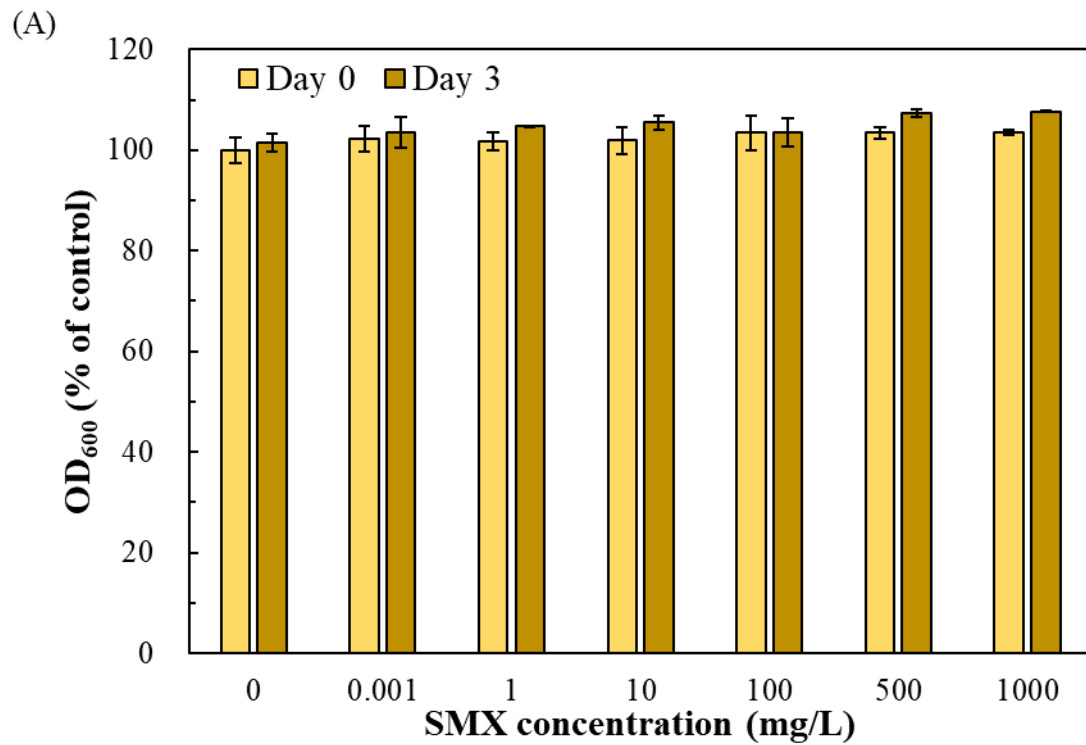
### 附錄一、*C. elegans* 生命週期示意圖。





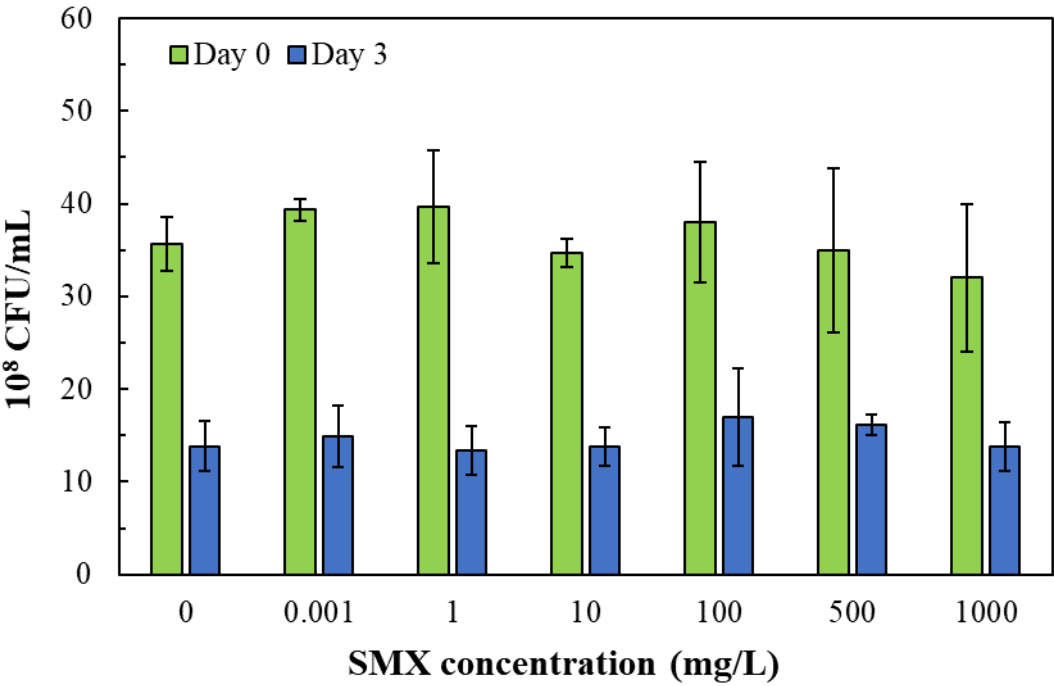
提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

## 附錄二、SMX 對 *E. coli* 存活之影響。

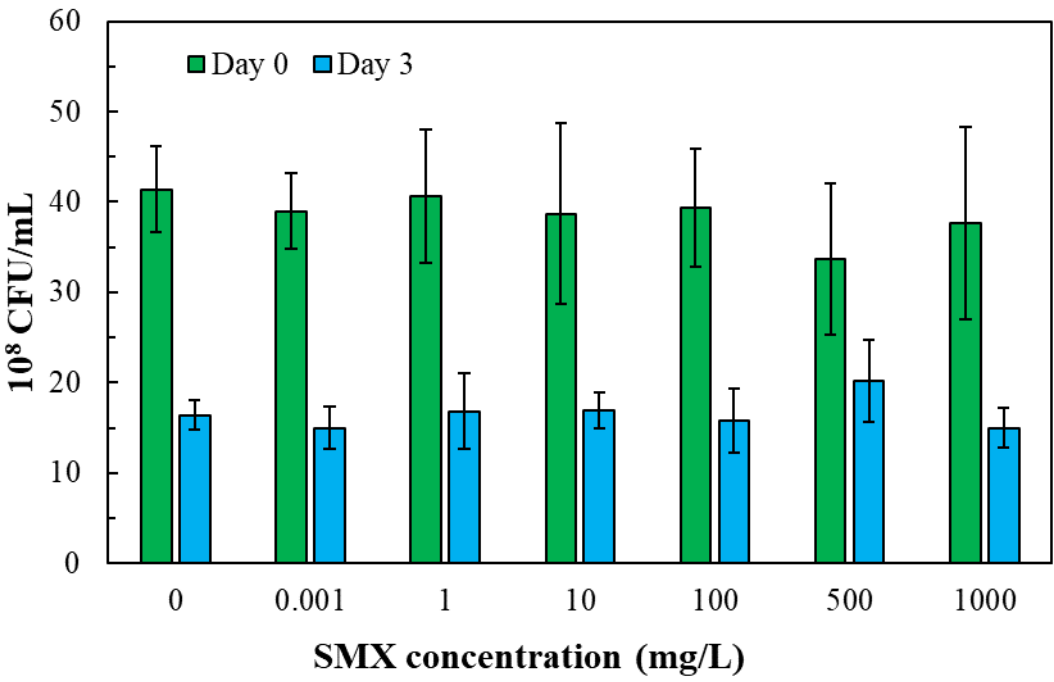




(C)



(D)





提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

### 附錄三、EE2的四種作用機制比較。

Physiological mode of action	Log-likelihood	
	AGW-A	AGW-B
Assimilation/feeding	131.57	118.16
Costs for maintenance	134.20	115.87
Costs for growth and reproduction	129.56	113.81
Costs for reproduction	135.34	114.54



#### 附錄四、SMX 的四種作用機制比較。

Physiological mode of action	Log-likelihood	
	AGW-A	AGW-B
Assimilation/feeding	189.50	189.62
Costs for maintenance	192.95	190.18
Costs for growth and reproduction	186.69	187.75
Costs for reproduction	185.50	190.23





提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

## 附錄五、EE2與 SMX 共暴露的四種作用機制比較。

Physiological mode of action	Log-likelihood	
	AGW-A	AGW-B
Assimilation/feeding	128.21	87.52
Costs for maintenance	129.11	88.02
Costs for growth and reproduction	126.57	86.87
Costs for reproduction	126.85	86.24



## 附錄六、參數值定義

Parameter	Description
$L_0$	Body length at start
$L_p$	Body length at puberty
$L_m$	Maximum body length
$r_B$	Von bertalanffy growth rate
$R_m$	Maximum reproduction rate
$f$	Scaled functional response
$h_b$	Background hazard rate
$k_d$	Dominant rate constant
$z_b$	Effect threshold energy budget
$b_b$	Effect strength energy budget effect



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例



## (十) 附件

### 國立臺灣大學建教合作計畫處理要點

民國 72 年 6 月 7 日第 1403 次行政會議通過

民國 75 年 6 月 17 日第 1532 次行政會議修正通過

民國 76 年 10 月 6 日第 1585 次行政會議修正通過

民國 79 年 6 月 19 日第 1694 次行政會議修正通過

民國 86 年 1 月 28 日第 1995 次行政會議修正通過

民國 87 年 9 月 22 日第 2073 次行政會議修正通過

民國 92 年 8 月 12 日第 2304 次行政會議修正通過

民國 95 年 8 月 29 日第 2445 次行政會議修正通過

民國 96 年 3 月 20 日第 2472 次行政會議修正通過

民國 96 年 5 月 22 日第 2481 次行政會議修正通過

民國 96 年 8 月 21 日第 2492 次行政會議修正通過

民國 96 年 12 月 18 日第 2506 次行政會議修正通過

民國 97 年 8 月 19 日第 2538 次行政會議修正通過

民國 98 年 12 月 8 日第 2602 次行政會議修正通過

民國 100 年 5 月 10 日第 2668 次行政會議修正通過

民國 101 年 2 月 21 日第 2705 次行政會議修正通過

- 一、為配合國家文化、經濟建設及科技發展，及加強本校建教合作計畫之管理，特訂定本要點。
- 二、本校建教合作計畫有關事項，除法令另有規定，  
悉依本要點之規定辦理。非以計畫方式執行之合作個案，準用本要點辦理。  
國際合作計畫或個案，比照本要點規定辦理。
- 三、本校建教合作行政業務，由研究發展處負責規劃、協調及推展。  
各學院得自行組織建教合作委員會，負責建教合作業務之推動。
- 四、本要點所稱建教合作計畫係指與政府機關、事業機構、民間團體、學術研究機構等合作辦理之事項，範圍包括：
  - (一) 辦理專案研究計畫；
  - (二) 辦理檢驗測試、鑑定分析、技術諮詢及設計製作等技術性服務案件；
  - (三) 辦理實習事宜；及
  - (四) 其他與建教合作相關事項。
- 五、本校各有關單位或教職員個人，如擬向校外機構申請或接受委託進行建教合作計畫，應填具申請書，並檢具相關文件，經由所屬單位主管層轉校方同意後，始得函送該校外機構。



#### 提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

以校級研究中心為執行單位提出申請者，除所屬中心一級主管得由該中心提出申請外，其他申請者應經所屬學院、系（所）主管同意後層轉校方同意。已退休之教學、研究人員，如為中央研究院院士、曾獲得教育部國家講座或學術獎、國科會三次傑出研究獎、財團法人傑出人才發展基金會傑出人才講座、或其他相當獎項經研究發展處認可者，且其原任職之單位於申請時內敘明願意提供相關空間及設備供其進行研究並負責一切行政作業，得經所屬單位主管層轉校方同意後申請。

與其他機關學校協同進行之計畫，如未經由校方提出申請，應於計畫定案後，適時呈報校方備查。

#### 六、建教合作計畫之合作機構為營利社團之公司者，除公／國營事業外，應依下列原則編列管理費：

- （一） 若計畫合約書約定計畫產出之研發成果為本校單獨所有者，應於計畫經費總額內編列百分之二十五以上之管理費。若約定研發成果為雙方共有、合作機構負擔專利申請維護費用，且本校得自行授權或移轉第三人者，得準用本項編列比例。依本款提撥管理費者，得與本校協商該計畫研發成果之授權、轉讓或智慧財產權之註冊申請權之轉讓事宜。
- （二） 依計畫合約書約定計畫產出之研發成果歸屬於合作機構，或雖約定為雙方共有但依約定或法令本校不得自行將研發成果授權或移轉第三人者，應於計畫經費總額之內編列不低於計畫經費總額百分之二十五以上之管理費及計畫經費總額百分之十五以上之先期技術移轉權利金。
- （三） 與合作機構約定該機構對合作成果不享有任何權利或免再簽約之單純性技術服務案件，管理費用最低得減至計畫經費總額之百分之十五。稱「不享有任何權利者」係指建教合作機構僅取得該合作成果之資訊，而不得享有智慧財產權或以任何形式拘束本校關於使用、授權或轉讓該合作成果之自由。

合作對象為自然人或外國團體者，準用前項規定。

建教合作經費來源若涉及政府資源或非營利性組織，依下列原則計算管理費比例，法人類型與對應常見名稱如附件：

- （一） 合作機構為公法人，其計畫管理費比例為計畫經費總額百分之十以上；如非公法人但與本校合作案經費來源係承接公法人計畫且於承接時已依公法人標準編列計畫管理費者，得比照承接標準編列管理費。
- （二） 合作機構為公益社團、財團法人、公／國營事業者，其計畫管理費比例為計畫經費總額百分之二十以上。
- （三） 前二款情形，若有約定智財權歸屬條款如同本條第一項第二款者，應



## 附件

比照同比例增編先期技術移轉權利金，惟合作機構為公法人者，不在此限；若有如同本條第一項第三款者，管理費得減至計畫經費總額之百分之十五。

稱合作案總金額者，包括計畫經費總額及先期技術移轉權利金。計畫經費總額係指計畫主持人計畫執行所需之研究費用及依計畫經費總額之一定比例計算之管理費二者加總之總金額。

凡申請建教合作計畫之管理費低於本校標準者，需先經研究發展處同意。必要時由研究發展處代表本校向合作機關交涉決定雙方可接受之管理費用；管理費低於本校標準之計畫，應優先提撥學校分配比例。

房屋建築、大中型儀器設備（單價在新台幣六十萬元以上），依合約規定，計畫結束後，產權歸屬本校者，本校得視情形同意免收管理費用或降低管理費用。

本校申請建教合作計畫單位需賴建教合作經費維持發展者，得自訂高於百分之二十五之費用收取標準。

上述費用均由學校統收，並按一定比例分配給有關單位使用。其分配辦法另訂之。

#### 七、合約及計畫書：

1. 除免再簽約之單純性合約制定以一計畫一合約為原則；但受同一機構委託或補助一個以上性質相同之合作計畫，亦得合併訂立一個合約。技術服務案件，得由委託機構逕依本校規定繳款辦理，建教合作雙方應訂定合約，但單純之委託個案，得以書面同意代替。
2. 合約簽署原則須由校方為之；但合作他方如為與本校院系同級之機關單位，亦得由執行計畫之單位主管代表簽訂。計畫主持人應於合約副署，以示負責；計畫主持人有二人以上時，推舉一人，代表副署。
3. 合約未訂生效日期者，自合作雙方簽字之日起生效。
4. 合約內應載明合作雙方存執份數（本校至少五份），由雙方分別存轉有關單位。
5. 於必要時，合約得經合作雙方之同意加以修改或延長期限。如有重大修改，或延長期限一年以上時，應另訂新約。合約延長期限，如不及一年，且內容無重大改變，得不再簽約，雙方以換文方式行之；惟計畫內容如有更新，應按原簽合約份數附具新計畫書，以便併原簽合約備查。



**提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例**

6. 政府機關、公民營機構支助或委託之計畫，由本校與其他機構學校單位協同進行者，如有必要，雙方亦得另訂合約，比照本條有關規定辦理。
7. 合作之他方訂有計畫書之格式者，依其格式。
8. 經核定之計畫書，作為合約之附件。
9. 計畫編號及使用規則另訂。

**八、計畫作業：**

1. 計畫內有關房屋建築之修建及圖書儀器設備標本物品之採購與維護，均應依照政府法令及本校規定手續程序辦理。
2. 計畫作業需合作之他方特別提供協助者，應於合約或計畫書內載明。
3. 計畫作業需合作他方特別提供之場所、倉儲、車、船、儀器設備等，應於合約或計畫書內載明。所需維護、保險、稅捐等費用，均須與合作之他方商議，列入計畫之經費預算內。
4. 計畫作業有發生損害賠償之虞者，應在合約內載明責任之負擔方法。
5. 計畫在執行期間，合作雙方得指定專人負責聯繫協調工作，並得派員實地瞭解作業情形。
6. 計畫進行中，如因特殊需要，必須將部分工作委託其他機構執行時，應先徵得合作他方之書面同意。
7. 於年度屆滿，計畫尚未完成，依約定應向合作他方辦理申請保留經費手續者，由申請至核定，經相當時間，經費暫時凍結，不能使用，計畫主持人應事先妥為安排作業，以免影響計畫進行。
8. 計畫應在合約所訂之期限內完成，無法完成時，計畫主持人應申請延期，並由校方洽取合作之他方同意；但另有約定者，從其約定。
9. 計畫作業，因特殊原因，無法繼續時，應由計畫主持人提出書面說明，由校方洽請合作之他方解約。

**九、計畫資產：**

1. 房屋建築權利之歸屬，依雙方約定。
2. 圖書儀器設備及標本，除另有約定外，應屬於本校所有，由校方納入校產管理。

**十、計畫作業人員：**

- (一) 主持人：主持人為教師者，須具有講師以上資格；主持人為職員者，須為單位主管或具有技術人員技士以上資格；主持人為研究人員者，應具有助理研究員以上資格。
- (二) 協（共）同主持人及協同研究人員不以本校人員為限，合作之他方亦得





指派人員擔任，其資格比照主持人。

- (三) 國內外專家，因作業上之特殊需要，得邀請國內外專家學者協助指導。邀請手續，有約定者，依約定；無約定者，與合作之他方洽商辦理之，或由校方洽請有關機關協助辦理。
- (四) 博士後研究人員：具有博士學位，所任工作應與畢業系科之性質相近。但有特殊原因，或合作他方另有規定者，不在此限。其進用應由計畫主持人依本校及委託機構規定辦理約用手續，其薪酬以合約、計畫書、委託機構或本校規定所訂標準支給。如有特殊原因，必須兼職，應經校方同意，並以不兼薪為原則；如合作他方有限制規定者，依其規定辦理。
- (五) 助理人員及臨時人員：如需聘僱用助理人員或其他臨時人員(包括臨時工)協助時，得於合約或計畫書內載明，或依相關規定辦理。

#### 助理人員分為：

專任研究助理：須以全部時間擔任本計畫工作，不得在其他計畫下或其他機構兼職。博、碩士班學生已修畢課程，且以全部時間投入工作者得由主持人簽經校方同意後聘任，但仍須遵守委託單位及本校相關規定。如有特殊原因，必須兼職，應經校方同意，並以不兼薪為原則；如合作他方有限制規定者，依其規定辦理。所任工作應與畢業系科之性質相近；但有特殊原因，或合作他方另有規定者，依其規定辦理。專任助理之進用應由計畫主持人依本校及委託機構規定辦理約用手續，其待遇以合約、計畫書、委託機構或本校規定所訂標準支給。

各計畫主持人為延攬特殊性、稀少性或具競爭性之專任研究助理，其薪酬得由所屬學院(中心)依國立臺灣大學約用研究技術人員進用要點第 4 點規定組成之專案小組審議後，送校方審核小組審議通過後敘薪，其專任助理薪酬增加幅度依級別以「國科會補助專題研究計畫專任助理人員工作酬金參考表」15%為上限。但委託機構未授權本校得依權責自訂標準者，應依其規定。

前項提高研究助理薪酬之計畫如有由管理費增加支出之相關費用，應由所屬學院(中心)分配部分支付。

研究生助理：除校際合作計畫外，以由本校研究生兼任為原則，如確有實際需要，擬聘請他校研究生兼任，應經校方同意，並取得其就讀學校同意證明；如合作他方有限制規定者，並應先徵得其同意。



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

大學生助理：以計畫性質相關科系之本校大學部學生為原則。

以上三種兼任人員應依本校及委託機構規定辦理進用申請手續，如計畫項下會計科目編有兼任助理費用者，得依本校及合作機構規定支領兼任研究津貼，其兼任研究津貼支給標準依合約、計畫書、委託機構或本校規定所訂為準。

勞務承攬人員：計畫之特定勞務項目（如翻譯、打字等）得依委託機構規定交付承攬並依政府採購法規定辦理，勞務承攬人力費用應依本校會計規定據實報銷。

參與計畫作業人員，有嚴守合作機構及本校有關規定之義務。

#### 十一、人員交流、訓練、獎助：

本校或合作雙方得約定辦理下列事項：

- （一）人員交流：利用雙方人員設備，相互支援，進行研究實驗。
- （二）設立講座：邀請國內外專家學者主講，傳授特種科技知識技術。
- （三）舉辦訓練講習班：講授特殊知識技術。成績及格，得發給證明書。
- （四）在本校相關系所進修學位或選讀學分：依有關規定辦理。
- （五）參觀實習：本校學生至合作他方實地參觀，或利用其設備進行實驗實習，由合作他方負責指導考核。
- （六）設置獎學金：合作他方得在本校相關系所內設置獎學金。

#### 十二、經費處理：

1. 經費，除另有約定外，與本校合作之他方應一次撥款，請撥手續由校方辦理。
2. 經費一切收支應依規定納入校務基金，依相關規定辦理。
3. 經費支付及報銷，應依會計程序及有關法令規定辦理。
4. 經費，應依合約或計畫核定項目金額支用，如有變更，應報校洽徵合作他方同意。（合作他方規定，經費在一定範圍內得自由變更使用者，從其規定。）
5. 所有支出憑證，於計畫結束後彙整裝訂成冊，除有支出憑證送予對方之約定外，應留存本校備查；合作他方如因經費報銷之需要，得由本校出具證明或收據。
6. 管理費之用途及其處理辦法另訂之。
7. 計畫內如有利息、罰金、生產物之出售所得等收入，依現有法令規定處理。
8. 計畫進行中，合作之他方對經費支用情形需要瞭解時，應詳予說明，並提



供有關資料報表。

9. 計畫進行中，約定須分期提出經費支用情形報表者，依約定辦理。
10. 計畫結束後，約定須向合作他方提出經費收支結算報表者，應依約定提報；經費如有結餘，應依約定處理。
11. 如年度屆滿，計畫尚未完成，約定應向合作他方辦理申請保留經費手續者，應依約定辦理。
12. 因故解約，賸餘經費之處理，有約定者，依約定；無約定者，與合作之他方洽商處理之。於洽商決定前，非必要支出之費用應即停止。
13. 建教合作單位計畫之經費，除合約另外有約定，依本條規定處理。
14. 不同來源之計畫配合經費，除合約另有約定外，依本條規定處理。

十三、本要點經本校行政會議通過後，自發布日施行。



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

## 行政院環境保護署「土壤及地下水污染整治基金補助研究與模場試驗專案」

☐申請計畫書   ☒期中報告   ☐修正計畫書   ☐期末報告   **審查意見回復對照表**

計畫年度	110 年度	計畫類型	<input checked="" type="checkbox"/> 研究型 <input type="checkbox"/> 模場型
計畫類別	<input type="checkbox"/> 整治 <input type="checkbox"/> 調查 <input checked="" type="checkbox"/> 其它	主持人：廖秀娟   NO：C5	
計畫名稱	提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例		
委員審查意見		計畫單位回覆	
委員一			
1. 本研究參考嘉義地區及新竹地區的地下水成分，配置相應的人工地下水嘉義地區 (AGW-A) 及新竹地區 (AGW-B)。此兩地下水樣本差異並不大，為何採用此兩地下水水質為樣本，並沒有足夠的動機，且後續研究 <i>C. elegans</i> 長期暴露 EE2 及 SMX，不同 AGW 均顯示繁殖毒性均為敏感。		謝謝委員意見。由於嘉義地區農業興盛且地下水使用量大，探討此地區地下水受 PPCPs 污染之影響，對臺灣地下水監測與管理具參考價值；新竹地區屬工業重鎮，且有研究顯示此地區監測出多種 PPCPs 污染，其中，EE2 及 SMX 環境濃度較高 (Lin et al., 2015)，因此探討此地區地下水之 PPCPs 污染具研究代表性。另外，本研究結果發現， <i>C. elegans</i> 於不同 AGW 長期暴露 EE2 及 SMX 均造成繁殖毒性，顯示不同地下水環境之 PPCPs 都可能對非目標生物造成繁殖不良影響。	
2. 結果顯示 AGW 成分會影響 EE2 及 SMX 之毒性效應，但並沒有明確何種成分會影響，請再確認。		謝謝委員意見。有研究顯示水體性質會導致物質對生物體之毒性效應有所差異，如離子成分及濃度差異會影響毒性效應 (Baker et al., 2017)。本研究配置之兩種人造地下水成分中， $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{NO}_3^-$ 及 $\text{PO}_4^{2-}$ 濃度差異大，建議未來若需比較多種 AGWs 成分對毒性效應的影響，可利用主成分分析等統計方式推估個別離子成分與毒性之相關性。	



## 附件

3. 由於地下水取用相當容易，由於所需要的水量並不大，因此如果還有機會建議可取用真實地下水來作基底，研究結果較具有說服力。	謝謝委員意見。
<b>委員二</b>	
1. 期中報告成果展現對稱甘特圖，進度掌控良好。	謝謝委員意見。
2. 研究成果展現亦達成預定查核點成果。	謝謝委員意見。
3. 試驗樣品數與數據變異度，宜請掌握，以供研析管理策略參考。	謝謝委員意見。
<b>委員三</b>	
4. 附錄二所列(C)、(D)二圖之橫座標及縱座標皆相同，但呈現之數據及趨勢卻有明顯差異，請詳加說明。	謝謝委員意見。已於期末報告補足實驗重複數，研究結果發現兩種 AGW 中不同濃度 SMX 與 OP50 之活性變化趨勢相似。
5. 結論提及” EE2 與 SMX 均為高環境風險物質，且可能透過干擾能量分配，造成個體及族群之生態環境風險”，請說明何謂” 干擾能量分配” ？	謝謝委員意見。本研究利用之 DEBtox model 係基於能量分配概念計算毒理參數並推估毒物作用機制。根據動態能量收支 (DEB) 理論，生物體攝食後，將分配不同比例之能量以維持生長及繁殖，而在暴露毒物後，生物體須以較多能量來修復毒物造成之損傷 (Jager, 2020)。如本研究發現 EE2 之毒物作用機制為增加生長及繁殖成本，且由毒性試驗亦發現 <i>C. elegans</i> 長期暴露 EE2 顯著抑制生長及繁殖，因此基於 DEB 理論，本研究提出 EE2 為可能干擾能量分配造成個體及族群之生態環境風險。





## 提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

委員四	
2. 本研究期中報告的完成之項目與原規劃之項目時程大致相符。無進一步意見。	謝謝委員意見。
委員五	
1. 本計畫「提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例」係針對地下水中所含之藥物和個人保健用品污染物 PPCPs [雌激素藥物 ethinylestradiol (EE2) 及 抗生素 sulfamethoxazole (SMX)]進行毒性試驗及環境風險評估。	謝謝委員意見。
2. 研究團隊已依據原訂計畫期程、項目及工作規劃，完成 <i>C. elegans</i> 分別長期暴露 EE2 及 SMX 之生長及繁殖毒性試驗，並以 DEBtox model 評估 EE2 及 SMX 在 AGW-A 及 AGW-B 中的潛在環境風險等多項工作，並將相關成果呈現於本次期中報告。	謝謝委員意見。
3. 本計畫期中報告所示之執行成果與進度符合計畫原定期程。	謝謝委員意見。
4. 本計畫期中報告研究結果發現，於兩種人工配置地下水(AGW)中， <i>C. elegans</i> 暴露於 EE2 導致生長毒性，而 SMX 則不顯著影響生長。並由繁殖試驗結果獲知，於 AGW-A 中，EE2 與 SMX 在臺灣地下水環境濃度下均造成 <i>C. elegans</i> 繁殖毒性，顯示 EE2 及 SMX 具潛在環境風險。DEBtox model 評估則顯示 EE2 與 SMX 均為高環境風險污染物質；搭配下半年度進一步研發項目與實驗應可獲致更為豐碩、具參考價值之成果。	謝謝委員意見。



## 附件

- |   |                |
|---|----------------|
| <p>5. 本計畫研發成果，將有助於環保主管機關對於新興環境污染物質管制政策研擬之參考，並有利於我國針對 PPCPs 環境毒性與風險資料庫之建置。</p> | <p>謝謝委員意見。</p> |
|---|----------------|





提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

## 行政院環境保護署「土壤及地下水污染整治基金補助研究與模場試驗專案」

☒申請計畫書   ☐期中報告   ☐修正計畫書   ☐期末報告   **審查意見回覆對照表**

計畫年度	110年度		計畫類型	<input checked="" type="checkbox"/> 研究型 <input type="checkbox"/> 模場型
計畫類別	<input type="checkbox"/> 調查 <input type="checkbox"/> 整治 <input checked="" type="checkbox"/> 其他			主持人：廖秀娟   NO：B8
計畫名稱	提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例			
委員審查意見		計畫單位回覆		
委員一				
1. 本計畫之實驗樣本是否來自地下水或以地下水為基底的水配置。		謝謝委員意見。本研究擬以地下水為基底的水配置，將參考大部分臺灣地下水的主要組成配置人造地下水 (Lin et al., 2016)。		
2. 人造地下水的配置濃度0.1%是否太高。		謝謝委員意見。預計在人造地下水的配置中含濃度0.1% DMSO，其為常用的溶劑，而在0.1% DMSO 對 <i>C. elegans</i> 屬於無明顯不良效應濃度範圍（低於1%）(Boyd et al., 2010)，因此是為合理之最終濃度。待探討的 sulfamethoxazole 與 ethinylestradiol 則預先溶於 DMSO，其暴露濃度待定，在所有暴露情境下 DMSO 在實驗培養液的最終濃度皆為0.1%。		
委員二				
1. 研究標的之重要性/代表性待釐清。		感謝委員意見。因國內外針對地下水中 PPCPs 的慢性及共暴露 PPCPs 之潛在環境風險的研究仍然相當缺乏，本研究之研究成果對後續新興污染物之生態風險評估具有重要性。相關研究之重要性/代表性已於內文中補足。		



## 附件

委員三	
1. 土污基金已建構風險相關模型與參考流程，本計畫與該架構的關係建議說明。	謝謝委員建議。針對土壤及地下水污染之環境影響及健康風險，我國「土壤及地下水污染整治場址環境影響與健康風險評估辦法」已有相關風險評估架構。然而，有鑑於 PPCPs 的種類複雜眾多且不易分解，可能同時存在多種 PPCPs 於生態環境中，需要慢性暴露以及共暴露之毒理資料以進行較適當之風險評估。相關敘述已補充說明於申請計畫書之「二、研究目的」章節。
2. 相關參數的引用建議說明。	謝謝委員建議。本計畫使用 DEB model 相關參數引用已補充說明於申請計畫書之「四、研究方法及步驟」章節。
3. 線蟲：是否適用於目前國內的風險架構？建議說明。	謝謝委員建議。線蟲為陸域及水環境中廣泛且大量存在之多細胞生物，具有一定生態價值意義並可應用為環境指標物種。本研究所使用之 <i>C. elegans</i> 已廣泛應用於環境毒理及風險評估研究，可視為非目標生物族群以評估污染物之生態衝擊。綜合而論， <i>C. elegans</i> 適用於國內環境影響風險評估架構，除因其對於生態毒理具有高度代表性意義外，亦便利於進行慢性暴露及共暴露毒性評估，預期成果將可使現行環境風險架構更加完善。
委員四	
1. 本研究著重於基礎研究，利用 model 建立評估污染潛在環境風險。	感謝委員的意見。
2. 風險之評估研究，無助於技術之提升。	謝謝委員。我國「土壤及地下水污染整治場址環境影響與健康風險評估辦法」雖有風險評估架構，但針對單一或多種 PPCPs 尚未有適切的風險評估，本研究預期將使現行環境風險架構更加完善。



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

委員五	
1. 預期分析之數據有參考價值。	感謝委員的意見。
委員六	
1. 建議優先測試臺灣地下水體偵測到之 PCPP 物種與濃度。	謝謝委員的建議。本計畫主要參考 <a href="#">Lin et al. (2015)</a> 的臺灣地下水 PPCPs 污染調查結果，其中抗生素 SMX 及雌激素藥物 EE2 的濃度最高，分別為 1820 及 1822.2 ng/L。因此，本研究將探討個別及共暴露 SMX 及 EE2 的毒性效應及生態風險，使用濃度亦將 <a href="#">Lin et al. (2015)</a> 所測得之環境濃度納入考量。
2. 以非目標生物 ( <i>C. elegans</i> ) 評估 PPCPs (sulfamethoxazole, SMX 及 ethinylestradiol, EE2) 之潛在環境生態族群風險，然潛在環境生態族群結果之”環境宜再明確，例如是指土壤、地下水，或是一事河川湖泊地表水，或是養殖用水、民生用水之環境生態風險評估。	謝謝委員的建議。依照委員建議修改計畫內容，例如將「環境中 PPCPs 造成的共暴露風險」調整為「地下水中 PPCPs 造成的共暴露風險」。
委員七	
1. PPCPs 污染源之監測，值得長期了解其對地下水之潛在環境風險，建立地下水質永續管理。	感謝委員的意見。



附件

# 行政院環境保護署「土壤及地下水污染整治基金補助研究與模場試驗專案」

☐申請計畫書   ☐期中報告   ☒修正計畫書   ☐期末報告   **審查意見回覆對照表**

計畫年度	110年度		計畫類型	<input checked="" type="checkbox"/> 研究型 <input type="checkbox"/> 模場型
計畫類別	<input type="checkbox"/> 調查 <input type="checkbox"/> 整治 <input checked="" type="checkbox"/> 其他			主持人：廖秀娟   NO：B8
計畫名稱	提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例			
委員審查意見		計畫單位回覆		
委員一				
1. 如果以同樣內容與執行架構題目中之地下水換成地表水有何不同？如何能提升地下水永續管理應說明。		<p>謝謝委員意見。地下水及地表水的主要差異在於離子組成不同，由本研究室先前成果得知，奈米金屬在地表水及孔隙水對 <i>C. elegans</i> 造成毒性效應差異與水的離子強度有關 (Huang et al., 2017)。另有研究指出 PPCPs 會與離子產生交互作用，進而影響 PPCPs 在環境中的傳輸及生物可獲性 (Xu et al., 2021)。因此，若使用地表水，將難以說明地下水中 PPCPs 對生態造成的影響，利用地下水執行 PPCPs 污染的環境風險評估方能具有代表性。目前國內也較缺乏地下水中 PPCPs 之環境風險評估。</p> <p>本計畫預期提升地下水永續管理之成效如內文「五、預期研究效益」(p.14-16)所述，藉由本實驗成果，將能建立地下水中 PPCPs 的環境風險評估，可提供 PPCPs 之毒性資料及風險管理制度做為參考，訂定管制標準，以提升臺灣地下水品質永續管理。</p>		



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

<p>2. TRL 在本計畫完成後並未提升應說明為何如此？</p>	<p>謝謝委員意見。本研究屬於研究型專案，因此在技術開發週期的成熟度最高可列為 TRL 4 「新技術/新概念於實驗室進行模擬環境現況的模型測試與實證」。本計畫在實驗室獲得 PPCPs 之毒性資料，並利用 DEBtox model 評估個別及共暴露 PPCPs 之環境風險。然而，考量環境風險評估已發展多年，不屬於新技術，本計畫僅將此技術應用於地下水中 PPCPs 之環境風險評估，因此符合「概念驗證應用於本科學領域的實驗室可行性測試與概念的實證」，即 TRL 3。由於環境地下水中存在多種 PPCPs，在計畫時程及相關條件的限制下，難以探討其他 PPCPs 及不同的交互作用，因此我們認為與 TRL 4 仍有落差。本計畫成果能為臺灣地下水中 PPCPs 污染建立風險評估指標，未來仍需投入更多研究才能使技術成熟度提升至 TRL 4，使環境風險架構趨於完善。</p>
<p>委員二</p>	
<p>1. 有助於掌握本土問題。</p>	<p>謝謝委員。</p>
<p>委員三</p>	
<p>一、主持人與計畫執行團隊</p>	
<p>1. 主持人(協同主持人)與執行團隊的研究及技術研究發展績效良好。</p>	<p>謝謝委員。</p>
<p>2. 主持人與執行團隊的研究能力及技術發展能力佳，足以勝任本計畫。</p>	<p>謝謝委員。</p>
<p>二、本專案對土水污染及整治的潛在價值與意義</p>	
<p>1. 本專案計畫對國內土壤及地下水污染調查或整治工作的發展具有貢獻。</p>	<p>謝謝委員。</p>



## 附件

2. 本計畫書撰寫具體(本計畫雖不屬於延續性，但主持人已執行類似計畫)，對研究方法的說明完整，研究方法與試驗流程具可行性。	謝謝委員。
3. 本計畫成果的實場應用性，以及與既有風險評估制度的關係，建議說明。	<p>謝謝委員建議。國內目前對於地下水之 PPCPs 並未進行管制，本計畫使用之人造地下水為模擬臺灣部分地區地下水之組成進行配置 (Lin et al., 2016)，利用生態系統具代表性的物種 <i>C. elegans</i> 暴露 PPCPs 所造成的毒性，進一步以 DEBtox model 模擬其生態風險，因此研究成果可為國內環境建立 PPCPs 毒性資料。本計畫建構之方法亦能改用實場原水，測試現地水樣多種 PPCPs 之毒性效應並使環境風險評估更為完善。</p> <p>另一方面，本計畫在內文「三、計畫目的」針對國內外相關執行情形進行文獻回顧，包含近年 DEBtox model 應用於環境風險評估及國內曾利用 risk quotients (RQ) 呈現 PPCPs 之環境風險等資料。由於 RQ 難以探討慢性共暴露不同物質之交互作用及風險，因此本研究以 DEBtox model 推估共暴露 PPCPs 之潛在交互作用與環境風險。</p>
4. 主持人與執行團隊曾執行過土污基金會的模場(或研究)研究計畫，之前的專案執行績效佳。	謝謝委員。
5. 建議說明本計畫成果實務應用的適用情境(例如：尤其是與國內 EPA 既有系統的關係) 與應用的限制條件。(例如：例如與既有系統的差異與競合)	<p>謝謝委員建議。本計畫成果適用於人造地下水配方之參考地區 (Lin et al., 2016)，由於各地區的地下水組成略有差異，因此其他地區的地下水與 PPCPs 之組成及其交互作用均可能導致毒性效應有所不同，因而實務應用有所限制，未來可利用現地水樣瞭解 PPCPs 於實際環境之毒性效應，使國內環境風險評估系統更為完善。</p>





提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

6. 建議說明本計畫成果實務應用的適用情境。	謝謝委員建議，如前所述，本計畫應適用於人造地下水配方之參考地區 (Lin et al., 2016)。
<b>委員四</b>	
1. 計畫書內容還算完整。	謝謝委員。
2. 為了研究數據的專一性，擬以地下水為基底的水配置，然而 PPCPs 的含量不可過高，否則影響結果的代表性。	謝謝委員建議。本計畫探討之 PPCPs 種類為參考臺灣地下水 PPCPs 調查結果 (Lin et al., 2015)，實驗濃度範圍將涵蓋 PPCPs 環境濃度。
<b>委員五</b>	
1. 無	謝謝委員。
<b>委員六</b>	
1. 潛在風險，預為分析，有參考價值。	謝謝委員。
<b>委員七</b>	
1. 測試污染物非土水場址迫切項目。	謝謝委員意見。本計畫所探討之物質為參考臺灣地下水 PPCPs 調查結果，其中以雌激素藥物 EE2 (1822 ng/L) 及抗生素 SMX (1820 ng/L) 濃度最高 (Lin et al., 2015)，且目前國內較缺乏地下水中 PPCPs 之環境風險評估資料，本研究結果預期能建立 PPCPs 污染之風險指標，完善臺灣地下水之 PPCPs 環境風險評估架構。
<b>委員八</b>	
1. 已針對審查意見修正與說明，有關實質整治之提升，待之後成果再強化。	謝謝委員建議。





## 附件

委員九	
1. 計畫書請以雙面印刷。	謝謝委員意見。
2. 專案基本資料表總經費計算有誤，請修正。	謝謝委員，已重新編列經費。
3. 考量預算有限及計畫執行期程建議 p.30-31 (一)人事費：以編列 11 個月為上限、計畫主持人月支酬金統一酌調為 15,000 元/月。	謝謝委員，已重新編列經費。
4. p.35 (五)雜項費用：報告書印刷編列上限建議為40本(300元/本)共12,000元。	謝謝委員，已重新編列經費。

## 參考文獻

Baker, J.A., Gilron, G., Chalmers, B.A., and Elphick, J.R. (2017). Evaluation of the effect of water type on the toxicity of nitrate to aquatic organisms. *Chemosphere* 168, 435-440.

Huang, C.W., Li, S.W., and Liao, V.H.C. (2017). Chronic ZnO-NPs exposure at environmentally relevant concentrations results in metabolic and locomotive toxicities in *Caenorhabditis elegans*. *Environ Pollut* 220, 1456-1464.

Jager, T. (2020). Revisiting simplified DEBtox models for analysing ecotoxicity data. *Ecol Model* 416, 108904.

Lin, Y.C., Lai, W.W.P., Tung, H.H., and Lin, A.Y.C. (2015). Occurrence of pharmaceuticals, hormones, and perfluorinated compounds in groundwater in Taiwan. *Environ Monit Assess* 187, 256.

Lin, T.Y., Wei, C.C., Huang, C.W., Chang, C.H., Hsu, F.L., and Liao, V.H.C. (2016). Both phosphorus fertilizers and indigenous bacteria enhance arsenic release into groundwater in arsenic-contaminated aquifers. *J Agric Food Chem* 64, 2214-2222.

Xu, Y.B., Yu, X.Q., Xu, B.L., Peng, D., and Guo, X.T. (2021). Sorption of



提升臺灣地下水質永續管理：以地下水中藥物和個人保健用品污染之潛在環境風險為例

pharmaceuticals and personal care products on soil and soil components:  
Influencing factors and mechanisms. Sci Total Environ 753, 141891.