



# 勞工安全衛生研究報告

## 建築工程業勞工肺癌基因傷害生物指標研究

Establish the Biomarker of Lung  
Cancer Risk of Construction Workers



建築工程業勞工肺癌基因傷害生物指標研究 IOSH99-M309



行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所

行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所

行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所

建築工程業勞工肺癌基因傷害生物指標  
研究

**Establish the Biomarker of Lung  
Cancer Risk of Construction Workers**

# 建築工程業勞工肺癌基因傷害生物指標 研究

## **Establish the Biomarker of Lung Cancer Risk of Construction Workers**

研究主持人：楊啓賢、鄭雅文

計畫主辦單位：行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所

研究期間：中華民國 99 年 2 月 25 日至 99 年 12 月 31 日

行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所

中華民國 100 年 3 月

# 摘要

本所分析勞保投保勞工資料結果顯示，97 年勞保投保勞工死因，以惡性腫瘤列居首位，不論是男性或女性，肺癌均為其癌症前三大死亡原因之一。已知吸菸是罹患肺癌的危險因子，根據過去的研究指出，基層階級勞工有較高的吸菸盛行率。而香菸中的主要致癌物為 BaP，經代謝後會與 DNA 形成 BPDE-N2-dG DNA 鍵結物進而造成抑癌基因或致癌基因發生突變而導致細胞的癌化。為釐清工作暴露是否增加建築業勞工體內的 DNA 鍵結物而增加其罹癌風險，本年度計畫延續去年之研究模式擴大樣本數，共分析 203 位暴露組及 200 位對照組，結果顯示建築業勞工血液中 BPDE-DNA 鍵結物含量與 CYP1A1 基因表現量、吸菸年及其工作時間呈正相關，且 DNA 鍵結物含量及毒物代謝基因之基因表現量顯著高於對照組。此外，研究中亦發現暴露組血液中的 DNA 鍵結物含量會隨工作時間增加而增加，尤其工作十年以上之暴露組更為明顯，暴露組其血液中的 DNA 鍵結物含量亦隨吸菸時間增加而增加，但工作年限對於暴露組其血液中的 DNA 鍵結物的貢獻度高於吸菸暴露。同時本研究亦發現在建築業工地所採收之空氣樣本的大氣懸浮微粒(PM<sub>10</sub>)及 PM<sub>10</sub> PAHs 質量濃度雖高於對照組惟其濃度仍不高，兩組差異主要由 Naphthalene(NAP)所致。綜合上述結果推測建築業勞工血液中生物指標之變化可能與其工作有關。

關鍵詞：高風險行業勞工、基因表現、癌症

# Abstract

Based on reports by the Institute of Occupational Safety & Health, cancer is the leading cause of death among laborers. Lung cancer is the most important cause of mortality among both male and female laborers. In addition, the most important etiological factor of lung cancer has been found to be cigarette smoking. A report by Dr. Chen has indicated that the prevalence of smoking among laborers is higher than among the blue collar class. It is well known that benzo[a]pyrene (BaP), one polycyclic aromatic hydrocarbon, is converted into an active metabolite, which attacks DNA to form BPDE-N2-dG DNA adducts, through biotransformation. The DNA adducts mutate on tumor suppressor genes or oncogenes which ultimately, leads to the formation of a tumor. To understand whether the high levels of DNA adducts increase the cancer risk in construction workers, we combined a two year study including 203 exposed groups and 200 non-exposed groups. The results showed that the levels of BPDE-DNA adducts positively correlated with CYP1A1mRNA expression levels, years of smoking, and exposure time, especially in high exposure groups (exposure time of more than 10 years). We also found that the contribution of DNA adduct formation was more important in occupational exposure than smoking. Additionally, we found that the levels of PAHs in the work place were higher than in the controls, especially the NAP levels. Based on this finding, we suggest that the change in BPDE-DNA adduct levels in exposed groups correlates with occupational exposure.

Keyword : High risk worker, Genetic polymorphisms, Cancer

# 目 錄

中文摘要	i
英文摘要	ii
表目錄	v
圖目錄	vi
第一章 計畫概述	1
第一節 背景分析	1
第二節 多環芳香烴暴露及吸菸與肺癌的關係	2
第三節 環境暴露與 DNA 傷害的關係	5
第四節 肺癌與基因型、基因表現之相關性	9
第五節 研究目的	14
第六節 研究限制	14
第二章 研究方法及檢體收集	17
第一節 樣本檢體收集	17
第二節 血液樣本之 DNA 萃取	17
第三節 BaP 類似 DNA 鍵結物分析-酵素免疫結合吸附法	18
第四節 CYP1A1 基因多形性之分析	20
第五節 GSTM1 基因多形性之分析	21
第六節 RNA 萃取和純化	22
第七節 空氣樣品採集及多環芳香烴分析	23
第八節 統計分析	27
第三章 結果	28
第一節 暴露組及對照組基本資料分析	28

第二節 DNA 鍵結物含量與吸菸之相關性 .....	28
第三節 DNA 鍵結物含量與工作時間長短之相關性 .....	31
第四節 DNA 鍵結物含量與 CYP1A1 和 GSTM1 基因型表現之 相關性 .....	32
第五節 CYP1A1 和 GSTM1 基因型與基因表現的相關性.....	35
第六節 工作暴露與血液中 DNA 鍵結物含量的相關性 .....	37
第七節 建築工地作業環境之 PAHs 含量分析 .....	38
第四章 討論與建議 .....	45
第一節 討論.....	45
第二節 結論.....	48
第二節 建議.....	49
誌謝.....	50
參考文獻.....	51

# 表 目 錄

表 1	暴露組及對照組相關基本資料 .....	29
表 2	暴露組及對照組吸菸習慣與其血液中 DNA 鍵結物含量的相關性...	30
表 3	暴露組及對照組吸菸習慣及工作時間與其血液中 DNA 鍵結物含量 相關性.....	32
表 4	CYP1A1 及 GST M1 基因型與其血液中 DNA 鍵結物含量的相關性	34
表 5	CYP1A1 及 GSTM1 基因型與基因表現量之相關性.....	36
表 6	共變項分析評估工作時間及吸菸量對血液中 DNA 鍵結物含量的 影響.....	38
表 7	共變項分析評估工作環境暴露及吸菸量對血液中 DNA 鍵結物含量 的影響.....	38
表 8	各類 PAHs 之偵測極限 .....	39
表 9	各採樣點之室內空氣中 PM <sub>10</sub> 懸浮微粒濃度( $\mu\text{ g/m}^3$ ).....	40
表 10	各項工法之 PAHs 濃度( $\text{ng/m}^3$ ).....	42
表 11	施工、未施工及對照組 PM <sub>10</sub> 中 IARC 、USEPA 、 IARC (no-NAP) 及 USEPA(no-NAP) 濃度之比較 .....	44

# 圖 目 錄

圖 1 施工、未施工及對照組總 PM <sub>10</sub> 懸浮液微粒濃度之比較 .....	43
圖 2 施工、未施工及對照組總 PM <sub>10</sub> PAHs 之濃度之比較.....	43

# 第一章 計畫概述

## 第一節 背景分析

本所分析勞保投保勞工資料，結果顯示，96 年勞保投保勞工死因，以每 10 萬勞工死亡率(以下簡稱死亡率)為 75.4 之惡性腫瘤(即俗稱的癌症)列居首位外，傷害死亡率(27.3)居第二(各較 94 年、95 年死亡率高出十萬分之 2.64、4.34)，心臟疾病以 12.85 由 95 年第 4 位躍居第三，整體而言，96 年死亡率較 94-95 年增加高約 31~35%。

若以死亡率居首的惡性腫瘤進行分析，顯示勞工排前 3 項癌症死因為肝癌、肺癌及口腔癌，全國排序為肺癌、肝癌、結腸直腸癌。10 大死因中較特殊的為，全國第 6 位的口腔癌在 92~96 年勞工族群中卻高居第 3 位，96 年每 10 萬勞工就有 8 人死於口腔癌(較 95 年成長 38%)。若由性別來看癌症分佈與歷年比變動不大，男性勞工 96 年癌症死亡率為 98 (較 95 年增加 38%)。其中合占五成七以上之死亡率排前 3 項為依序為肝癌(27.4)、口腔癌(15.2)、肺癌(13.4)。而女性勞工 96 年癌症死亡率為 53(較 95 年增加 40%)，其中合占四成五之前 3 項為依序為乳癌(死亡率 9.7)、肺癌(8.4)、結腸直腸癌(5.7)。

以行業別來看勞工死亡率及主要死因分佈，總死亡率以建築工程業、漁業、建物裝修及裝潢業高居前三大行業。而死亡率前 15 大行業之各行業內死因，皆以癌症為首要死因，依資料顯示，歷年常見之主要癌症死因為肝癌、肺癌及口腔癌。其中肝癌發生於建築工程業及漁業最多，肺癌以建築工程業、建物裝修及裝潢業居多，口腔癌則仍以建築工程業居高。

## 第二節、多環芳香烴暴露及吸菸與肺癌的關係

根據過去的研究發現，建築及裝潢業作業環境中具有較高濃度的 TVOC、甲醛、二氧化碳、氫氣及懸浮微粒等[1]，懸浮微粒會通過空氣進入肺部。超過 50% 的 0.1nm 粒徑的粉塵會沉積在肺部。吸入含硅的粉塵更會對人體造成永久傷害。香菸塵是常見的懸浮微粒，由於粒徑小，在 0.001-0.1nm 之間，因此擴散力強，在靜止空氣中幾乎可以不沉落，不僅即時可見污染惡果，長期吸入更可以導致肺癌。過去的研究發現，台灣都會區空氣懸浮微粒中所含的 PAHs 含量遠高於其他地區，例如英國、美國、日本等主要都會區，尤其是 BaP、B[b]FA (Benzo[b]fluoranthene)及 B[g,h,i]P (Benzo[g,h,i]perylene)，此外亦發現懸浮微粒小於 0.025nm 的懸浮微粒中所含的 PAHs 類致癌物含量遠大於粒徑大於 0.1nm[2-3]，而這些具有基因毒性或致癌性的 PAHs 可能參與肺組織中 DNA 鍵結物的形成而造成細胞的癌化。

為瞭解及提升照護勞工整體健康提出本計畫，並針對高風險行業職場潛在健康風險因子進行研究，探求預防策略及推動健康促進，以落實勞工全面性健康照護，並建議加強癌症防制宣導。根據本所統計男、女性勞工罹癌前三位均包含肺癌，因此本計畫擬針對肺癌之罹癌危險因子加以分析，以釐清作業環境暴露或是其本身生活型態及健康行為增加其罹癌危險性。

台灣地區調查 1999 年勞工吸菸、喝酒及嚼檳榔之盛行率，在男性員工分別為 47.7%、31.2%、10.4%，女性員工分別為 5.9%、3.4%、1.9%[4]。吸菸高盛行率職業是藍領階級含概材料搬運工 (45.9%, 95%CI.35.7–56.1)、建築勞工 (41.9%, 95%CI.31.5–52.3)、交通機械及維修勞工 (41.7%, 95% CI.31.3–52.1) [5]。根據陳等人[6]的研究指出，吸菸盛行率與職業、教育水準、居住地區息息相關。這項大規模菸害調查顯示，男性平均吸菸盛行率是百分之四十七，其中白領階級男性

約是百分之三十，藍領是百分之六十。已知吸菸是肺癌的主要致病原因。大約 80% 的肺癌可用吸菸解釋。許多流行病學的研究都發現，香菸和肺癌形成有顯著的劑量效應關係。吸菸者罹患肺癌的危險性是不吸菸者的十倍，而重度吸菸者罹患肺癌之危險性，更可達到 15 到 25 倍之多[7]。罹患肺癌之危險性，會隨著吸菸的年數、每天吸菸量、吸菸深度及焦油含量的增加而增高[8]，因此大多數的研究都證實，吸菸是肺癌致病的主要原因。

多環芳香烴是一族廣泛分布於環境中的污染物，通常是有機化合物不完全燃燒所致。多環芳香烴藉由不同方式進入生物活動範圍，如燃料燃燒直接釋放於空氣中、工廠或污水釋放至飲用水以及地表水的循環作用。這類化合物會經由揮發、吸收、氧化、光解和生物代謝等機制自環境中分解消失[9]。香菸煙霧懸浮微粒、汽機車或飛機引擎所排放的燃油廢氣[10]也含有多種多環芳香烴。除此之外，Li 等人[11]發現，三種食用油（蔬菜油、大豆油及精製蔬菜油）經  $265\pm 5$  °C 加熱後所產生的油煙煙霧中也含有許多的多環芳香烴。如 benzo[a]pyrene (BaP)、dibenzo[a,h]anthracene (DB[a,h]A) 等，其中 BaP 的含量高達  $0.305 - 0.463\mu\text{g/g}$ ，而 DB[a,h]A 含量為  $3.725-5.736\mu\text{g/g}$ ，兩者之含量均為未加熱食用油的數十倍至數百倍，所以食用油油煙之毒性可能與其含有大量的多環芳香烴有關。其另外分析炸油豆腐店、炸麻花店和炸油條店的空氣樣品[11]，結果顯示這些空氣樣品中亦含有相當高量的 BaP 和 DB[a,h]A，因此認為這兩種已知的致癌物，可能就是造成廚師和中國婦女罹患肺癌的起始因子。Chiang 等人[12]指出，將豬油、沙拉油和花生油加熱至  $250\pm 10$ °C 所生成的油煙中均含有 benzo[a]-anthracene (B[a]A) 及 DB[a,h]A，而沙拉油和花生油加熱生成的油煙中另含有 BaP。

Hall et al.[13]研究指出多環芳香烴在生物體內，會經由微粒體單氧化酵素系統或前列腺素 H 合成酵素 (prostaglandin H synthase ; PHS) 代謝活化成 epoxide，

然後經水合作用轉變為 diols 型的活化最終代謝物，而與 DNA 共價結合形成 DNA 鍵結物。DNA 鍵結物已被認為是造成基因突變，而造成許多癌症發生的主要化學致癌機轉的基礎 [14-15]。例如香菸中典型之人類可能致癌物- BaP 的代謝活化過程，主要是經由 cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) 酵素系統代謝活化生成 (±)-trans-7,8-dihydroxy-9,10 -dihydrobenzo(a)pyrene，然後再繼續氧化成最終致癌物 anti-7,8-dihydroxy-9,10 -epoxy- 7,8,9,10 tetrahydrobenzo (a)pyrene (BPDE)，此活化代謝產物會直接攻擊 DNA dG 之 N2 位置形成 DNA 鍵結物[16-17]。另一個主要代謝路徑是單電子氧化 BaP 產生 radical cation，此產物會攻擊 DNA 的 dG 之 N7 位置，而形成 BPDE-N7-dG 鍵結物[18]。這些代謝路徑和形成之 DNA 鍵結物都在細胞及動物實驗得到證實。例如人類白血球經處理 100 μ M BaP，在外加酵素活化下，可產生 1.3 BaP-adducts/10<sup>8</sup> nucleotides[19]。Wolterbeek 等[20]以導管直接將 BaP 灌入倉鼠的氣管中，結果發現倉鼠氣管會形成 BaP 的主要 DNA 鍵結物-BPDE-N2-dG[20-21]。這些 DNA 鍵結物常會導致鹼基配對錯誤而造成基因突變。最近研究發現香菸中之主要致癌物 BaP 會造成 p53 codon 157、158、248、249 及 273 位置發生 G→T 的鹼基更換突變 (base substitution mutation)。而 K-ras codon 12、13 及 61 的突變亦發現與 BPDE-N2-dG 鍵結物有關[22-24]。

Yang 等人[25]曾針對四種不同的肉類(魚肉、豬肉、牛肉、雞肉)與三種不同的食用油(沙拉油、豬油、葵花油)烹調時所生成的油煙，以 HPLC 進行其組成成分之分析，結果指出 Anthracene、Fluorathene、Pyrene、Chrysene、Benzo[b]fluorathene (B[b]FA)、BaP、DB[a,h]A、Benzo[g,h,i]perylene (B[g,h,i]P)為炒豬肉和炸豬排油煙之主要的 PAHs 成分。其亦曾將炒豬肉絲和煎魚油煙(COF)經純化之 PAHs 區分物，以氣相層析儀做定性分析，結果發現 1 mg 煎魚油煙約含有 1412.6 ng 的 PAHs，而 1 mg 炒豬肉絲油煙則約含有 82.4 ng 的 PAHs [25]。因此，由前述結果的發現，

可以推測這些油煙中或環境中的多環芳香烴可能是引起台灣婦女罹患肺癌之原因之一。

### 第三節 環境暴露與 DNA 傷害的關係

有關肺癌與 DNA 傷害之研究，大多分析肺癌患者非腫瘤組織中之 DNA 鍵結物含量，以獲知 DNA 鍵結物與肺癌形成是否相關？Phillips et al.[26]首次發現肺癌患者之每天吸菸量與其肺組織中多環芳香烴-DNA (PAH-DNA) 鍵結物的含量呈線性的正相關性。後來 Randerath et al.[27]也有相同的發現。Xie et al.[28]發現吸菸者之 DNA 鍵結物含量明顯高於不吸菸者（吸菸者：276.2 adducts/ $10^8$  nucleotides；不吸菸者：114.2/ $10^8$  nucleotides）。Wiencke et al. [29]發現肺癌患者之血液單核球和肺組織中的 DNA 鍵結物含量有相關性。因此分析血球之 DNA 鍵結物含量，進行病例-對照組之研究，發現肺癌患者對香菸之易感性顯著高於健康者。van Schoket et al. [30]發現香菸所造成的 DNA 鍵結物，在肺組織中的半生期約為 1.7 年。因此認為吸菸會累積高量之 DNA 鍵結物於肺組織。由以上研究結果得知，吸菸是肺癌患者肺組織中 DNA 鍵結物形成的主要貢獻源。但是有些報告卻顯示，DNA 鍵結物的含量與每日吸菸量並沒有相關性[31-34]。且 DNA 鍵結物的含量與吸菸年數竟呈相反的關係[33]，即吸菸愈久者其肺癌患者肺組織中 DNA 鍵結物的含量反而越少。荷蘭學者在肺癌患者肺組織中含有 19~420 BPDE-N2-dG adducts/ $10^8$  nucleotides，此 DNA 鍵結物之含量與吸菸量之間並沒有相關性。但發現抽有濾嘴香菸之肺癌患者的 PAH-DNA 鍵結物含量顯著較抽沒有濾嘴之香菸之患者低[31]。這些完全相反結果發現，有可能是受測者開始吸菸的年紀不同所致。例如 Wiencke et al.[35]發現肺癌患者肺組織中之 DNA 鍵結物含

量與吸菸的年齡有關。若開始吸菸的年齡愈小，吸菸引起之 DNA 鍵結物的感受性就越高。

除了吸菸外，環境污染物之暴露可能也會參與肺組織中 DNA 鍵結物之形成。Lewtas et al. [36]指出暴露高量空氣污染物時，其白血球形成 PAH-DNA 鍵結物之含量，反而與暴露量無關，因此推測暴露高量污染物時，代謝活化酵素可能被用盡或是 DNA 修補酵素和解毒酵素被誘發所致。目前之研究大多比較肺癌患者及非癌症之對照組淋巴球中之 DNA 鍵結物含量，或僅分析肺癌患者非腫瘤組織中之 DNA 鍵結物含量，以評估 DNA 鍵結物與肺癌形成之相關性。而肺癌患者與非癌症之對照組之目標器官 - 肺臟中 DNA 鍵結物含量是否不同？大多還是不清楚。過去文獻直接分析肺癌患者及非癌症對照組肺組織中 DNA 鍵結物含量，來評估 DNA 鍵結物與肺癌之相關性，但所得結果並不一致。Bartsch et al. [37]分析癌症患者及非癌症之對照組肺組織中 DNA 鍵結物含量，結果發現在吸菸之肺癌患者肺組織中 CYP1A1 蛋白表現量及 DNA 鍵結物含量較不吸菸之非癌症對照組高，且 DNA 鍵結物含量高低與 Aryl hydrocarbon hydroxylase 的活性有關，但肺癌患者及非癌症對照組之間的 DNA 鍵結物含量則沒有差異。van Schooten et al.[38]利用 <sup>32</sup>p-postlabeling 方法分析 124 位肺癌患者及 26 位非癌症對照組之肺組織中 DNA 鍵結物含量與 CYP1A1 及 GSTM1 基因多形性之間的相關性，結果發現 DNA 鍵結物含量在肺癌患者及非癌症對照組中並無差異，但吸菸者其肺組織中的 DNA 鍵結物含量則明顯高於不吸菸者。又發現 GSTM1 無效型之吸菸者，罹患鱗狀上皮細胞癌之危險性較高。Xie et al.[28]的研究指出，男性肺癌患者及非癌症對照組肺組織中的 DNA 鍵結物含量沒有差異。但吸菸者肺組織中的 DNA 鍵結物含量則顯著的高於不吸菸者。但在女性肺癌患者肺組織中的 DNA 鍵結物含量卻高於非癌症之對照組，且女性吸菸者肺組織中的 DNA 鍵結

物含量顯著的高於女性不吸菸者。同時又發現女性肺癌患者肺組織中之 DNA 鍵結物的形成與廚房油煙之暴露有關，因此推測肺組織中的 DNA 鍵結物含量，可用來做為暴露環境污染物之生物指標。作者又發現 DNA 鍵結物的含量與腫瘤形式、細胞分化程度和淋巴結轉移有關。在鱗狀上皮細胞癌患者之肺組織中，DNA 鍵結物含量高於肺腺癌患者；分化程度較差之患者肺組織中之 DNA 鍵結物含量高於分化程度較好者；淋巴結轉移之患者肺組織中之 DNA 鍵結物含量則高於沒有淋巴結轉移者。由以上結果得知，吸菸、性別、代謝解毒酵素的活性及基因型、污染物之暴露、性別、腫瘤形式、細胞分化程度和淋巴結轉移等因子皆與 DNA 鍵結物的形成有關。

當吸菸量或暴露污染物量高到某一極限時，吸菸量或暴露污染物量與 DNA 鍵結物形成呈非線性關係[36, 38]。van Schooten et al. [38]發現吸菸者，其周邊白血球中的 DNA 鍵結物含量與每天的吸菸量呈正相關，且同一族群之吸菸者吸菸兩個月後，其周邊白血球中所測得的 DNA 鍵結物含量，與兩個月前有很高的一致性，但吸菸六個月後兩者間則無相關性，因此推測當所暴露的污染源過高時，DNA 鍵結物含量與暴露量之間會有非線性的關係。Lewtas et al. [36]的研究指出暴露高量空氣污染物者之白血球，形成 PAH-DNA 鍵結物之含量，反而較暴露污染物較少者低，因此暴露高量污染時，參與代謝活化酵素可能被用盡，或是 DNA 修補酵素和解毒酵素被誘發，而導致高暴露時反而有較低的 DNA 鍵結物含量。過去的研究發現，台灣都會區空氣懸浮微粒中所含的 PAHs 含量遠高於其他地區，例如英國、美國、日本等主要都會區，尤其是 BaP、B[b]FA (Benzo[b]fluoranthene)及 B[g,h,i]P (Benzo[g,h,i]perylene) [2, 3]，而這些具有基因毒性或致癌性的 PAHs 可能參與肺組織中 DNA 鍵結物的形成。

## 第四節 肺癌與基因型、基因表現之相關性

環境與基因交互作用對腫瘤形成具有重要影響。癌症大多會有嗜電子活化物與 DNA 形成鍵結物，引起致癌基因活化、抑癌基因失去活性或是造成染色體不穩定等致癌機轉，而導致腫瘤形成。人類參與代謝致癌物之基因主要區分為兩部分，Phase I 酵素中的細胞色素 P450 (cytochrome P450) 系列基因主要功能是将致癌物或致突變物活化成 epoxides 或活性氧 (reactive oxygen) 的形式，而使致癌物或致突變物更容易與 DNA 結合形成鍵結物。而 phase II 酵素中的麩胺硫轉移酵素 (Glutathione S-transferase) 則是將致癌物或致突變物，代謝成較不具親電性或較具水溶性之代謝產物，以加速有毒化合物之代謝。而本節將著重於與多環芳香烴之代謝以及與肺癌形成較具相關之細胞色素 P450 1A1 (cytochrome P450 1A1, CYP1A1) 及麩胺硫轉移酵素 M1 (Glutathione S-transferase M1, GSTM1) 做一整理。

CYP1A1 屬於 phase I 之代謝活化酵素，是細胞代謝 BaP 的主要酵素，經 CYP1A1 代謝後之 BaP 將會與 DNA 鍵結形成 DNA 鍵結物，而造成細胞的基因表現異常或甚至轉形癌化。CYP1A1 主要是透過 AhR (aryl hydrocarbon receptor) 路徑所調控。細胞質中的 AhR 原本與熱休克蛋白 90 (heat shock protein 90, hsp90) 結合，當 BaP 進入細胞內會與 AhR 結合，造成 hsp90 與 AhR 分開，此時被活化之配位體-AhR 結合物，會通過核膜進入細胞核內，並與核內蛋白 Arnt 結合，形成 AhR-Arnt 複合物，然後與 CYP1A1 基因促進轉錄之區域 (enhancer region)-xenobiotic responsive element (XRE) DNA 序列結合，而促進錄活化 CYP1A1 基因的表現[39]。

CYP1A1 的酵素活性可能與基因多形性有關，CYP1A1 共有三個具有基因多形性的位置：第一個位置主要在 3 端 noncoding region 發生 T→C transition，稱為 CYP1A1\*2A；第二及第三個位置則主要是在 exon 7 發生 A→G transition 稱為

CYP1A1\*2B 及 CYP1A1\*2C，而 CYP1A1 基因的多形性會影響酵素的活性。過去在日本、韓國及夏威夷等黃種人的研究都發現，CYP1A1 基因的多形性可能與肺癌患者罹患肺癌之易感性有關[40-45]，但在白種人的研究上卻沒有這種相關性[46, 47]。大多研究顯示 CYP1A1 基因多形性與肺癌形成之易感性有關，且會影響 DNA 鍵結物的形成[48, 49]。台灣肺癌患者之研究發現，肺癌患者及非癌症對照組之間 CYP1A1 基因型的頻率並無差異，但若區分腫瘤細胞形式時，就發現 CYP1A1 基因型和鱗狀上皮細胞癌之發生有關[50]。

GST M1 是屬於 Phase II 之代謝酵素，參與 BaP 的代謝解毒路徑，已知 GSTM1 的酵素活性亦受到基因多形性的影響。GSTM1 的基因多形性主要由於整段基因缺失而使其失去活性，因此分成非無效型 (wild type) 及無效型 (null type) 兩種[51]。許多研究都證實 GSTM1 之基因型與肺癌形成之易感性有關。例如吸菸者 GSTM1 之基因型若為無效型，罹患肺癌之危險性較 GSTM1 基因型為非無效型者高[47, 48, 51-54]。又發現 GSTM1 無效型之解毒能力較差，且發生姊妹染色體交換之頻率較高[55]，DNA 鍵結物之形成量亦較高 [48, 51-54, 56-58]。Ryberg et al. [33]分析 135 位肺癌患者及 342 位非癌症對照組 GSTM1 之基因多形性，結果發現 GSTM1 無效型者罹患肺癌之危險性較高。Chen et al.[48]發現 GSTM1 基因型為無效型者不論其 CYP1A1 之基因型為 Ile/Val 或 Val/Val 罹患肺癌的危險性都比 GSTM1 基因型為非無效型者高，若吸菸超過 30 年以上，GSTM1 基因型為無效型者罹患肺癌的危險性比一般人高 3.47 倍。William et al. [59]發現不吸菸之女性有二手菸暴露者，GSTM1 之基因型為無效型者罹患肺癌的危險性為 GSTM1 非無效型者的 2.6 倍。這些結果均顯示 GSTM1 基因型為無效型者對吸菸和環境暴露均有較高之罹患肺癌的危險。Nakachi et al.[53]的研究結果發現，吸菸者 CYP1A1 基因型為 Ile-Val 且 GSTM1 為無效型者，罹患肺癌的危險性是正

常人的 16.1 倍。除了基因型之外，GST M1 的蛋白表現亦會影響肺癌形成的危險性，GSTM1 蛋白不表現者罹患肺癌之危險性為表現者之 2.12 倍[60]。

個體罹患肺癌之危險性不同，除了和吸菸與暴露環境污染物之程度不同之外，個體對 DNA 傷害之化學感受性不同可能亦扮演重要的角色。Li et al. 以 BPDE 處理肺癌患者及非癌症者之血液淋巴球，以  $^{32}\text{P}$ -postlabelling 方法分析 BPDE-N2-dG 鍵結物之含量，結果發現在癌症患者淋巴球所形成的 BPDE-N2-dG 鍵結物含量高於非癌症之對照組（癌症患者： $93.2 \pm 89.3$  adducts/ $10^8$  nucleotides；非癌症之對照組： $63.7 \pm 61.1$  adducts/ $10^8$  nucleotides； $p = 0.001$ ）。吸菸者白血球中所形成的 BPDE-N2-dG 鍵結物含量也較不吸菸者高，因此推測肺癌患者對 BPDE 所造成的 DNA 傷害有較高的化學感受性。具有 CYP1A1 m2/m2 基因型者，對 DNA 傷害之易感性高於 CYP1A1 m1/m1 者。而 GSTM1 無效型者對 DNA 傷害之易感性也較高於 GSTM1 非無效型者[48]。Risch et al.[61]發現吸菸的女性，罹患肺癌的危險性高 27.9 倍，且較吸菸的男性有 9.6 倍的危險性。Zang 及 Wynder [62]發現吸菸之女性罹患小細胞肺癌及肺腺癌之危險性為男性的 1.2 及 1.7 倍。Ryberg et al.[33]研究中指出在校正吸菸量之後，吸菸之女性肺癌患者肺組織中之 DNA 鍵結物含量顯著高於吸菸之男性肺癌患者。過去的研究利用肺癌患者的腫瘤組織，針對 B(a)p 進入體內後主要的兩個代謝酵素 CYP1A1 及 DDH 進行分析，並分析 DDH 及 CYP1A1 表現與 DNA 鍵結物形成之相關性，結果發現在非吸菸肺癌族群中，女性患者肺癌組織中 CYP1A1 蛋白的表現量及 DNA 鍵結物的含量皆明顯高於男性。因此推測女性非吸菸肺癌患者肺組織中高量的 BaP 類似 DNA 鍵結物可能與高量 CYP1A1 蛋白表現有關，而 DDH 的蛋白表現雖與 BaP 類似 DNA 鍵結物的量呈負相關 但並無統計意義。進一步分析，更發現肺腫瘤組織中有 CYP1A1 蛋白但沒有 DDH 蛋白者，其 BaP 類似 DNA 鍵結物明顯高於其他三組，且女性

肺癌患者有 CYP1A1 蛋白但沒有 DDH 蛋白者的比例亦高於男性，因此推測女性暴露環境污染物後有較高的 DNA 鍵結物形成可能與 DDH 蛋白表現較低有關，此發現將可部份解釋為何女性對環境暴露有較高的感受性[63]。由以上結果得知，男性與女性對環境污染物，可能有不同之化學感受性。

建築工地由於其建築材料之堆積、裁切、搬運、攪拌、混合、焊接、敲打等動作，導致工地中空氣之懸浮微粒常較一般大氣中高出許多。工地之工作人員長時間暴露於此環境中，很容易吸入大量之懸浮微粒[64]，導致肺部產生健康上的危害[65]。在建築工地之環境中，由於其整個工程包括各種不同之工法，除了會產生大量懸浮微粒外，也極常逸散出各類之污染物。這些污染物包括有機物、重金屬及陰陽離子等[66]，其中部份之污染物常吸附於懸浮微粒上，會隨著懸浮微粒進入人體而危害健康。有機化合物中之多環芳香烴碳氫化合物 (PAHs) 因被美國環保署 (U.S. Environmental Protection Agency, USEPA) 及國際癌症研究中心 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 證實具有致癌性，已被認為是極具危險的有害物質。工地因其工期進展之不同，其所逸散之懸浮微粒之濃度及 PAHs 之濃度也會有極大差異，故對於建築工地各種工法，其施工期間之懸浮微粒之濃度及 PAHs 之濃度有必要加以檢測及調查，其初步數據可作為進一步規劃暴露評估或調查其對人體健康危害調查之參考資料。

本所去年度的研究成果顯示建築業勞工血液中 BPDE-DNA 鍵結物含量與 CYP1A1 基因表現量、吸菸年及其工作時間呈正相關，且 DNA 鍵結物含量及毒物代謝基因之基因表現量顯著高於對照組。此外，研究中亦發現相較於對照組，工作十年以下之低暴露組血液中的 DNA 鍵結物含量平均增加  $12.052 \text{ adducts}/10^8 \text{ nucleotides}$  (95% CI: 7.077-17.027;  $p < 0.0001$ ); 在工作十年以上之高暴露組血液中的 DNA 鍵結物含量平均增加  $18.382 \text{ adducts}/10^8 \text{ nucleotides}$  (95% CI: 13.618-23.146;

$p < 0.0001$ ); 且暴露組其血液中的 DNA 鍵結物含量亦隨吸菸時間增加而增加  $0.224 \text{ adducts} / 10^8 \text{ nucleotides}$  (95% CI: 0.016-0.432;  $p = 0.035$ )。根據此研究結果推測工作環境對於暴露組其血液中的 DNA 鍵結物的貢獻度高於吸菸暴露，但由於分析的樣本數過少，因此本年度計畫擬延續去年之研究模式擴大樣本數，以找出適合用來評估建築業勞工罹癌風險生物指標之標準，並同時分析工作職場之環境污染物，以釐清建築業勞工血液中生物指標之變化是否與其作業環境暴露有關。

## 第五節 研究目的

基於上述文獻探討及去年初步研究成果，因此本年度計畫擬延續去年之研究模式擴大樣本數，以找出適合用來評估建築業勞工 PAHs 暴露風險生物指標，並同時分析工作職場之環境污染物，以釐清建築業勞工血液中生物指標之變化是否與其 PAHs 暴露有關。

因此提出本計畫目的擬針對下列各點進行分析:

1. 擬再收集 100 位建築業勞工及年齡、性別及吸菸習慣配對之 100 位對照組血液，並分析兩者血液中 BPDE-DNA 鍵結物含量差異。
2. 延續去年度研究結果，分析暴露組與未暴露組之毒物代謝基因 CYP1A1 及 GSTM1 的基因型及基因表現是否不同?
3. 對建築業勞工工作環境進行 PAHs 及粉塵採樣分析，以釐清作業環境暴露對建築業勞工血液中 BPDE-DNA 鍵結物含量、CYP1A1 及 GSTM1 的基因型及基因表現的影響，並找出適合用來評估 PAHs 暴露之生物指標值。

## 第六節 研究限制

本研究目的僅針對環境週遭暴露 PAHs 所可能導致與肺癌產生風險有關之體內 DNA 鍵結物為研究標的。PAHs 為大氣中因人為生產活動或燃料的不完全燃燒所產生，目前已證實有多種 PAHs 會導致癌症產生，可參考美國 EPA 公佈的 16 種 PAHs。工地中因有各種工法與不同材料的使用，亦可能產生其他非 PAHs 化學物導致肺癌的產生。

### (1) 重金屬

(a) 工地中工人使用電焊時可能吸入六價鉻，導致肺功能下降與呼吸系統等癌症產生，研究指出電鍍廠空氣六價鉻濃度暴露達  $414\mu\text{g}/\text{m}^3$  時，工人出現慢性扁桃腺炎、慢性咽喉炎及左喉頭發生萎縮等症狀 [67, 68]。動物實驗的致癌性更包括咽喉腫瘤、氣管腫瘤、肺腫瘤、腺腫瘤及惡性腫瘤[69-71]。

(b) 其他建築工作產生或可能接觸之致癌物如：砷化合物、鎘化合物、鎳化合物、鉍化合物以及煤煙等，皆可能導致肺癌之發生 [72-78]。

### (2) 二氧化矽(粉塵)

建築工地中所使用之天然石材含大量的石英，而石英是結晶型游離二氧化矽存在最多的形式，切割石材可能產生大量結晶型游離二氧化矽可呼吸性粉塵，長期吸入此種粉塵將導致結晶型游離二氧化矽沈積在肺組織內，主要造成的變化為持續進行性且不可逆的肺纖維化症，即矽肺症 [79]。

### (3) 氮氧化物

建築工地中氮氧化物主要來自引擎燃燒、石化燃料的使用而產生，其與碳氫化合物在大氣中因紫外線產生光化學反應，導致光化學煙霧的產生，可能誘發肺癌。當  $\text{NO}$  及  $\text{O}_3$  在體內同時被刺激產生時，會產生大量且高毒性

ONOO·，且進一步降解成氫氧自由基（·OH）及二氧化氮（·NO<sub>2</sub>），此兩種降解產物均為強氧化劑及具明顯細胞毒性 [80]。

#### (4) 硫氧化物

引擎燃燒亦會導致 SO<sub>2</sub> 之產生，而 SO<sub>2</sub> 可吸附於 PM<sub>2.5</sub> 上面，使其更容易進入肺泡，造成毒性的增加；而 SO<sub>2</sub> 在金屬微粒的催化下產生 SO<sub>3</sub>，其危險性比起 SO<sub>2</sub> 的單獨作用更高達 4 倍。

#### (5) 吸菸

工地中常見工人吸菸，在吸菸或吸入二手菸的過程中與職業危害因子產生交互作用，可能加重勞工的健康危害。吸菸對職業呼吸道疾病主要有兩種影響，一為增加罹患呼吸道疾病的機會，例煤礦工塵肺症；二為增加嚴重度或加重過敏反應，例如增加氣喘發生率。而工地工人在施工期間吸菸，會增加慢性支氣管炎及慢性肺部阻塞的盛行率及嚴重度，且對塵肺症有相加作用[81]。

綜上所述，因受限於研究目的、及人力經費等因素而未予納入其他因子考量，也因此僅分析 PM<sub>10</sub> 之部分，粒狀物中人體可呼吸性微粒大部分為 PM<sub>10</sub> 以下之粒子且對於人體健康影響較為嚴重，若未來有充裕經費，可增列氣相之 PAHs 部分。

## 第二章 研究方法及檢體收集

### 第一節 樣本檢體收集

本計畫共收集 100 位建築業勞工並針對其年齡、性別及吸菸習慣配對收集 100 位對照組血液，本研究收集之建築業勞工須至少從事建築相關工作一年以上；而對照組則為中山醫學大學附設醫院體檢組收集之體檢血液，對照組之工作性質均為辦公室處理文書工作，無其他作業環境暴露之員工。血液共收集 10ml，以含 EDTA 抗凝劑之採血管收集。本年度收集樣本之分析結果與去年度樣本合併計算共計 203 位暴露組及 200 位對照組。

### 第二節 血液樣本之 DNA 萃取

將 5-10 mL 血液以 800rpm 離心 10 分鐘後，將血清取出，於剩餘的血球中加入 RBC lysis buffer 以去除紅血球，離心後去上清液，並於血球中加入 500  $\mu$ L 的 lysis buffer (10mM Tris-HCl, pH 8.0, 0.1M NaCl, 25mM EDTA 及 0.5% SDS) 將血球完全水解，再加入 5  $\mu$ L proteinase K (10mg/mL)於 56°C 作用 12-18 小時，之後以傳統的 phenol/chloroform 法除去蛋白質。首先加入 500  $\mu$ L 的 phenol/ chloroform / isoamyl alcohol (25:24:1)充分混合使蛋白變性，以 12,000 rpm 離心 15 分鐘，取上清液再加入 500 $\mu$ L chloroform / isoamyl alcohol (24:1) 洗去殘餘之 phenol，充分混合後以 12,000 rpm 離心 15 分鐘，取上清液再加入 50  $\mu$ L 3M NaOAc (PH 5.2) 及 1 mL 的 100%冰酒精於-20°C 冰箱作用 30 分鐘，藉以將 DNA 沉澱出。以 12,000 rpm 離心 20 分鐘後倒掉上清液，並加入 500  $\mu$ L 70% alcohol 洗去殘留之鹽類，

12,000 rpm 離心 20 分鐘後倒掉上清液，並以真空抽乾殘餘的水分，所得之白色沉澱物即為 DNA。將沉澱出來之 DNA 以無菌水溶解並以紫外線光譜儀測定 DNA 在 260 nm 和 280 nm 的吸光值，其  $A_{260}/A_{280}$  比值應在 1.6 到 1.8 之間。若比值小於 1.6 則表示蛋白含量過高，應再以 proteinase K 處理後重複上述萃取步驟；若比值大於 1.8 則表示 RNA 含量過高，則應再以 RNase 處理後重複上述萃取步驟。DNA 的濃度以下列的公式計算： $\text{DNA } (\mu\text{g} / \text{mL}) = A_{260} \times 50 \times \text{稀釋倍數}$ 。DNA 萃取完成後，溶成濃度為  $1 \mu\text{g} / \mu\text{L}$  置於  $-80^\circ\text{C}$  冰箱保存，以用於 DNA 鍵結物及基因多型性之分析用。

### 第三節 BaP 類似 DNA 鍵結物分析-酵素免疫結合吸附法 (enzyme-link immunosorbent assay, ELISA)

#### (一) BPDE-DNA 製備

將 ( $\pm$ ) Anti-BPDE (NCI repository, Midwest Research Institute, MO) 溶於 THF ( $5\alpha$ -pregnane- $3\alpha, 11\beta, 17\alpha, 21$ -tetrol-20-one) buffer 中，並加入溶於 Tris buffer (pH 7.4) 的小牛胸線 DNA，充分混合後在  $37^\circ\text{C}$  作用 4 小時。以 n-butanol 及 isoamyl alcohol 萃取三次，加入 5 N NaCl 及 100% 冰酒精沉澱出 DNA，將沉澱出來之 DNA 溶於 TE buffer (5mM Bis-Tris, 0.1mM EDTA, pH 7.1) 中。Modification 的程度以下列公式計算：

$$\% \text{ modification} = (A_{350}/29,000) \times 100 \{ [A_{260} - (0.18 \times A_{350}) / 6650] \}$$

此部份實驗由美國國家毒物研究中心(National Center of Toxicology Research，

USA ; NCTR)的符必成博士實驗室所完成，所得 DNA 之 % modification 是 1.4 adducts /  $10^2$  nucleotides。

## (二) BPDE 抗體製備

將合成之 BPDE-DNA-mBSA 0.5 mg 注射到八週大的新英格蘭白兔體內，四週後再注射 BPDE-DNA-mBSA 0.5 mg，二週後再注射 BPDE-DNA-mBSA 0.25 mg，注射後第十週取出兔子血清並以 ELISA 方式測得抗體活性，ELISA 分析方法如後敘述。實驗室發展之抗體的 50% inhibition 為 16 fmol，相較於過去研究所發表之抗體有較高之敏感度。此部份實驗由長庚大學公共衛生學科謝玲玲教授實驗室協助完成。

## (三) 競爭性 ELISA

先將 BPDE-DNA 以 3 ng/100  $\mu$ L PBS 的濃度加到 96 well plate 中在 37°C 反應 8 小時後以 PBS 洗去殘餘的鹽類後放置於 4°C 冰箱保存備用。將已鍵結 BPDE-DNA 之 96 孔盤，以 300  $\mu$ L PBS 緩衝液清洗三次，加入 100  $\mu$ L 含 1% FBS 之 PBS 於 37°C 反應 1 小時以去除非特異性之結合反應，以 250  $\mu$ L PBS 緩衝液清洗三次，加入 100  $\mu$ L 含  $1:5 \times 10^5$  稀釋之 BPDE-Ab 及待測 DNA 混合之混合液於 37°C 反應 1 小時，以 300  $\mu$ L PBS 緩衝液清洗三次，加入 100  $\mu$ L  $1:1 \times 10^3$  稀釋之 anti-rabbit IgG-AP 於 37°C 反應 1 小時，以 300  $\mu$ L PBS 緩衝液清洗三次，加入 100  $\mu$ L PNPP solution 於室溫反應 15 分鐘(10mg/20mL 1M diethanolamine, pH 8.6)，加入 25  $\mu$ L 3N NaOH 以終止反應。以 OD 405/630nm 測吸光值，吸光值應

介於 0.4-1 之間，每次實驗應以不同濃度之 BPDE-DNA 為標準品做一校正曲線，每次實驗之校正曲線誤差必須小於±10%，待測樣本也以三次獨立實驗求得平均值及標準差。

## 第四節 CYP1A1 基因多形性之分析

CYP1A1 基因多型性之分析是利用 RFLP (restriction fragment length polymorphism)方法，取 100ng DNA 為模板進行 PCR 反應，PCR 反應條件如下：100 ng DNA、0.5 mM dNTP、5 μ L PCR 10×reaction buffer、2.5U Taq polymerase，以及 0.5 mM primer。將所得之 PCR 產物取 12.5 μL，10×reaction buffer 1.5 μL 及限制酵素 1 μL 於 37°C 反應 4 小時，以 1.8 % agarose 膠體電泳進行結果分析，本研究主要分析主要在 3 端 noncoding region 發生 T→C 之基因多型性，primer 序列及限制酵素之使用如下列所示：

CYP1A1：

Primer：S 5' -TAGGAGTCTTGTCTGAGCCT-3'

AS 5' -CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT-3'

Restriction enzyme：Msp I

結果判讀如下所示：

homozygous wild type (m1/m1; A): 899 bp product

heterozygous (m1/m2; B) : 899 bp, 693 bp, 206 bp product

homozygous mutant type (m2/m2; C): 693 bp, 206 bp product

## 第五節 GSTM1 基因多形性之分析

GSTM1 基因多型性之分析是以具特異性的引子根據是否有 GSTM1 PCR 產物來判斷，取 100 ng DNA 為模板進行 PCR 反應，PCR 反應條件如下：100 ng DNA, 0.5 mM dNTP, 5  $\mu$ L PCR10 $\times$ reaction buffer, 2.5U Taq polymerase 及 0.5 mM primer。將所得之 PCR 產物以 2% agarose 膠體電泳進行結果分析，primer 序列如下列所示：

GSTM1：

primer：S 5' -GAAGGTGGCCTCTCCTTGG-3'

AS 5' -AATTCTGGATTGTAGCAGAT-3'

結果之判讀如下所示：

非無效型: 177 bp product

無效型: no PCR product

## 第六節 RNA 萃取和純化

### (一) RNA 萃取

約血球中加入 1 mL TRIzol，於室溫反應 10 分鐘以便水解血球，待血球完全水解後加入 200  $\mu$ L 氯仿 (chloroform) 混合均勻，以 12,000 rpm 離心 15 分鐘後取上清液，再加入 500  $\mu$ L isopropanol 於室溫反應 15 分鐘以便沈澱 RNA，之後以 12,000 rpm 離心 15 分鐘後除去上清液，將沈澱物以 75%酒精去除殘留的鹽類，再離心留下 RNA 沈澱物，溶於 50  $\mu$ L 經過 DEPC 處理的 H<sub>2</sub>O (DPEC-H<sub>2</sub>O) 中。上

述方法是依 TRIzol reagent (GIBCO, BRL, USA) 所附的說明書之步驟進行。

## (二) RNA 純化

溶於 50  $\mu$ L DEPC H<sub>2</sub>O 的 RNA，加入 10  $\mu$ L 100 mM MgCl<sub>2</sub>/1M DTT，0.1  $\mu$ L RNasin (25-50U)，0.1  $\mu$ L DNase I (6.94mg/ml)，40  $\mu$ L DEPC H<sub>2</sub>O 於 37°C 反應 15 分鐘以去除多餘的 DNA 後，以 5 mM EDTA，750 mM sodium acetate，0.1% SDS，終止 DNase I 的反應。再以 phenol / chloroform 萃取去除蛋白，12,000 rpm 離心 15 分鐘後取上清液，加入 500  $\mu$ L isopropanol 於室溫反應 15 分鐘以沈澱 RNA，以 12,000 rpm 離心 15 分鐘倒掉上清液，以 75% 酒精洗去殘留的鹽類，之後離心留下 RNA 沈澱物溶於 50  $\mu$ L DEPC-H<sub>2</sub>O 中。在用於 RT-PCR 分析前，先以 denaturing agarose gel 膠體電泳確定 18S 及 28S rRNA 是否存在，以確保 RNA 的品質。以紫外線光譜儀測定 RNA 在波長 260 nm 和 280 nm 的吸光值，其  $A_{260}/A_{280}$  比值應在 1.7 到 1.9 之間。RNA 的濃度以下列的公式計算： $RNA (\mu g / mL) = A_{260} \times 40 \times \text{稀釋倍數}$ 。

## (三) 即時定量聚合酶連鎖反應

及時定量聚合酶連鎖反應使用 Invitrogen Sybr Green 試劑，依其說明書描述步驟進行。反應步驟如下：5  $\mu$  L (1: 50) 稀釋之 cDNA 模版、1  $\mu$  L 10mL 正、負向引子、12.5  $\mu$  L Sybr Green reagent、補水使反應總體積為 25  $\mu$  L，於 ABI-7500 機器中以 50°C 2 分鐘、60°C 40 分鐘、95°C 5 分鐘，40 個循環後，95°C 20 秒鐘及 62°C 1 分鐘進行反應，各實驗組結果均為二重複並獨立實驗二次之結果。CYP1A1, GSTM1 與 18S 基因引子利用 Primer Express 3.0 軟體設計，偵測 CYP1A1, GSTM1 與 18S 基因 基因表現量，CYP1A1 及 GSTM1 基因表現量計算是以 18S 的表現量做為整體 RNA 表現量的標準對照組，儀器分析可得基因表

現量 (Threshold cycle: Ct)，各基因表現量 (Ct) 扣除 18S 表現量 (Ct)，可得到 Relative threshold cycle ( $\Delta$  Ct)，再扣除以固定細胞 cDNA 為內標準品之表現量 ( $\Delta$  Ct) 可得基因的相對表現量 ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ )。後續統計以 Microsoft Excel 統計軟體分析。

## 第七節 空氣樣品採集及多環芳香烴分析

### (一) 粒狀物相多環芳香烴

使用高流量採樣器(Andersen / Model TE-6070D PM10 Mass Flow Controlled System)，搭配石英濾紙(Tissuquartz 2500QAT-UP，8×10 inch 及 5.62×5.375 inch)收集 PM<sub>10</sub> 懸浮微粒。所使用之濾紙須於採樣前進行淨化，將石英濾紙置於 800°C 高溫爐中處理 4 小時，以降低有機碳及其他雜質，經熱處理後之濾紙待其冷卻後，置於室溫及 45±5%相對溼度下調理 24 小時以上，再使用精密天平(Mettler Model AT261) 秤取前重，以備採樣之用。採樣完畢之石英濾紙，以鋁箔紙妥善包覆，並迅速送回實驗室，置於恆溫恆濕乾燥箱調理 24 小時後，再精稱後重，由後重與前重之差，即可獲得懸浮微粒之含量。稱重後之濾紙再儘速進行多環芳香烴物質之分析。

### (二) 樣品前處理及分析

PAHs之整個分析程序包括萃取、濃縮、淨化、再濃縮及儀器測定等步驟，各個分析程序簡述如下：

## 萃取

粒狀物相PM<sub>10</sub> PAHs：

將採集粒狀物相PM<sub>10</sub> PAHs之濾紙，於完成調理及秤重後剪成小片，置於棕色燒杯內，並加入50 mL二氯甲烷(Dichloromethane)以完全淹沒濾紙，使用超音波震盪30分鐘後，將萃取液移至濃縮瓶中，再加入50 mL二氯甲烷重複震盪萃取，將第二次所得之萃取液亦倒入濃縮瓶混合之。在前處理過程中，為減少PAHs之衰減，儘量避免光線之照射。

## 濃縮

萃取液以真空減壓濃縮裝置抽除二氯甲烷，將萃取液濃縮至約2 mL。

## 淨化

樣品之淨化係利用正相矽膠法(Silica gel)來進行，以去除樣品中之干擾物質。將已處理過之矽膠6 g填充於淨化管中，以20 mL正己烷潤洗活化之，再於矽膠上方覆蓋2 g無水硫酸鈉，並以20 mL正己烷潤洗。淨化管中所填充之矽膠須先置於105°C之烘箱內乾燥4小時，而無水硫酸鈉則先置於400°C烘箱內烘乾4小時後才能使用。淨化管潤洗活化後，將濃縮液(約2~3 mL)倒入淨化管，再使用50 mL之正己烷作為沖提液進行流洗，並以濃縮瓶收集淨化液，再進行下一個再濃縮步驟。

## 再濃縮

收集前述淨化後之濾液，以真空減壓濃縮機抽除大量溶劑後，再使用氮氣(N<sub>2</sub>)吹拂至近乾，並以聚偏二氯乙烯濾紙(孔徑0.45 μ m)過濾，最後以二氯

甲烷定量之，裝於密閉之棕色玻璃瓶中，置於冷凍庫中低溫保存。

## 儀器測定

樣品分析係使用 Varian CP 3900/Saturn 2100T 氣相層析質譜儀 (Chromatograph/Mass Spectrometer, GC/MS) 進行 PAHs 之分析，層析毛細管柱 (Capillary column) 為 VF-5ht (30 m×0.25 mm i.d., DF=0.10 μ m)。樣本溶液每次注入體積為 1 μ L。其升溫程式為：初始溫度 50°C，停留 1 分鐘，先以每分鐘 10°C 升到 100°C，再以每分鐘 3°C 升到 290°C，維持定溫 15.67 分鐘。注射器溫度為 300°C，離子阱質量分析 (Ion trap mass analyzers) 器溫度為 250°C，transfer line 溫度為 290°C，載流氣體為高純度氦氣 (Helium)，流量為 1.0 mL/min。

為避免基質干擾及增加訊雜比 (S/N Ratio)，本實驗以 MS/MS 方法進行 PAHs 分析，當化合物由層析管柱被分離出，進入離子阱質量分析器後，首先會經第一次電子撞擊 (Electron impact, EI) 產生游離化，並由質量分析器篩選出欲分析之離子作為母離子 (Parent ions)，再以適當碰撞誘導解離 (Collision induced dissociation, CID) 能量做第二次電子撞擊，使該母離子進一步碎裂成子離子 (Product ions)，最後再由質量分析器進行子離子之質量分析及定量。此方法降低了背景雜訊干擾，增加特定離子之靈敏度，相對提高訊號與雜訊比 (S/N)，並獲得清晰的 MS/MS 質譜圖。

本研究目前執行 PAHs 化合物，包括 Naphthalene (NAP)，Acenaphthylene (ACPy)，Acenaphthene (ACP)，Fluorene (FLU)，Phenanthrene (PHEN)，Anthracene (ANTHR)，Fluoranthene (FLT)，Pyrene (PYR)，Benzo(c)phenanthrene (BcPH)，Benzo(b)naph(2,1-d)thiophene (BNT)，Cyclopenta(cd)pyrene (CPP)，Benz(a)anthracene (BaA)，Chrysene (CHR)，Benzo(b)fluoranthene (BbF)，

Benzo(k)fluoranthene (BbF) , Benzo(e)pyrene (BeP) , Benzo(a)pyrene (BaP) , Indeno(1,2,3-cd)pyrene (INP) , Dibenz(ah)anthracene (DBA) , Benzo(ghi)perylene (BghiP) , Anthanthrene (ANTHN)及 Coronene (COR) 。及六種甲基化 PAHs 化合物(Methyl-PAHs) , 包括 1-Methylnaphthalene (1Me-NAP) , 2-Methylnaphthalene (2Me-NAP) , 1-Methylfluorene (1Me-FLU) , 2-Methylphenanthrene (2Me-PHEN) , 3-Methylphenanthrene (3Me-PHEN)及 3,6-Dimethylphenanthrene (3,6Me-PHEN) 。分析過程中加入內標準品[Naphthalene-D<sub>8</sub> (NaP-D<sub>8</sub>) , Phenanthrene-D<sub>10</sub> (PHEN-D<sub>10</sub>) 及 Perylene-D<sub>12</sub>(PER-D<sub>12</sub>)] , 確保分析過程之數據品質。

## 第八節 統計分析

以 SPSS 統計軟體進行分析，各組之間之基本資料及個基因之基因型以卡方檢定分析是否有顯著差異，並計算其危險性及其 95%信賴區間。暴露組及對照組之 DNA 鍵結物含量、CYP1A1 及 GST M1 表現量的差異以 two-independent- sample test 分析，並計算其平均值及標準差。進一步考慮其他可能會影響分析結果的干擾因子，再利用共變項分析將所有因子納入分析以調整可能的干擾作用，並計算其 $\beta$  值及 95%信賴區間。

## 第三章 結果

### 第一節 暴露組及對照組基本資料分析

本研究去年度共收集 103 位建築業勞工之血液檢體分析，但因樣本數過少，因此今年度增加 100 位建築業勞工，共計 203 位勞工之血液進行分析，203 位勞工的平均年齡為  $39.13 \pm 10.86$  歲；不吸菸者有 60 位佔 29.6%，吸菸者有 143 位佔 70.4%，平均吸菸年數為  $15.5 \pm 12.80$ ，暴露組之年齡與吸菸比例及吸菸時間分布與第一年相似，且此 203 位勞工亦均每天會暴露在二手菸的環境，203 位勞工平均工作時間為  $12.03 \pm 9.52$  年(表 1)。另外，本研究亦依分析組之吸菸習慣，年齡及性別等相關資料收集對照組進行分析，本年度及去年度對照組共 200 位，200 位對照組平均年齡為  $40.6 \pm 10.51$  歲；不吸菸者有 42 位佔 21%，吸菸者有 158 位佔 79%，平均吸菸年數為  $19.62 \pm 3.94$ ，對照組有 84 位會暴露在二手菸的環境。相關基本資料如表 1 所示。

### 第二節 DNA 鍵結物含量與吸菸之相關性

爲了解建築業勞工之吸菸量是否會影響 DNA 鍵結物形成？進一步就吸菸與 DNA 鍵結物含量進行分析。結果如表 2 所示，本研究依勞工的吸菸習慣將勞工區分爲不吸菸、曾抽過菸但已戒菸、曾戒菸但又繼續吸菸及吸菸四組，四組勞工血液中的 BPDE-DNA 鍵結物含量分別爲  $13.18 \pm 11.24$ 、 $16.24 \pm 19.03$ 、 $27.37 \pm 7.75$  及  $20.92 \pm 17.73$  adducts/ $10^8$  nucleotides，具有統計上的顯著差異 ( $p = 0.013$ )，在曾戒菸但又繼續吸菸及吸菸兩組相較於不吸菸及曾抽過菸但已戒菸兩組勞工，其血液

中有較高的 BPDE-DNA 鍵結物含量。若依世界衛生組織定義吸菸大於 100 支則認為有吸菸將勞工區分為吸菸及不吸菸族群時，則發現吸菸者相較於不吸菸者有較高的 BPDE-DNA 鍵結物含量 (不吸菸者:  $13.18 \pm 11.24$  adducts/  $10^8$  nucleotides；吸菸者:  $20.80 \pm 17.64$  adducts/  $10^8$  nucleotides,  $p = 0.005$ )。若依吸菸年數將勞工區分為不吸菸、吸菸小於 20 年及吸菸大於等於 20 年三組時亦發現勞工血液中的 BPDE-DNA 鍵結物含量隨吸菸時間越長有越高的趨勢 (不吸菸者:  $13.18 \pm 11.24$ ,  $p < 0.0001$ )。以上結果顯示建築業勞工血液檢體中的 DNA 鍵結物含量與其吸菸時間有關。

表 1 暴露組及對照組相關基本資料

變項	暴露組 (n=203)	對照組 (n=200)	<i>p</i> value
年齡 (年)	39.13±10.86	40.6±10.54	0.0187
身高 (身高)	169.98±6.23	172.0±6.04	0.010
體重 (公斤)	69.22±11.87	72.34±11.72	0.010
吸菸史			
從未吸菸	60(29.56%)	42(21.00%)	
已戒菸	8 (3.94%)	18(9.00%)	
戒菸後再抽	3 (1.48%)	8 (4.00%)	
吸菸 (從未戒菸)	132(65.03%)	132(66.00%)	0.013
吸菸 (年)	15.50±12.80	19.62±3.94	0.111
二手菸暴露	203(100%)	84(42%)	<0.0001
從事建築業時間 (年)	12.03±9.52	0	<0.0001

而在對照組的分析中，不論依其吸菸習慣、戒菸情形、吸菸年、吸菸量及二手菸暴露區分均無統計上的相關性。以上結果顯示建築業勞工血液檢體中的

DNA 鍵結物含量與是否吸菸及吸菸年有關而與吸菸量較無相關性，對照組之 DNA 鍵結物含量則與其是否有香菸暴露均無關 (表 2)。

表 2 暴露組及對照組吸菸習慣與其血液中 DNA 鍵結物含量的相關性

變項	DNA 鍵結物含量 (adducts/10 <sup>8</sup> nucleotides)		<i>p</i> value
	暴露組 (n=203) (n)	對照組 (n=200) (n)	
<b>吸菸史</b>			
從未吸菸	13.18±11.24 (60)	2.28±5.63 (42)	<0.0001
已戒菸	16.24±19.03 (8)	1.32±1.84 (18)	<0.0001
戒菸後再抽	27.37±7.75 (3)	3.34±5.38 (8)	<0.0001
吸菸 (從未戒菸)	20.92±17.73 (132)	3.65±8.76 (132)	<0.0001
<i>p</i> 值	0.013	0.791	
<b>吸菸量</b>			
從未吸菸	13.18±11.24 (60)	2.28±5.63 (n=42)	<0.0001
吸菸大於 100 支	20.80±17.64 (143)	2.15±5.45 (n=158)	<0.0001
<i>p</i> 值	0.005	0.556	
<b>吸菸年</b>			
從未吸菸	13.18±11.24 (60)	2.28±5.63 (n=42)	<0.0001
< 20 年	10.78±17.76 (61)	2.03±5.26 (n=92)	<0.0001
≥ 20 年	28.58±17.76 (82)	2.28±5.63 (n=66)	<0.0001
<i>p</i> 值	<0.0001	0.120	
<b>二手菸暴露</b>			
有	18.55±16.37 (203)	3.84±5.94 (n=84)	<0.0001
無	- (0)	3.45±5.41 (n=116)	-
	-	0.556	

若比較相同吸菸量之暴露組及對照組血液中之 DNA 鍵結物含量時則發現在同樣吸菸量或同樣吸菸時間的情形下，暴露組之 DNA 鍵結物含量均高於對照組 (*p*

<0.0001)，因此推測工作環境之 PAHs 暴露可能與暴露組血液中的 DNA 鍵結物含量較高有關。

### 第三節 DNA 鍵結物含量與工作時間長短之相關性

爲了解工作時間長短與暴露組血液中 DNA 鍵結物含量的相關性，進一步依勞工工作時間長短區分爲工作 1-9 年、10-19 年及 20 年以上三組，勞工血液檢體中的 DNA 鍵結物含量在工作 1-9 年這組爲  $10.92 \pm 11.69$  adducts/ $10^8$  nucleotides，10-19 年 爲  $19.99 \pm 13.91$  adducts/ $10^8$  nucleotides，工作 20 年以上爲  $32.83 \pm 19.27$  adducts/ $10^8$  nucleotides，三者間具統計上的差異 ( $p < 0.0001$ )，工作時間越長其血液檢體中的 DNA 鍵結物含量越高 (表 3)。對照組之 DNA 鍵結物含量爲  $3.57 \pm 8.64$  adducts/ $10^8$  nucleotides，遠低於暴露組，因此暴露於建築工地的環境下可能增加其血液中之 DNA 鍵結物含量。

表 3 暴露組及對照組吸菸習慣及工作時間與其血液中 DNA 鍵結物含量相關性

變項	DNA 鍵結物含量 (adducts/ $10^8$ nucleotides)	
	工作時間	吸菸習慣
0 年	$3.57 \pm 8.64$	$13.18 \pm 11.24$
1-9 年 (n=89)	$10.92 \pm 11.69$	$17.48 \pm 2.01$
10-19 年 (n=74)	$19.99 \pm 13.91$	$22.36 \pm 18.29$
20 年以上 (n=40)	$32.83 \pm 19.27$	$17.39 \pm 15.97$
p value	<0.0001	0.017

## 第四節 DNA 鍵結物含量與 CYP1A1 和 GSTM1 基因型表現之相關性

過去研究顯示 CYP1A1 及 GST M1 參與多環芳香烴的代謝及解毒路徑，CYP1A1 及 GST M1 的基因型及蛋白表現會影響多環芳香烴-DNA 鍵結物的形成[82, 83]。因此分析這兩種基因型及其蛋白表現與 DNA 鍵結物含量的相關性。如表 4 所示，結果顯示在勞工血液檢體中的 DNA 鍵結物含量在 CYP1A1 m1/m1 (A)基因型為  $22.01 \pm 18.78$  adducts/ $10^8$  nucleotides，CYP1A1 m1/m2 (B) 為  $15.67 \pm 14.64$  adducts/ $10^8$  nucleotides，CYP1A1 m2/m2 (C) 為  $19.30 \pm 14.38$  adducts/ $10^8$  nucleotides，三者間無統計上的差異 ( $p = 0.051$ )，因此推測疏水性 DNA 鍵結物含量與 CYP1A1 之基因型沒有相關性。在 GST M1 基因型與 DNA 鍵結物含量間之相關性分析結果顯示，勞工血液中 DNA 鍵結物含量在 GST M1 無效型(null type)為  $19.53 \pm 16.60$  adducts/ $10^8$  nucleotides，GST M1 非無效型(wild type) 為  $17.73 \pm 16.05$  adducts/ $10^8$  nucleotides，兩者亦無統計上的差異 ( $p = 0.232$ )，因此 DNA 鍵結物之含量與 GST M1 之基因型同樣沒有相關性。

而在對照組血液檢體中的 DNA 鍵結物含量在 CYP1A1 m1/m1 (A)基因型為  $3.58 \pm 7.89$  adducts/ $10^8$  nucleotides，CYP1A1 m1/m2 (B) 為  $3.78 \pm 9.42$  adducts/ $10^8$  nucleotides，CYP1A1 m2/m2 (C) 為  $1.23 \pm 2.02$  adducts/ $10^8$  nucleotides，三者間亦無統計上的差異 ( $p = 0.943$ )，在 GST M1 基因型與 DNA 鍵結物含量間之相關性分析結果顯示，DNA 鍵結物含量在 GST M1 無效型(null type)為  $4.09 \pm 9.93$  adducts/ $10^8$  nucleotides，GST M1 非無效型(wild type) 為  $2.98 \pm 6.89$  adducts/ $10^8$  nucleotides，兩者具統計上的差異 ( $p = 0.019$ )，GSTM1 基因型為非無效型者其 DNA 鍵結物含量亦較低。

DNA 鍵結物的形成是代謝與解毒路徑不平衡所導致的結果，僅分析單一代謝基因之基因型可能無法解釋 DNA 鍵結物的形成，因此將 CYP1A1 及 GST M1 之基因型合併來看，結果發現暴露組之 CYP1A1 m1/m1/GSTM1 無效型之鍵結物含量為  $22.80 \pm 17.81$  adducts/ $10^8$  nucleotides，CYP1A1 m1/m1 /GSTM1 非無效型， $17.68 \pm 15.71$  adducts/ $10^8$  nucleotides，CYP1A1 m1/m2 or CYP1A1 m2/m2/GSTM1 無效型之鍵結物含量為  $20.91 \pm 20.35$  adducts/ $10^8$  nucleotides，CYP1A1 m1/m2 or CYP1A1 m2/m2/GSTM1 非無效型之鍵結物含量為  $15.29 \pm 13.04$  adducts/ $10^8$  nucleotides，各組間仍無統計上的差異性 ( $p = 0.175$ )。

而對照組的結果亦相同，CYP1A1 m1/m1/GSTM1 無效型之鍵結物含量為  $2.53 \pm 5.34$  adducts/ $10^8$  nucleotides，CYP1A1 m1/m1 /GSTM1 非無效型， $5.13 \pm 11.99$  adducts/ $10^8$  nucleotides，CYP1A1 m1/m2 or CYP1A1 m2/m2/GSTM1 無效型之鍵結物含量為  $5.10 \pm 10.47$  adducts/ $10^8$  nucleotides，CYP1A1 m1/m2 or CYP1A1 m2/m2/GSTM1 非無效型之鍵結物含量為  $2.00 \pm 4.08$  adducts/ $10^8$  nucleotides，各組間無統計上的差異性 ( $p = 0.034$ )，因此在對照組 CYP1A1 及 GST M1 之基因型可能影響其 DNA 鍵結物含量 (表 4)。

若比較相同一基因型之暴露組及對照組血液中之 DNA 鍵結物含量時則發現在同一基因型的情形下，暴露組之 DNA 鍵結物含量均高於對照組 ( $p < 0.0001$ )，因此推測暴露組之 PAHs 暴露對暴露組血液中的 DNA 鍵結物含量的影響可能高於基因型。

表 4 CYP1A1 及 GST M1 基因型與其血液中 DNA 鍵結物含量的相關性

基因多型性	DNA 鍵結物含量 (adducts/10 <sup>8</sup> nucleotides)		
	暴露組 (n)	對照組 (n)	<i>p</i> value
CYP1A1 polymorphism			
m1/m1 (A)	22.01±18.78 (72)	3.59±7.90 (68)	<0.0001
m1/m2 (B)	15.67±14.64 (96)	3.78±9.42 (110)	<0.0001
m2/m2 (C)	19.30±14.38 (35)	1.23±2.02 (32)	<0.0001
<i>p</i> value	0.051	0.943	
GSTM1 polymorphism			
Negative (-)(null type)	19.53±16.60 (116)	4.09±9.93 (106)	<0.0001
Positive (+)(wild type)	17.23±16.05 (87)	2.98±6.89 (94)	<0.0001
<i>p</i> value	0.232	0.019	
CYP1A1/GSTM1			
A / -	22.80±17.81 (42)	2.53±5.34 (36)	<0.0001
BC / -	17.68±15.71 (74)	5.13±11.99 (90)	<0.0001
A / +	20.91±20.35 (30)	5.10±10.47 (32)	<0.0001
BC / +	15.29±13.04 (57)	1.99±4.08 (52)	<0.0001
<i>p</i> value	0.175	0.034	

## 第五節 CYP1A1 和 GSTM1 基因型與基因表現的相關性

為了解 CYP1A1 和 GSTM1 基因型是否與其基因表現有關，本研究以即時定量反轉錄聚合酶連鎖反應法分析勞工血液中的 CYP1A1 及 GST M1 基因表現量並與其基因型做比較，結果如表 5 所示。勞工血液檢體中的 CYP1A1 基因表現量在 CYP1A1 m1/m1 (A) 基因型為 38.40 ±90.35，CYP1A1 m1/m2 (B) 為 31.39 ±71.38，CYP1A1 m2/m2 (C) 為 35.96±102.46，三者間無統計上的差異 ( $p = 0.253$ )，因此推測 CYP1A1 之基因型與其基因表現量沒有相關性。在 GST M1 基因型與其基因表現量之相關性分析結果顯示，勞工血液中 GST M1 基因表現量在 GST

M1 無效型(null type)爲  $21.77 \pm 24.57$  adducts/ $10^8$  nucleotides，GST M1 非無效型(wild type) 爲  $29.43 \pm 26.46$  adducts/ $10^8$  nucleotides，兩者具統計上的差異 ( $p = 0.007$ )，GST M1 之基因型會影響其基因表現。而在對照組的分析，血液檢體中的 CYP1A1 基因表現量在 CYP1A1 m1/m1 (A)基因型爲  $8.77 \pm 22.93$ ，CYP1A1 m1/m2 (B) 爲  $9.00 \pm 21.68$ ，CYP1A1 m2/m2 (C) 爲  $2.68 \pm 3.44$ ，三者間無統計上的差異 ( $p = 0.845$ )，CYP1A1 之基因型與其基因表現量沒有相關性。在 GST M1 基因型與其基因表現量之相關性分析結果顯示，血液中 GST M1 基因表現量在 GST M1 無效型(null type)爲  $0.189 \pm 0.82$  adducts/ $10^8$  nucleotides，GST M1 非無效型(wild type) 爲  $0.21 \pm 0.75$  adducts/ $10^8$  nucleotides，兩者具統計上的差異 ( $p = 0.266$ )，對照組 GST M1 之基因型並不影響其基因表現 (表 5)。

表 5 CYP1A1 及 GSTM1 基因型與基因表現量之相關性

基因型	基因表現(adducts/ $10^8$ nucleotides)		
	暴露組 (n)	對照組 (n)	<i>p</i> value
CYP 1A1			
m1/m1 (A)	$38.40 \pm 90.35$ (72)	$8.77 \pm 22.93$ (68)	<0.0001
m1/m2 (B)	$31.39 \pm 71.83$ (96)	$9.00 \pm 21.68$ (110)	<0.0001
m2/m2 (C)	$35.96 \pm 102.46$ (35)	$2.68 \pm 3.44$ (32)	<0.0001
<i>p</i> value	0.571	0.845	
GST M1			
Null	$21.77 \pm 24.57$ (116)	$0.189 \pm 0.82$ (106)	<0.0001
Present	$29.43 \pm 26.46$ (87)	$0.21 \pm 0.75$ (94)	<0.0001
<i>p</i> value	0.007	0.266	

## 第六節 工作時間與血液中 DNA 鍵結物含量的相關性

本研究進一步分析校正吸菸時間及工作時間等因子以釐清吸菸與工作時間對暴露組血液中 DNA 鍵結物形成的相關性。結果如表 6 所示，僅工作時間與血液中 DNA 鍵結物含量有關，每增加工作時間一年其血液中的 DNA 鍵結物含量即增加 0.950 adducts/  $10^8$  nucleotides (95% CI: 0.682-1.219;  $p < 0.0001$ )，吸菸時間則與暴露組血液中 DNA 鍵結物形成無關(95% CI: -0.654-0.308;  $p = 0.477$ )。此外，根據表 3 的分析結果得知工作超過 10 年之暴露組其血液中的 DNA 鍵結物有明顯上升的趨勢，因此亦進一步分析高暴露與低暴露是否影響暴露組血液中的 DNA 鍵結物的形成，結果如表 7 所示，將對照組定義為未暴露，工作十年以下定義為低暴露組，工作十年或十年以上定義為高暴露組，結果顯示不論是低暴露組或是高暴露組均有統計上的意義。相較於對照組，低暴露組血液中的 DNA 鍵結物含量平均增加 8.295 adducts/  $10^8$  nucleotides (95% CI: 4.333-12.257;  $p < 0.0001$ )；在高暴露組血液中的 DNA 鍵結物含量平均增加 22.799 adducts/  $10^8$  nucleotides (95% CI: 19.300-26.297;  $p < 0.0001$ )；但暴露組其血液中的 DNA 鍵結物含量並不隨吸菸時間增加而增加 (95% CI: -0.279-0.369;  $p = 0.786$ )。根據此研究結果推測工作年限對於暴露組其血液中的 DNA 鍵結物的貢獻度高於吸菸暴露。

表 6 共變項分析評估工作時間及吸菸量對血液中 DNA 鍵結物含量的影響

變項	$\beta$	95%CI	<i>p</i> value
工作暴露(年)	0.950	0.682-1.219	<0.0001
吸菸時間(年)	-0.173	-0.654-1.219	0.477

註：已做年齡校正。

表 7 共變項分析評估工作環境暴露及吸菸量對血液中 DNA 鍵結物含量的影響

變項	$\beta$	95%CI	<i>p</i> value
工作暴露(未暴露)	-	-	-
低暴露(<10 年)	8.295	4.333-12.257	<0.0001
高暴露( $\geq$ 10 年)	22.799	19.300-26.297	<0.0001
吸菸時間(年)	0.045	-0.279-0.369	0.786

註：已做年齡校正。

## 第七節 建築工地作業環境之 PAHs 含量分析

為進一步了解暴露組血液中之 PAHs 是否來自於工作暴露，本計畫進一步收集各施工過程中知不同時間點及不同工法施工實環境中知 PAHs 含量，PAHs 之偵測及極限如表 8 所示。本計畫所涵蓋之工法包括茅胚、矽酸鈣板之裁切、鋼材之鑽孔打鋼釘、石材之裁切與磨砂等，表 9 為各種工法之採樣地點，其中 A 公司完工 10F 為完成室內施工後之採樣，與 B 公司茅胚 2F 因僅鋪設水泥，視為未施工前採樣。

---

PAH 偵測極限(mg/L)

---

NAP	0.067
2-MeNAP	0.067
1-MeNAP	0.067
ACPy	0.003
ACP	0.003
FLU	0.003
1-MeFLU	0.003
PHE	0.003
ANTHR	0.003
3-MePHE	0.003
2-MePHE	0.003
3,6-DMP	0.003
FLT	0.003
PYR	0.003
BcPH	0.003
BNT	0.003
CPP	0.003
BaA	0.003
CHR	0.003
BbF	0.003
BkF	0.003
BeP	0.003

表 8 各類 PAHs 偵測極限

學人樓 5F 爲此建築物之頂樓，因其爲一開放空間，視爲一般室外大氣之採樣。B 公司 8F、9F 爲該大樓辦公樓層，使用矽酸鈣板做爲隔間使用，主要爲矽酸鈣板之裁切，視爲施工期間第一種工法。A 公司 2F、10F 因鋪設石材地板，主要爲石材之裁切與磨砂，視爲第二種工法。B 公司 7F 因架設隔間鋼材骨架，主要爲鑽孔打鋼釘，視爲第三種工法。以上樣品採樣時間爲每日早上 8 點 30 分至下午 5 點整，共 8.5 小時。B 公司-矽酸鈣板 9F 及鋼材 7F 之第 3 日皆未施工而無法採集樣本。A 公司-完工 10F 因大樓完工後進行粉塵清掃，爲避免揚塵現象之干擾，僅進行兩天之採樣，而室外對照組（學人樓 5F）因附近有燃燒廢棄物之情形，亦僅進行兩天之採樣。

各種工法採樣期間其室內空氣中  $PM_{10}$  懸浮微粒濃度如表 9 所示，由結果可知室外對照組（學人樓 5F）及 A 公司-完工 10F 之濃度最低，其濃度分別爲  $49\mu g/m^3$  及  $55\mu g/m^3$ ，此濃度落在一般正常之大氣  $PM_{10}$  懸浮微粒濃度之範圍。另將表 9 中之採樣地點分成施工、未施工及大氣(對照組)三組，比較此三組間其  $PM_{10}$  懸浮微粒濃度之差異(圖 1)。未施工期間( $96\mu g/m^3$ )與室外對照( $49\mu g/m^3$ )之  $PM_{10}$  懸浮微粒濃度相差約 2 倍，顯示建築工程中勞工在未施工期間已有較一般室外大氣高的  $PM_{10}$  之暴露。在施工與對照間之比較上，施工組所產生的  $PM_{10}$  ( $1781.2\mu g/m^3$ ) 爲對照組之 36.3 倍，顯示施工期間會產生大量的懸浮微粒，而施工期間之  $PM_{10}$  懸浮微粒濃度與行政院環保署所定義之空氣污染指標 (PSI)，已達有害人體健康

( $600\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) 之標準。

表 9 各採樣點之室內空氣中  $\text{PM}_{10}$  懸浮微粒濃度 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

工法名稱	施工工法	第一天 (n=1)	第二天 (n=1)	第三天 (n=1)
B 公司-茅胚 2F	僅鋪設水泥	125	160	125
B 公司-矽酸鈣板 8F	矽酸鈣板裁切	1170	1877	396
B 公司-矽酸鈣板 9F	矽酸鈣板裁切	2836	4342	---
B 公司-鋼材 7F	鑽孔打鋼釘	148	196	---
A 公司-石材 2F	石材裁切與磨砂	1441	4182	1255
A 公司-石材 10F	石材裁切與磨砂	1032	2400	1684
A 公司-完工 10F	進行粉塵清掃	62	47	---
學人樓-5F	視為一般室外大樓	53	45	---

---：無資料。

本實驗中各項工法 PAHs 之濃度如表 10，可知施工期間所產生的 PAHs 仍較未施工期間高，而未施工環境中 PAHs 濃度尚較一般大氣濃度高，在所有工法中以 9F 之矽酸鈣為最高，而以 7F 鋼材工法為最低，兩者間之差異很大，顯示各種工法其所逸散之 PAHs 有極大差異。再將採樣地點分成施工、未施工及大氣(對照組)三組，比較此三組間其 PAHs 濃度之差異(圖 2)，由圖 2 知施工組( $0.846\text{ ng}/\text{m}^3$ )與室外對照組( $0.104\text{ ng}/\text{m}^3$ )有 8.1 倍的差距，顯示建築工程在施工期間有較高之 PAHs 排放，但比較施工組與未施工組( $0.6605\text{ ng}/\text{m}^3$ )，其總 PAHs 差異只相差 1.3 倍，此差異幅度遠較其在懸浮微粒濃度之幅度為小，但由於分析樣品數太少，正確原因仍有待分析更多樣品才能定論。

表 10 各項工法之 PAHs 濃度(ng/m<sup>3</sup>)

	學人樓 5F (n=2)	完工 10F (n=2)	矽酸鈣 8F (n=3)	矽酸鈣 9F (n=2)	茅胚 2F (n=3)	石材 2F (n=3)	石材 10F (n=3)	鋼材 7F (n=2)
NAP	0.051 ±0.020	0.124±0.104	0.394±0.483	0.225±0.262	0.183±0.139	0.372 ±0.321	0.168 ±0.144	0.035 ±0.008
2-MMN	0.015 ±0.006	0.062±0.052	0.128±0.123	0.366±0.487	0.235±0.320	0.255±0.320	0.203±0.291	0.018±0.008
1-MMN	ND	0.035±0.033	0.070±0.070	0.241±0.327	0.158±0.229	0.169±0.226	0.134±0.201	0.009±0.004
AcPy	ND	ND	0.001±0.001	0.029±0.039	0.020±0.033	0.001±0.001	0.015±0.024	ND
ACP	ND	ND	0.011±0.020	ND	ND	ND	ND	ND
FLU	0.001 ±0.001	0.036±0.060	0.001±0.001	0.040±0.055	0.029±0.047	0.028±0.042	0.023±0.036	0.001±0.001
1-MMF	0.009 ±0.000	0.013±0.011	0.055±0.076	0.060±0.057	0.045±0.046	0.053±0.040	0.037±0.038	0.020±0.001
PHE	ND	0.003±0.005	0.063±0.102	0.035±0.048	0.031±0.046	0.026 ±0.034±	0.017±0.027	0.002±0.004
ANTHR	0.002 ±0.003	0.034±0.059	0.039±0.067	0.037±0.053	0.024±0.041	ND	0.018±0.031	ND
3-MMP	ND	0.052±0.086	0.055±0.093	0.051±0.071	0.034±0.057	0.035±0.054	0.027±0.046	ND
2-MMP	ND	0.050±0.083	0.053±0.088	0.044±0.061	0.030±0.049	0.031±0.047	0.023±0.039	0.001±0.001
3,6-DMP	0.007 ±0.010	ND	ND	ND	ND	0.018±0.031	ND	ND
FLT	ND	0.047±0.081	0.060±0.104	0.050±0.071	0.033±0.058	0.034±0.055	0.027±0.047	ND
PYR	ND	ND	0.142±0.245	0.032±0.045	0.028±0.049	0.024±0.039	0.017±0.029	ND
BcPH	0.003 ±0.004	0.008±0.007	ND	ND	ND	0.008±0.014	0.003±0.005	0.008±0.007
BNT	0.003 ±0.004	ND	ND	ND	ND	0.011±0.018	ND	ND
CPP	0.005 ±0.007	0.006±0.011	0.014±0.012	0.010±0.014	ND	0.013±0.023	0.010±0.009	0.006±0.011
BaA	0.008 ±0.011	ND	ND	ND	ND	0.014±0.024	0.006±0.010	ND
BeP	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
T-PAHs	0.104±0.003	0.471±0.529	1.087±1.456	1.218±1.563	0.850±1.106	1.093±0.959	0.731±0.933	0.101±0.025

註：ND：not detected，偵測極限如表 8 所示。

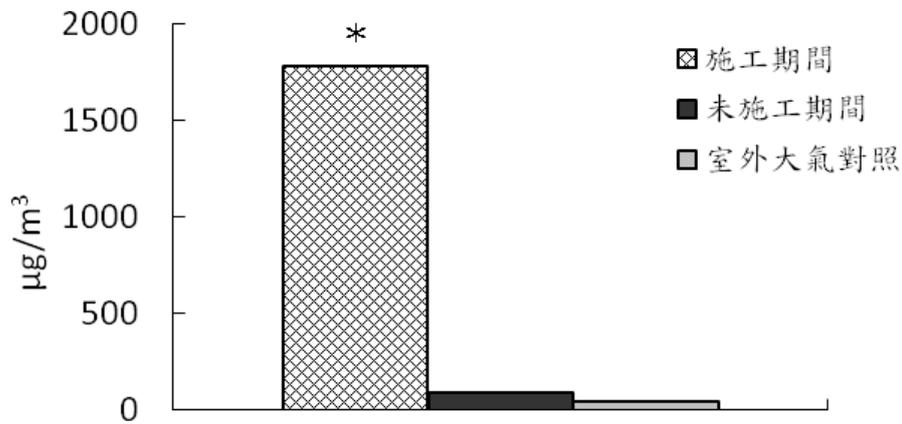


圖 1 施工、未施工及對照組總PM<sub>10</sub>懸浮微粒濃度之比較

註：\*- 比較施工、未施工與一般室外大氣之 PM<sub>10</sub> 懸浮微粒濃度具顯著差異( $P < 0.05$ )，其中施工與未施工具顯著差異( $P < 0.05$ )，施工及未施工分別與一般室外大氣比較後皆不具顯著差異( $P=0.173, 0.998$ )(Scheffe test)。

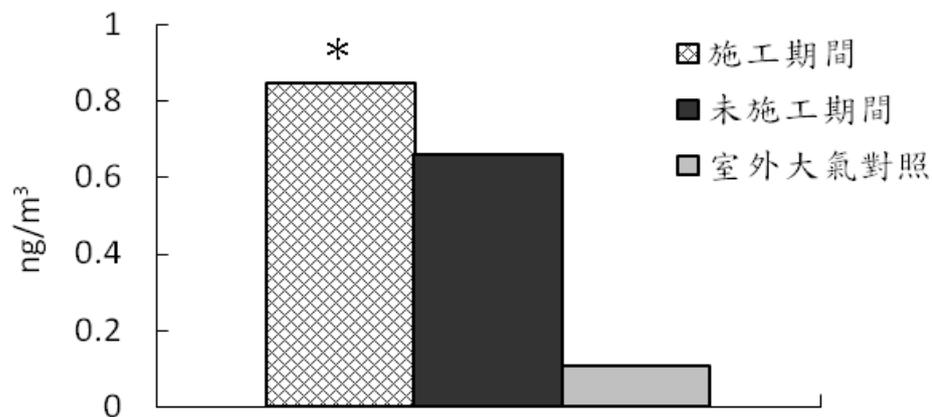


圖 2 施工、未施工及對照組總PAHs之濃度比較

註：\*- 比較施工、未施工與一般室外大氣之總 PAHs 不具顯著差異( $P=0.568$ )。

國際癌症研究中心最新公告 (2002 年)之 PAHs 致癌化合物亦增加為八種，多了 NAP。另美國環保署較新公告(1998 年)之 PAHs 致癌性化合物已增加為九種，多了 NAP 及 BcPH。表 11 為施工、未施工及對照三組之致癌性化合物之總濃度，在未納入 NAP 之總致癌性濃度，施工組其致癌性化合物總濃度略高於對照組，但若將 NAP 納入，則不論依 IARC 或 USEPA 兩組織所公告之致癌性 PAHs 化合物去估算，其結果均是所施工組其致癌性化合物總濃度約高於對照組之 4 倍左右，可知於施工期間會有較高量之致癌性 PAHs。造成此兩組間之差異，主要為 NAP 所致，由於施工所產生之 PAHs 化合物中， NAP 之濃度均較高，故其對勞工可能造成之健康危害或其致癌風險有必要再加以探討。

表 11 施工、未施工及對照組 PM<sub>10</sub> 中 IARC、USEPA、IARC(no-NAP) 及 USEPA(no-NAP) 濃度之比較

PAHs (ng/m <sup>3</sup> )	對照組 (n=2)	未施工期間 (n=6)	施工期間 (n=15)
IARC	0.062±0.006	0.157±0.111	0.248±0.290
USEPA	0.060±0.009	0.153±0.114	0.244±0.288
IARC(no-NAP)	0.021±0.000	0.012±0.000	0.023±0.024
USEPA(no-NAP)	0.016±0.000	---	0.030±0.016

---：無資料。

## 第四章 討論與建議

### 第一節 討論

Phillips et al.[26]發現吸菸者吸菸的支數與其肺組織 PAH-DNA 鍵結物的含量有線性的相關性。Shinozaki et al. [86]發現 DNA 鍵結物的含量與吸菸的時間呈正相關性，而二手菸暴露則與 DNA 鍵結物含量無關。本研究卻發現吸菸包數並不會影響勞工血液中的 DNA 鍵結物的含量，其血液中的 DNA 鍵結物含量僅與其吸菸年及是否吸菸呈正相關。過去研究發現當吸菸量或暴露污染量高到某一極限時，吸菸量或暴露污染量與 DNA 鍵結物形成呈非線性關係[36, 38]。van Schooten et al. [30]的研究亦發現吸菸者，其周邊白血球中的 DNA 鍵結物含量與每天的吸菸量呈正相關，且同一族群之吸菸者吸菸兩個月後，其周邊白血球中所測得的 DNA 鍵結物含量，與兩個月前有很高的一致性。環境與基因交互作用對腫瘤形成具有重要影響。癌症大多會有嗜電子活化物與 DNA 形成鍵結物，引起致癌基因活化、抑癌基因失去活性或是造成染色體不穩定等致癌機轉，而導致腫瘤形成。因此推測建築業勞工有較高的肺癌發生率，可能與其吸菸導致有較高的 DNA 鍵結物產生有關。

Ryberg et al. [33]的研究結果發現，每日吸菸量在 15-20 支的肺癌患者，肺組織 DNA 鍵結物含量的差異竟高達 25 倍之多，並發現 GSTM1 null 者其肺組織中含有較高量之 DNA 鍵結物，且其罹患肺癌之危險性較高，這顯示個體參與代謝解毒致癌物之活性可能不同。已知酵素基因的多形性會影響此基因表現之酵素活性。Chen et al.[48]發現 GSTM1 基因型為無效型者，不論其 CYP1A1 之基因型為 Ile/Val 或 Val/Val 者，其罹患肺癌的危險性都比 GSTM1 為非無效型者高，若吸

菸超過 30 年以上的人，GSTM1 基因型為無效型者罹患肺癌的勝算比，比一般人高 3.47 倍。Bennett et al. [72]發現不吸菸之女性於二手菸之暴露下，GSTM1 之基因型為無效型者罹患肺癌的危險性，是 GSTM1 為非無效型者的 2.6 倍，這些結果都顯示 GSTM1 基因型為無效型者，可能對環境污染物暴露有較高的易感性。Nakachi et al. [53]的研究結果發現，CYP1A1 基因型為 Ile/Val 或 Val/Val 者，若同時為 GSTM1 為無效型者，罹患肺癌的勝算比是 CYP1A1 wild type 又 GSTM1 為非無效型者的 16.1 倍。Dresler et al. [88]也發現類似的結果。因此 CYP1A1 及 GSTM1 之基因多形性和肺癌形成的危險具有顯著相關。因此 CYP1A1 及 GSTM1 在香菸或環境污染物的代謝，進而形成 DNA 鍵結物上，扮演了重要的角色[42, 53, 89, 90]。大多數的研究都支持，CYP1A1 及 GSTM1 之基因多形性與肺癌形成之危險性及 DNA 傷害之易感性是有相關性的，而本研究之結果卻沒有發現 DNA 鍵結物含量與 CYP1A1 及 GSTM1 之基因多形性之間的相關性。這或許是本研究之人數過少所致。但本研究結果發現 CYP1A1 基因表現量與血液中的 BPDE-DNA 鍵結物含量呈正相關，此結果似乎符合 Mollerup et al. [91]的發現，肺組織中 CYP1A1 mRNA 表現與 DNA 鍵結物含量呈正相關性[91]。因此推測建築業勞工血液中 DNA 鍵結物形成，由致癌物之誘發 CYP1A1 基因表現的影響，可能較基因型的影響為重要。

過去以周邊白血球中之 DNA 鍵結物含量做為罹患肺癌之危險指標，僅發現 DNA 鍵結物含量高者是低者的 7.7 倍[92]。Wiencke et al. [29]分析比較 31 位肺癌患者周邊白血球及肺組織中之 DNA 鍵結物的含量，結果發現兩者的 DNA 鍵結物含量具有很高的一致性。而 Phillips[93]等人的研究指出 DNA 鍵結物含量可做為肺癌、食道癌、口腔癌、肝癌、腎癌、大腸直腸癌、胃癌及子宮頸癌等的癌症發生之危險因子並可用來當成評估這些癌症患者環境暴露之生物指標。過去的研

究利用病例對照實驗的研究結果也發現若肺組織中的 DNA 鍵結物含量大於 48.66 adducts/ $10^8$  nucleotides 者其罹患肺癌的風險為小於 48.66 adducts/ $10^8$  nucleotides 者的 25.19 倍[63]。在本研究分析的勞工血液檢體中亦發現有 12 位勞工其 DNA 鍵結物含量高於 48.66 adducts/ $10^8$  nucleotides，這 12 位員工是否有較高的罹癌風險仍需進一步評估。

根據早期國際癌症研究中心 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 及美國環保署 (U.S. Environmental Protection Agency, USEPA) 之致癌性化合物公告，眾多 PAHs 化合物中 BaA、CHR、BbF、BkF、BaP、IND 及 DBA 係具有致癌性及可能具致癌性之化合物，但國際癌症研究中心最新公告 (2002 年) 之 PAHs 致癌化合物亦增加為八種，多了 NAP。另美國環保署較新公告 (1998 年) 之 PAHs 致癌性化合物已增加為九種，多了 NAP 及 BcPH。Chao He, et al.[94] 研究指出 PAHs 通常隨分子量增加其毒性亦會增加，而分子量大之 PAH 通常吸附在固體微粒上，因此固態 PAHs 一般常較氣態 PAHs 具有更高毒性。而表 11 中施工組其致癌性化合物總濃度約高於對照組之 4 倍左右，可知於施工期間會有較高量之致癌性 PAHs，造成施工組及對照組兩組間之差異主要為 NAP 所致，由於施工所產生之 PAHs 化合物中，NAP 之濃度較高，故其對勞工之可能造成之健康危害或其致癌風險有必要加以探討。

多環芳香族碳氫化合物 (Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) 於一般環境中較易受溫度影響，大多數有機化合物於溫度上升時，附著於微粒之 PAHs 愈易揮發[84, 85]。尤其本次採樣期間正值台灣高溫天氣，實驗結果 PAHs 之測值皆較前人研究低，可能是採樣時間為夏天，導致採樣之樣品中 PAHs 之含量偏低，而低估了實際環境之濃度。此外，施工工期易受多重因素變化之影響，部份施工樣品其採樣期間亦可能有未全天施工的現象，本計畫雖已剔除整天未施工的樣品，

但部份未全天施工的現象仍然存在，此原因也可能導致本實驗之 PAHs 測值偏低。

## 第二節 結論

本研究去年度的研究成果顯示建築業勞工血液中 BPDE-DNA 鍵結物含量與 CYP1A1 基因表現量、吸菸年及其工作時間呈正相關，且 DNA 鍵結物含量及毒物代謝基因之基因表現量顯著高於對照組。此外，研究中亦發現相較於對照組，工作十年以下之低暴露組血液中的 DNA 鍵結物含量平均增加  $12.052 \text{ adducts}/10^8 \text{ nucleotides}$  (95% CI: 7.077-17.027;  $p < 0.0001$ ); 在工作十年以上之高暴露組血液中的 DNA 鍵結物含量平均增加  $18.382 \text{ adducts}/10^8 \text{ nucleotides}$  (95% CI: 13.618-23.146;  $p < 0.0001$ ); 且暴露組其血液中的 DNA 鍵結物含量亦隨吸菸時間增加而增加  $0.224 \text{ adducts}/10^8 \text{ nucleotides}$  (95% CI: 0.016-0.432;  $p = 0.035$ )。而今年度增加至 203 位勞工，研究結果亦與去年度相似，因此推測勞工血液中之 DNA 鍵結物含量除了與其吸菸習慣有關外，其職業亦有一定程度的貢獻。此部分研究結果與 Matteis 在 2008 的研究結果相似。Matteis et al.[95]的研究指出包括農業、礦業、服裝製造業、製陶業、石棉製造業、重金屬工業、製船業及建築業均是高肺癌發生率的行業，研究中並指出這些行業的高肺癌發生率與其工作環境的環境污染物暴露有關。

## 第三節 建議

根據研究結果顯示，工作時間的暴露會增加暴露組血液中 DNA 鍵結物含量，且工作時間超過十年的暴露組其血液中之 DNA 鍵結物含量上升更為顯著。因此根據本研究之研究結果，今年新增 100 位暴露組樣本中又檢出 4 位建築業工

地勞工其血液中之 DNA 鍵結物含量超過 48.66 adducts/ $10^8$  nucleotides，連同去年檢出者共計 12 位勞工。爰建議對於工作超過十年之建築業勞工應監測其血液中之 DNA 鍵結物含量，並針對超過 48.66 adducts/ $10^8$  nucleotides 之勞工進行後續詳細肺部健康檢查，以及早發現及早治療。

建議未來賡續增加其他建築工地所可能產生暴露危害物之採樣及分析，及勞工工作內容、生活習慣問卷，期能釐清 PAHs 與過去暴露組體內隨工作時間所累積 DNA 鍵結物，或其他尚未檢出風險因子以進行深入分析，並研發出可作為檢驗之生物指標以供早期診斷或供防制宣導之用。

## 誌 謝

本研究計畫參與人員除本所楊啓賢副研究員、中山醫學大學醫學研究所鄭雅文教授外，另外包括中山醫學大學醫學研究所實驗室助理林婉茹、林君璇、周英二之相關檢體採樣、處理及資料分析、中山醫學大學公共衛生學系郭崇義教授實驗室搜集環測樣本及分析等協助，謹此敬表謝忱。

## 參考文獻

- [1] 吳曄真：台灣地區住宅系統板材裝修量對室內空氣品質影響之研究—以台南市施作案為例。國立成功大學建築學系專班碩士論文，2007。
- [2] Lee H, Su SY, Liu KS, and Chou MC. Correlation between meteorological conditions and mutagenicity of airborne particulate samples in a tropical monsoon climate area from Kaohsiung city, Taiwan. *Environ Mol Mutagen*, 23: 200-7, 1994.
- [3] Kuo CY, Cheng YW, Chen CY, and Lee H. Correlation between the amounts of polycyclic aromatic hydrocarbons and mutagenicity of airborne particulate samples from Taichung city, Taiwan. *Environ. Res*, 78, 43-9, 1998.
- [4] 梁文敏、郭憲文、王昶弼：台灣地區 1999 年勞工吸菸、喝酒及嚼檳榔之盛行率調查。中台灣醫誌，7：146-54，2002。
- [5] Bang KM, Kim JH. Prevalence of cigarettesmoking by occupation and industry in the United States. *American Journal of IndustrialMedicine* 2001; 40 : 233-239.
- [6] Chen CJ, Wu HY, Chuang YC, Chang AS, Luh KT, Chao HH, Chen KW, Chen SG, Lai GM, Huang HH, and Lee HH. Epidemiologic characteristics and multiple risk factors of lung cancer in Taiwan. *Anticancer Res*, 10: 971-976, 1990.
- [7] Wynder EL, Goodman MT, Hoffmann D. Lung cancer etiology: challenges of the future. *Carcinog Compr Surv*. 8:39-62, 1985.
- [8] International Agency for research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation Tobacco smoking. Vol. 38. Lyon: International Agency for research on Cancer, 1986.
- [9] Heitkamp MA, Freeman JP, Cerniglia CE. Naphthalene biodegradation in environmental microcosms: estimates of degradation rates and characterization of metabolites. *Appl Environ Microbiol.*, 53(1):129-36, 1987.
- [10] Venier P, Clonfero E, Cottica D, Gava C, Zordan M, Pozzoli L, Levis AG. Mutagenic activity and polycyclic aromatic hydrocarbon levels in urine of workers exposed to coal tar pitch volatiles in an anode plant. *Carcinogenesis*. 6(5):749-52, 1985.
- [11] Li S, Pan D, Wang G. Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in cooking oil fumes. *Arch Environ Health* 49:119-22, 1994.
- [12] Chiang TA, Wu PF, Wang LF, et al. Mutagenicity and polycyclic aromatic hydrocarbon content of fumes from heated cooking oils produced in Taiwan.

- Mutat Res 381:157-61, 1997.
- [13] Hall M, Parker DK, Grover PL, et al. Effects of 1-ethynylpyrene and related inhibitors of P450 isozymes upon benzo[a]pyrene metabolism by liver microsomes. *Chem Biol Interact* 76:181-92, 1990.
- [14] Morris JS, Wang N, Lupton JR, et al. Understanding the relationship between carcinogen-induced DNA adduct levels in distal and proximal regions of the colon. *Adv Exp Med Biol* 537:105-16, 2003.
- [15] Evans CD, LaDow K, Schumann BL, et al. Effect of arsenic on benzo[a]pyrene DNA adduct levels in mouse skin and lung. *Carcinogenesis* 25:493-7, 2004.
- [16] Jeffrey AM, Jennette KW, Blobstein SH, et al. Benzo[a]pyrene-nucleic acid derivative found in vivo: structure of a benzo[a]pyrenetetrahydrodiol epoxide-guanosine adduct. *J. Am. Chemical Society*, 98(18):5714-5, 1976.
- [17] Jeffrey AM, Weinstein IB, Jennette KW, et al. Structures of benzo(a)pyrene--nucleic acid adducts formed in human and bovine bronchial explants. *Nature*, 269(5626):348-50, 1977.
- [18] Cavalieri EL, and Rogan EG. The approach to understanding aromatic hydrocarbon carcinogenesis. The central role of radical cations in metabolic activation. *Pharmacol. Ther.*, 55(2): 183-99, 1992.
- [19] Roggeband R, Wolterbeek AP, Rutten AA, and Baan RA. Comparative <sup>32</sup>P-postlabeling analysis of benzo[a]pyrene--DNA adducts formed in vitro upon activation of benzo[a]pyrene by human, rabbit and rodent liver microsomes. *Carcinogenesis*, 14(9):1945-50, 1993.
- [20] Wolterbeek AP, Roggeband R, Steenwinkel MJ, et al. Formation and repair of benzo[a]pyrene-DNA adducts in cultured hamster tracheal epithelium determined by <sup>32</sup>P-postlabeling analysis and unscheduled DNA synthesis. *Carcinogenesis*, 14(3):463-7, 1993.
- [21] Roggeband R, Wolterbeek AP, Melis OW, et al. DNA adduct formation and repair in hamster and rat tracheas exposed to benzo[a]pyrene in organ culture. *Carcinogenesis*, 15(4):661-5, 1994.
- [22] Husgafvel-Pursiainen K, Hackman P, Ridanpaa M, et al. K-ras mutations in human adenocarcinoma of the lung: association with smoking and occupational exposure to asbestos. *Int. J. Cancer*, 53(2):250-6, 1993.
- [23] Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ, et al. K-ras oncogene activation in lung adenocarcinomas from former smokers. Evidence that K-ras mutations are an

- early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung. *Cancer*, 72(2):432-8, 1993.
- [24] Hussain SP, Amstad P, Raja K, et al. Mutability of p53 hotspot codons to benzo(a)pyrene diol epoxide (BPDE) and the frequency of p53 mutations in nontumorous human lung. *Cancer Res*, 61(17):6350-5, 2001.
- [25] Yang CC, Jenq SN, and Lee H. Characterization of the carcinogen 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline in cooking aerosols under domestic conditions. *Carcinogenesis*, 19:359-63, 1998.
- [26] Phillips DH, Hewer A, Martin CN, et al. Correlation of DNA adduct levels in human lung with cigarette smoking. *Nature*, 336(6201):790-2, 1988.
- [27] Randerath E, Avitts TA, Reddy MV, et al. Comparative <sup>32</sup>P analysis of cigarette smoking-induced DNA damage in human tissues and mouse skin. *Cancer Res*, 46: 5869-77, 1986.
- [28] Xie H, Zhao Z, and Wang S. PAH-DNA adduct in human lung cancer explants. A preliminary study. *Chung-Hua Chung Liu Tsa Chih.*,20(3):187-90, 1998.
- [29] Wiencke JK, Kelsey KT, Varkonyi A, et al. Correlation of DNA adducts in blood mononuclear cells with tobacco carcinogen-induced damage in human lung. *Cancer Res*, 55(21):4910-4, 1995.
- [30] Van Schooten FJ, Hirvonen A, Maas LM, et al. Putative susceptibility markers of coronary artery disease: association between VDR genotype, smoking, and aromatic DNA adduct levels in human right atrial tissue. *FASEB J*, 12(13):1409-17, 1998.
- [31] van Schooten FJ, Hillebrand MJ, van Leeuwen FE, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in lung tissue from lung cancer patients. *Carcinogenesis*, 11(9):1677-81, 1990.
- [32] Geneste O. Camus AM. Castegnaro M. et al. Comparison of pulmonary DNA adduct levels, measured by <sup>32</sup>P-postlabelling and aryl hydrocarbon hydroxylase activity in lung parenchyma of smokers and ex-smokers. *Carcinogenesis*, 12(7):1301-5, 1991.
- [33] Ryberg D, Kure E, Lystad S, et al. p53 mutation in lung tumors: relationship to putative susceptibility markers for cancer. *Cancer Res.*, 54:1551-5, 1994.
- [34] Spivack SD, Fasco MJ, Walker VE, Kaminsky LS. The molecular epidemiology of lung cancer. *Crit Rev Toxicol*. 27(4):319-65, 1997.
- [35] Wiencke JK, Thurston SW, Kelsey KT, Varkonyi A, Wain JC, Mark EJ,

- Christiani DC. Early age at smoking initiation and tobacco carcinogen DNA damage in the lung. *J Natl Cancer Inst.* 91(7):614-9, 1999.
- [36] Lewtas J, Walsh R, Williams R, and Dobias L. Air pollution exposure-DNA adduct dosimetry in humans and rodents: evidence for non-linearity at high doses. *Mutation Res*, 378: 51-63, 1997.
- [37] Bartsch H, Rojas M, Alexandrov K, et al. Metabolic polymorphism affecting DNA binding and excretion of carcinogens in human. *Pharmacogenetics*, 5: S84-S90, 1995.
- [38] van Schooten FJ, Godschalk RWL, Breedijk A, Maas LM, Kriek E, Sakai H, Wigbout G, Baas P, Van't Veer L, and Van Zandwijk N. <sup>32</sup>P-Postlabeling of aromatic DNA adducts in white blood cells and alveolar macrophages of smokers: saturation at high exposures. *Mutation Res.*, 378: 65-75, 1997.
- [39] Whitlock JP, Okino ST, Dong L, et al. Cytochromes P450: induction of cytochrome P4501A1: a model for analyzing mammalian gene transcription. *FASEB J.*, 10(8):809-18, 1996.
- [40] Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, et al. Individual differences in lung cancer susceptibility in relation to polymorphisms of P-450IA1 gene and cigarette dose. *Princess Takamatsu Symposia*, 21:55-61, 1990.
- [41] Hayashi S, Watanabe J, Nakachi K, and Kawajiri K. Genetic linkage of lung cancer-associated MspI polymorphisms with amino acid replacement in the heme binding region of the human cytochrome P4501A1 gene. *J. Biochem.*, 110: 407-11, 1991.
- [42] Nakachi K, Imai K, Hayashi S, et al. Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose. *Cancer Res*, 51(19):5177-80, 1991.
- [43] Xu X, Kelsey KT, Wiencke JK, et al. Cytochrome P450 CYP1A1 MspI polymorphism and lung cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 5(9):687-92, 1996.
- [44] Hong YS, Chang JH, Kwon OJ, et al. Polymorphism of the CYP1A1 and glutathione-S-transferase gene in Korean lung cancer patients. *Exp. & Mol. Med.*, 30(4):192-8, 1998.
- [45] Le Marchand L, Sivaraman L, Pierce L, et al. Associations of CYP1A1, GSTM1, and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens. *Cancer Res*, 58(21):4858-63, 1998.

- [46] Tefre T, Ryberg D, Haugen A, et al. Human CYP1A1 (cytochrome P(1)450) gene: lack of association between the Msp I restriction fragment length polymorphism and incidence of lung cancer in a Norwegian population. *Pharmacogenetics*, 1(1):20-5, 1991.
- [47] Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, et al. Metabolic cytochrome P450 genotypes and assessment of individual susceptibility to lung cancer. *Pharmacogenetics*, 2(6):259-63, 1992.
- [48] Chen S, Xue K, Xu L, et al. Polymorphisms of the CYP1A1 and GSTM1 genes in relation to individual susceptibility to lung carcinoma in Chinese population. *Mutation Res.*, 458(1-2):41-7, 2001.
- [49] Nair U, Bartsch H. Metabolic polymorphisms as susceptibility markers for lung and oral cavity cancer. *IARC Sci Publ.* 154:271-90, 2001.
- [50] Lin P, Wang SL, Wang HL, et al. Association of CYP1A1 and microsomal epoxide hydrolase polymorphisms with lung squamous cell carcinoma. *Brit J Cancer*, 82(4): 852-7, 2000.
- [51] Seidegard J, Pero RW, Miller DG, and Beattie EJ. A glutathione transferase in human leukocytes as a marker for the susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis*, 7(5):751-3, 1986.
- [52] Seidegard J, Pero RW, Markowitz MM, et al. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study. *Carcinogenesis*, 11(1):33-6, 1990.
- [53] Nakachi K, Imai K, Hayashi S, and Kawajiri K. Polymorphisms of the CYP1A1 and Glutathione S-Transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res*, 53: 2994-2999, 1993.
- [54] McWilliams JE, Sanderson BJ, Harris EL, et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) deficiency and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 4(6): 589-94, 1995.
- [55] Gorgels WJ, van Poppel G, Jarvis MJ, Stenhuis W, Kok FJ. Passive smoking and sister-chromatid exchanges in lymphocytes. *Mutat Res.* 279(4):233-8, 1992.
- [56] Anttila S, Hirvonen A, Vainio H, Husgafvel-Pursiainen K, Hayes JD, Ketterer B. Immunohistochemical localization of glutathione S-transferases in human lung. *Cancer Res.* 53(23):5643-8, 1993.
- [57] Godschalk RW, Dallinga JW, Wikman H, et al. Modulation of DNA and protein

- adducts in smokers by genetic polymorphisms in GSTM1, GSTT1, NAT1 and NAT2. *Pharmacogenetics*, 11(5):389-98, 2001.
- [58] Reszka E, Wasowicz W. Significance of genetic polymorphisms in glutathione S-transferase multigene family and lung cancer risk. *International Journal of Occup. Med. Environ. Health*, 14(2):99-113, 2001.
- [59] Bennett WP, Alavanja MC, Blomeke B, Vähäkangas KH, Castrén K, Welsh JA, Bowman ED, Khan MA, Flieder DB, Harris CC. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility, and risk of lung cancer in never-smoking women. *J Natl Cancer Inst.* 91(23):2009-14, 1999.
- [60] Houlston RS. Glutathione S-transferase M1 status and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomar. Prev.*, 8(8):675-82, 1999.
- [61] Risch HA, Howe GR, Jain M, et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers ? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol.*, 138: 281-93, 1993.
- [62] Zang EA, and Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 88: 183-192, 1996.
- [63] Cheng YW, Chen CY, Lin P, Chen CP, Huang KK, Lin TS, Wu MH, and Lee H. DNA adduct level in lung tissue may be act as a risk biomarker of lung cancer. *Eur. J. Cancer*, 36: 1381-1388, 2000.
- [64] Omar AM, Rafael VP, Ma C AN, Zenaida MC, et al. Solvent extracted organic matter and polycyclic aromatic hydrocarbons distributed in size-segregated airborne particles in a zone of Me'xico City: Seasonal behavior and human exposure. *Atmos. Environ.* 44 (2010) 122–130.
- [65] Sugita K, Goto S, Endo O, et al. Particle size effects on the deposition ratios of airborne particle in respiratory tracts. *Journal of Health Science.* 50185–188, 2004.
- [66] Solomon PA, Norris G, Landis M, Tolocka M. Chemical analysis methods for atmospheric aerosols components. *In: Aerosol Measurements: Principles, Techniques, and Applications.* Wiley, New York, pp. 261–293, 2001.
- [67] 勞工作業場所六價鉻暴露之風險評估，吳焜裕、黃鈺芳、吳幸娟、湯大同、詹長權。
- [68] 鋼鐵工業懸浮微粒化特性及暴露評估，國立中山大學環境工程研究所碩士論文，何嘉達。
- [69] Glaser U, Hochrainer D, Kloppel H, Oldiges H. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium(VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. *Toxicology.* 1986; 42:219-32.

- [70] Davidson T, Kluz T, Burns F, Rossman T, Zhang Q, Uddin A, et al. Exposure to chromium (VI) in the drinking water increases susceptibility to tumors in hairless mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2004; 196: 431-37.
- [71] Glaser U, Hochrainer D, Steinhoff D. Investigation of irritating properties of inhaled Cr(VI) with possible influence on its carcinogenic action. *In: Environmental Hygiene II*. Seemayer, NO; Hadnagy, W, eds. Berlin/New York: Springer-Verlag; 1990.
- [72] 砷暴露與肝癌劑量效應關係及生物指標之應用評估。國立成功大學環境醫學研究所碩士論文，宋姿頤。
- [73] Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *British Medical Bulletin*. 2003; 68: 167–182.
- [74] Cohen A.J. and Pope C.A. Lung Cancer and Air Pollution. *Environmental Health Perspectives*. 1995; 103(Suppl 8):219-224.
- [75] Leung J. S. M. Cigarette smoking, the kerosene stove and lung cancer in Hong Kong. *British Journal of Diseases of the Chest*. 1997; 71:273-276.
- [76] Oller A.R., Kirkpatrick D.T., Radovsky A., Bates H.K. Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2008; 233:262-275.
- [77] Stayner L, Smith R, Thun M, Schnorr T and Lemen R. A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Annals of Epidemiology*. 1992; 2:177-194.
- [78] Levy PS, Roth HD, Hwang PMT, Powers TE. Beryllium and lung cancer: a reanalysis of a niosh cohort mortality study. *Inhalation Toxicology*. 2002; 14:1003-1015.
- [79] Endrick DJ, Burge PS, Beckett WS, et al. Occupational disorders of the lung. WB Saunders, 2002.
- [80] 市區空氣中氮氧化物之評估及其毒理作用與生物體效應之研究，臺灣大學醫學院生化學科，林仁混、蕭水銀。
- [81] Yu SZ, Zhao N. Combined analysis of case-control studies of smoking and lung cancer in China. *Lung Cancer*. 1996; 14:S161-S170.
- [82] Dunn BP, Vedal S, San RHC, Kwan WF, Nelems B, Enarson DA, Stich HF. DNA adducts in bronchial biopsies. *Int J Cancer*, 48, 485-492, 1991.
- [83] Rannug A, Alexandrie AK, Persson I, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of cytochromes P450 1A1, 2D6 and 2E1: regulation and toxicological significance. *J Occup Environ Med*. 37(1): 25-36, 1995.

- [84] Jung KH, Molini MP, Kathleen M, et al. Effects of heating season on residential indoor and outdoor polycyclic aromatic hydrocarbons, black carbon, and particulate matter in an urban birth cohort. *Atmos. Environ.* 44:4545-52, 2010.
- [85] 陳錦輝：大氣懸浮微粒中多環芳香烴化合物之採樣分析研究，國立清華大學原子科學系碩士論文，2004。
- [86] Shinozaki R, Inoue S, Choi KS, and Tatsuno T. Association of benzo[a]pyrene-diol-epoxide-deoxyribonucleic acid (BPDE-DNA) adduct level with aging in male smokers and nonsmokers. *Arch. Environ. Health*, 54(2): 79 - 85, 1999.
- [87] Bennett WP, Alavanja MC, Blomeke B, Vahakangas KH, Castren K, Welsh JA, Bowman ED, Khan MA, Flieder DB, and Harris CC. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility, and risk of lung cancer in never-smoking women. *J. Nat. Cancer Inst.*, 91(23):2009-14, 1999.
- [88] Dresler CM, Fratelli C, Babb J, Everley L, Evans AA, Clapper ML. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer*. 30(3):153-60, 2000.
- [89] Okada T, Kawashima K, Fukushi S, Minakuchi T, and Nishimura S. Association between a cytochrome P450 CYP1A1 genotype and incidence of lung cancer. *Pharmacogenetics*, 4(6):333-40, 1994.
- [90] Kihara M, Kihara M, and Noda K. Risk of smoking for squamous and small cell carcinomas of the lung modulated by combinations of CYP1A1 and GSTM1 gene polymorphisms in a Japanese population. *Carcinogenesis*, 16(10):2331-6, 1995.
- [91] Mollerup S, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, and Haugen A. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res*, 59(14):3317-20, 1999.
- [92] Tang D, Santella RM, Blackwood AM, Young TL, Mayer J, Jaretzki A, Grantham S, Tsai WY, and Perera FP. A molecular epidemiological case-control study of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 4: 341-346, 1995.
- [93] Phillips DH. DNA adducts as markers of exposure and risk. *Mut Res.*, 577: 284-292, 2005.
- [94] Chao HY, Ge J, Tan K, et al. Characteristics of polycyclic aromatic hydrocarbons emissions of diesel engine fueled with biodiesel and diesel. *Fuel* 89: 2040-2046, 2010.
- [95] Matteis AD, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and

lung cancer risk. Evaluation of epidemiological estimates of attributable fraction.  
Acta Biomed, 79: 34-42, 2008.

國家圖書館出版品預行編目(CIP)資料

建築工程業勞工肺癌基因傷害生物指標研究 / 楊啟賢, 鄭雅文研究主持. -- 1版. -- 新北市 : 勞委會勞安所, 民100.03

面 ; 公分

ISBN 978-986-02-7494-3(平裝)

1. 勞工衛生 2. 職業衛生 3. 肺癌

412.53

100005330

建築工程業勞工肺癌基因傷害生物指標研究

著(編、譯)者: 楊啟賢、鄭雅文

出版機關: 行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所

221 新北市汐止區橫科路 407 巷 99 號

電話: 02-26607600 <http://www.iosh.gov.tw/>

出版年月: 中華民國 100 年 3 月

版(刷)次: 1 版 1 刷

定價: 200 元

展售處:

五南文化廣場

台中市區中山路 6 號

電話: 04-22260330

國家書店松江門市

台北市松江路 209 號 1 樓

電話: 02-25180207

- 本書同時登載於本所網站之「出版中心」, 網址為 [http://www.iosh.gov.tw/Book/Report\\_Publish.aspx](http://www.iosh.gov.tw/Book/Report_Publish.aspx)
- 本所保留所有權利。欲利用本書全部或部分內容者, 須徵求行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所同意或書面授權。

【版權所有, 翻印必究】

ISBN: 9789860274943

GPN: 1010000701