

第一章 前言

第一節 研究動機

行政院衛生署自民國 86 年 3 月 19 日正式公佈菸害防制法以來，香菸燃燒後所產生之二手菸 (Environmental tobacco smoke, ETS) 的暴露及危害便廣受重視。二手菸成分至少有 4700 種物質，其中致癌物質約有數十種，主要以多環芳香碳氫化合物 (Polycyclic aromatic hydrocarbon, PAHs) 為主。⁽¹⁾

PAHs 是由含碳、氫之有機化合物經高溫裂解或不完全燃燒而形成，人體在暴露 PAHs 後會經由呼吸、皮膚及腸胃道吸收。目前在 PAHs 暴露評估方面多採用尿液中 Pyrene 的代謝物 1-羥基芘 (1-hydroxypyrene; 1-OHP) 及 Naphthalene 的代謝物 2-奈酚 (2-naphthol; 2-NAP) 當作生物指標 biomarker。

過去研究^(9, 55)顯示含氧自由基 (Reactive Oxygen Species; ROS) 與許多疾病或癌症有顯著相關性，而 PAHs 所引起許多的癌症亦與生物氧化性傷害有關。含氧自由基攻擊 DNA 後所形成的產物超過數十種，現今一般常用 8-羥基去氧鳥糞嘌呤核糖 (8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OHdG) 可當作 DNA 氧化性傷害生物指標之一。

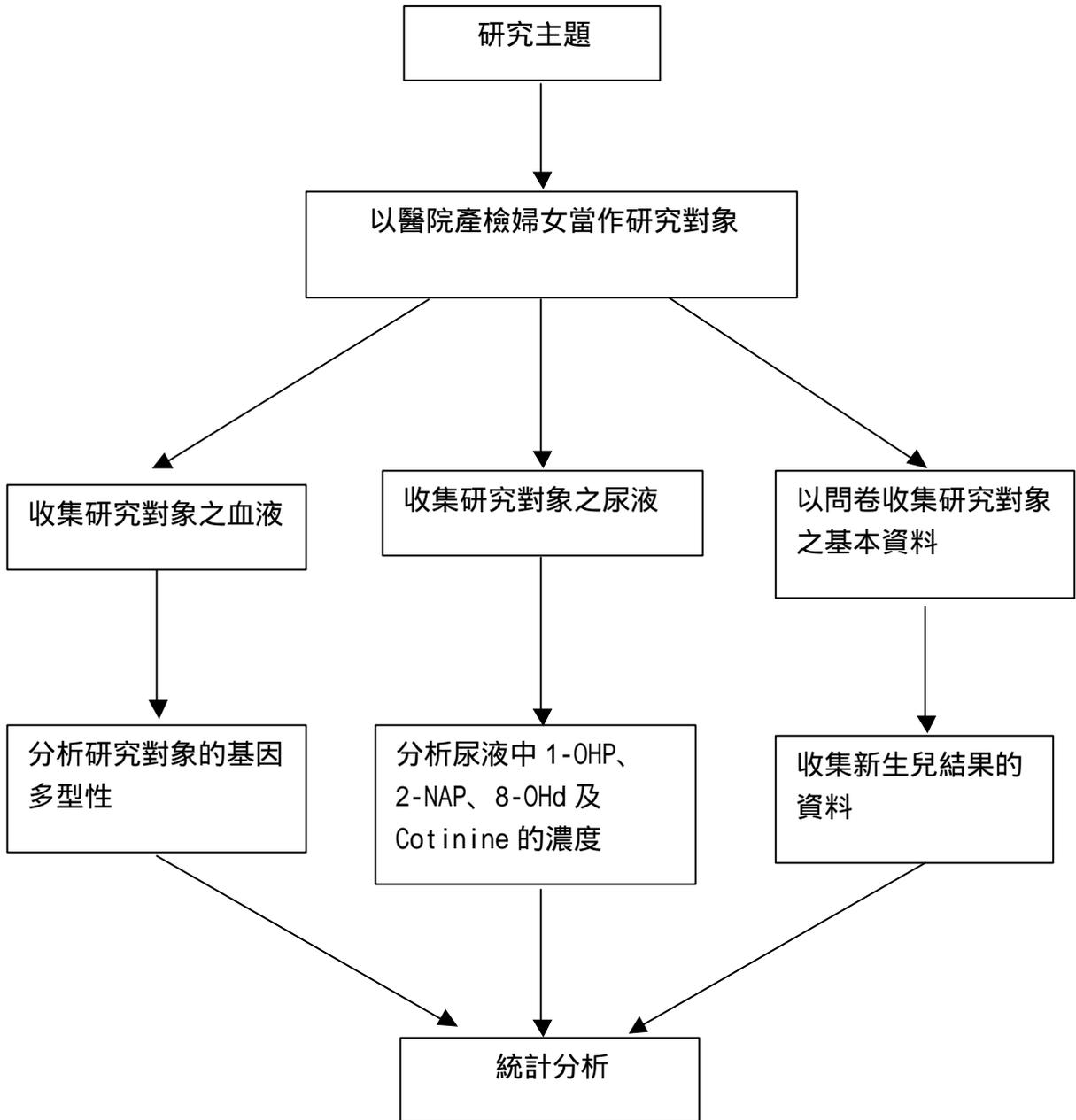
現今國內外研究 PAHs 之偵測多為作業場所或交通中暴露勞工群體，

較缺乏針對二手菸中所產生 PAHs 暴露對人體之生物偵測，而在職業性 PAHs 暴露的研究中均指出抽菸為 PAHs 暴露之重要干擾因子之一。⁽⁷⁾由於懷孕婦女吸菸會使得早產、新生兒低體重、流產等現象之發生率上升，因此推測二手菸所產生之 PAHs 暴露可能對懷孕婦女的氧化性傷害及其新生兒結果的影響有關。目前國內外之研究較缺乏針對懷孕婦女暴露在二手菸所產生之 PAHs 的生物偵測，本研究的重點在於針對懷孕婦女暴露二手菸所產生之 PAHs 尿中的代謝物（1-OHP、2-NAP）及可丁寧（Cotinine）濃度來評估孕婦之 DNA 氧化性傷害及其新生兒結果。

第二節 研究目的

1. 比較懷孕婦女有二手菸暴露者者和無二手菸暴露者 PAHs 的生物偵測。
2. 評估懷孕婦女二手菸的暴露與之 DNA 氧化性傷害之相關性。
3. 探討懷孕婦女尿中 cotinine、1-OHP、2-NAP 及 8-OHdG 間的相關性。
4. 評估懷孕婦女尿中 8-OHdG 濃度影響之因素。
5. 評估懷孕婦女不同的基因多型性與 1-OHP、2-NAP 及 8-OHdG 間對生兒結果之影響。
6. 提供政府機關在推動菸害防制措施之有利的依據及參考，以減少二手菸之暴露，尤其是對懷孕婦女而言。

第三節 研究架構



第二章 文獻探討

第一節 二手菸的探討

香菸經過燃燒可產生 4700 餘種化合物，其中部份散播於空氣中。部份被吸入肺部組織內。香菸燃燒過程可產二類菸流：^(17、18)

1. 主流煙：香菸吸入過程產生的煙，由於空氣供應充足，燃燒完全其溫度可達 950 。
2. 側流煙：香菸靜置燃燒所產生的煙，由於燃燒不完全，溫度僅達 350 。由於側流煙燃燒不完全的特性，經化學分析其所產生之有害氣體及致癌物質較多。

二手菸為室內空氣污染的主要來源，主要是由部份主流煙加上側流煙所組成，一般主流煙的酸鹼值約在五左右，側流煙則為九左右；而兩者的各種成份比例有相當的差異性。如：側流煙的尼古丁含量是主流煙的 1.8 倍、焦油為 2.1 倍、一氧化碳為 4.7 倍。⁽¹⁷⁾ 普通點一支香菸，自點火起至香菸近乎燃燒完時花不到十分鐘，其間真正吸菸的時間可能只有短短的幾分鐘而已，其他的時間香菸多夾於手指間或放置在煙灰缸上，所以側流煙污染散佈的時間遠較主流煙長。

二手菸所含的物質至少有數千多種，其中主要的成分為：^(1、16)

- 一、 尼古丁：具有中樞神經興奮及提神的作用，也是造成香菸成癮的主要物質。目前市面上香菸的尼古丁含量因不同品牌而含量不同，約略每支 0.5-2.7 毫克。香煙燃燒後的尼古丁與一氧化碳，也可能經胎盤傳給胎兒，造成流產、早產、死胎、胎兒體重不足 等，孕婦吸菸是造成智障兒的主因。過去研究⁽¹⁾顯示比較相同年齡層的兒童生長發育情形，母親吸菸的孩子比母親不吸菸的發育狀況遲緩 7 9 個月，智能也有較差的傾向。
- 二、 焦油：是導致慢性支氣管炎、肺氣腫等慢性阻塞性肺疾病，也是造成各種癌症的主因。因不同品牌而含量不同，約略每支 6.5-29 毫克。⁽¹⁶⁾
- 三、 一氧化碳：人體吸入後會與體內之血紅素結合而影響到正常氧氣和血紅素的結合，造成體內缺氧，嚴重時甚至死亡。香菸的一氧化碳含量為 400PPM。⁽¹⁾一氧化碳與血紅素結合的速度是氧與血紅素結合的速度 210 倍，血紅素快速與一氧化碳結合，相對的讓血液中的含氧量減少，讓人體處於缺氧狀態，因此容易疲勞、反應遲鈍。正常人的血液中，一氧化碳的含量不超過 1 %，但吸菸者可高達 15 %，吸菸成癮後，不但不成熟紅血球的數目增加，動脈管壁膽固醇的滲透力也會增加，也會產生動脈硬化、狹心症及血管栓塞等疾病。⁽¹⁶⁾

四、 刺激物質：通常香菸煙霧中含有氨、乙醛、甲醛、酚及其他揮發性物質，會對人體產生呼吸道刺激反應。

五、 致癌物質：目前已知香菸中具有致癌物質約有數十種，主要以多環芳香碳氫化合物為主。根據過去的研究^(19 20)指出抽菸者的家中 PAHs 的濃度為不抽菸者家中的 1.5-2 倍；且若以尼古丁當二手菸的污染指標來看，室內尼古丁的含量和 PAHs 的濃度具有相關，且針對每支香菸的排放因子 (Emission Factor) 來看，又以 Naphthalene 為最大量，而相較於 Naphthalene, Pyrene 含量較少(Naphthalene : 11200 ng/cigarette , Pyrene : 223 ng/cigarette)，⁽¹⁹⁾但二者仍為二手菸所產生之 PAHs 的主要成分之一。因此，本研究以 Naphthalene 和 Pyrene 的代謝物當作二手菸中 PAHs 暴露的生物指標 (biomaker)。

雖然二手菸不是主動直接吸入香菸，但是香菸對人體健康的危害卻不會因為是被動吸入而減少，1981 年 Hirayama⁽⁵²⁾ 的研究中指出，不抽菸的婦女其配偶若為抽菸者時，發生肺癌的危險性較配偶為不抽菸者來的高出許多 (1.45-2 倍)；在 2002 年李氏⁽⁵⁶⁾ 針對台灣婦女抽菸和二手煙暴露與子宮頸細胞病變相關性之研究，顯示 20 歲以後暴露二手菸之女性罹患子宮頸癌的危險比為未暴露者 2.55 倍；二手煙暴露支數超過 10 支以上者較未暴露者罹患子宮頸癌的危險比為 2.36 倍。因此，即使不抽

菸，二手菸暴露的危害仍是顯著，令人不得不重視。自 Machacek⁽²²⁾(1986) 用尿中 Cotinine 濃度來代表吸菸或二手菸暴露的生物指標以來，暴露二手菸內在劑量的評估變更趨成熟，1998 年 Repace 等人⁽⁴⁴⁾ 研究人體唾液中 Cotinine 濃度結果，得知當人體唾液中平均 Cotinine 濃度為 0.4ng/ml 時，會增加終生肺癌 1/1000 的死亡危險性及 1/100 的心臟病死亡危險性。

此外，人體間之基因多型性與二手菸暴露對肺癌的產生均具有明顯的影響，William⁽⁵³⁾ 等人在 1990 年的研究中指出不抽菸之女性有二手菸之暴露且基因型為 GSTM1 缺陷型 (null) 者罹患肺癌的危險性為基因型為 GSTM1 非缺陷型 (present) 者 2.6 倍。在 Nakachi (1991)⁽⁵⁴⁾ 的研究中也提及抽菸者基因型為 CYP1A1 Ile-Val 及 GSTM1 null 者罹患肺癌的危險性是正常人的 16 倍。由此可知，人體間之基因多型性可能對二手菸暴露有不同的感受性，所造成之 DNA 傷害程度也有差異。

美國環保署早已將二手菸列為 A 級的致癌因子，由於香菸點燃後，吸菸者只可能吸進 25% 的有害物質，另外 75% 則成為傷害別人健康的二手菸，尤其在通風不良的室內，二手菸對人體的影響更加嚴重。

第二節 PAHs 的危害

PAHs 是由含碳、氫之有機化合物經高溫裂解或不完全燃燒而形成。通常碳氫化合物在不完全燃燒或高溫裂解時，於高溫狀態會產生自由基而與碳氫化合物相加作用形成 2 個或 2 個以上芳香族苯環之有機化合物，其蒸氣壓介於 10^{-4} - 10^{-11} mmHg 之間。大氣中苯環數低於 4 個以下之 PAHs 物質多以氣態存在環境中。人體在暴露 PAHs 後會經由呼吸、皮膚及腸胃道吸收。國際癌症研究署 (International Agency for Research on Cancer ; IARC) 指出，長期暴露於 PAHs 之下，與皮膚癌、呼吸器官癌症及其他器官之癌症發生有相關。1975 年在英國首次發現煙煤(bituminous coal) 經燃燒產生的煤焦是導致煙囪工人的陰囊癌的危險暴露因子。⁽⁴⁶⁾

1987 年 Bertrand 對 1299 位焦爐工廠工人 1963-1982 年進行肺癌、上呼吸道癌及消化道癌的世代研究，發現受暴露工人肺癌死亡比高達 2.51，顯示多環芳香碳氫化合物極易由呼吸道進入人體造成肺癌的發生。⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾

在楊俊毓⁽⁶²⁾等以 1994 到 1997 年間生育的婦女為對象，共找到住在南部某煉油廠半徑 2 公里內婦女 2 千多人，再選擇 4 千多名其他地區的婦女，進行對照比較，結果顯示，扣除多胞胎、新生兒低體重等早產情形，並控制母親年齡、婚姻狀況、教育程度、生育季節等干擾因素後，住在煉油廠附近的婦女早產機率為 3.11%，而其他地區婦女早產率僅 2.28%，暴露於石化工業區的婦女早產危險性是一般人的 1.41 倍。

Josephson⁽⁶²⁾ (1984) 的研究中指出 PAHs 代謝產物之 C⁺ 離子能與細胞之 DNA 之互補基對 (Complementary base pair) , 如 T - A 或 G - C 基對型成交聯結合 (Cross-linking) 改變整個 DNA 結構, 基因複製過程會產生錯誤, 若發生在生殖細胞會使下一代產生突變, 進而可能產生癌症。

目前國內外的研究尚無完整 PAHs 急性或短時間暴露對人體之危害效應的資料, 但在動物實驗方面, 以 PAHs 餵食老鼠後, 發現試驗動物產生胃腫瘤及肝腫大等現象。⁽⁶²⁾

第三節 尿中代謝物 1-OHP、2-NAP 及 8-OHdG 的暴露評估

生物偵測(biological monitoring)是指採集生物檢體(如頭髮、血液、尿液及唾液等)進行有害物質母體或其代謝物之分析,以評估攝入體內之物種濃度及其危害。現今在工業衛生及環境衛生方面的研究已使用的相當普遍。

一、尿中 1-OHP 的暴露評估

1-OHP 為 Pyrene 主要的代謝產物,而 Pyrene 為四環結構的 PAHs 與空氣中之 PAHs 的濃度相關性良好 ($R=0.88$),⁽²³⁾由於直接測量空氣中 PAHs 的濃度較困難且不方便使用,所以常以空氣中 Pyrene 之濃度推估 PAHs 的濃度;而尿中 1-OHP 的濃度可以代表 90%左右的 Pyrene 的代謝,⁽²⁴⁾且由過去研究⁽²³⁻²⁵⁾顯示尿中 1-OHP 的濃度與空氣中之 PAHs 的濃度也有良好相關 ($R=0.58-0.96$),因此尿中 1-OHP 的濃度適合評估 PAHs 的內在暴露劑量,以尿中 1-OHP 的濃度可以作為 PAHs 暴露的良好之生物指標

尿中 1-OHP 的半衰期,經由過去的職業暴露研究⁽²⁶⁾顯示其半衰期約為 12-18 小時,在 Jongeneelen 等人⁽²³⁾(1990)的研究中指出尿中 1-OHP 的半衰期範圍約在 6-35 小時,若經由吸入途徑暴露其尿中 1-OHP 的半衰期為 1-2 天;而所採集之尿液樣本在經 -20 以下的環境中保存可長達一年之久,在此一年期間尿液中 1-OHP 的前後濃度並無顯著差異。⁽²³⁾

影響 1-OHP 的代謝因素有許多，除了相關職業上的暴露 PAHs 之外，主要來源仍以抽菸及飲食為主。Van 等人⁽²⁷⁾ (1994) 的研究結果顯示抽菸及飲食佔了一般族群暴露途徑的 99%，每日的吸菸支數與尿中 1-OHP 的濃度有顯著相關 (R=0.67)。Gilbert⁽⁵⁰⁾ 在 1997 年對煉鋁工廠周邊居民暴露 PAHs 的調查中顯示暴露組中有抽菸之居民尿中 1-OHP 的濃度 (0.25 $\mu\text{mole/mole cre.}$) 高出暴露組中沒有抽菸之居民尿中 1-OHP 的濃度 (0.103 $\mu\text{mole/mole cre.}$) 的 2.5 倍；而在對照組中有抽菸之居民尿中 1-OHP 的濃度 (0.046 $\mu\text{mole/mole cre.}$) 高出暴露組中沒有抽菸之居民的濃度 (0.125 $\mu\text{mole/mole cre.}$) 將近 3 倍，因此，由此研究結果得知，抽菸會影響尿中 1-OHP 的濃度。此外個體間的基因多型性 (Polymorphisms) 的不同亦會影響到生物體內 PAHs 的代謝能力。Merlo 等人⁽⁵⁾ (1998) 的研究中指出每日抽菸支數少於 15 支且基因型為 CYP1A1 Msp I 型態為變異型 (variant s/s) 之交通警察其尿中 1-OHP 的濃度比 CYP1A1 Msp I 型態為野生型 (wild type w/w) 的濃度為高。無論是交通警察或是辦公室職員，有抽菸習慣者尿液中 1-OHP 濃度均較非抽菸者為高 (交通警察：0.201 和 0.102 $\mu\text{mole/mole cre.}$ 及辦公室職員：0.179 和 0.067 $\mu\text{mole/mole cre.}$)。另外在 2001 年 Nan 等人⁽²⁸⁾ 在以煉焦爐工人為對象的研究中亦顯示吸菸習慣與基因多型性對於 1-OHP 的代謝有影響，在吸菸者且基因型為 GSTM1 缺陷型 (null) 的人尿液中 1-OHP 濃度

(3.97 $\mu\text{mole/mole cre.}$) 較吸菸者且基因型為 GSTM1 非缺陷型 (present) 者較高 (3.33 $\mu\text{mole/mole cre.}$) 在吸菸者且基因型為 GSTT1 present (4.24 $\mu\text{mole/mole cre.}$) 較吸菸者且基因型為 GSTT1 null 者亦較高 (3.11 $\mu\text{mole/mole cre.}$)。綜合上述研究結果顯示目前針對尿液中 1-OHP 濃度的研究大多為職業上的研究，較缺乏一般族群的暴露之評估，尤其在孕婦族群這種低濃度暴露且易影響胎兒健康之研究對象，實在有必要進一步了解懷孕婦女暴露二手菸中 PAHs 之健康危害。

二、尿液中 2-NAP 的暴露評估

2-NAP 為 Naphthalene 的代謝產物，根據過去的研究⁽⁴²⁾顯示每一支未過濾的美國香菸 (unfiltered American cigarette) 中含有 2.8 μg 的 Naphthalene，而小雪茄 (little cigarette) 則含有 1.2 μg 的 Naphthalene。根據 Kang (2002)⁽²⁹⁾ 的研究指出 Naphthalene 的暴露途徑主要以吸入之方式為主，且含量較高 (約高於 100 倍的 Pyrene 濃度)；在低濃度 PAHs 暴露時，較易被偵測出，所以為一敏感且良好的生物指標，尤其是針對二手菸中所產生之 PAHs 的影響。在 2003 年 Leng 等人⁽⁴⁹⁾ 在對焦爐工人生物偵測指標的研究中，指出 Naphthalene 為兩環的 PAHs 在空氣中以氣態型式存在，在焦爐作業中占 PAHs 總量的 30%。由於 Naphthalene 的高含量使得 2-NAP 在濃度在測定分析方法的敏感度要求上

低於 1-OHP，所以在 PAHs 的生物偵測指標，2-NAP 較 1-OHP 具有一定的優點。在本研究

對象為懷孕婦女，所受到二手菸中 PAHs 的暴露濃度較低，除了選用尿液中 1-OHP 濃度當作生物指標外，更分析孕婦尿液中 2-NAP 濃度來代表二手菸所產生之 PAHs 暴露應是一種特定度較佳之生物指標。Lee 等人⁽³⁰⁾針對飛機維修工人尿中 2-NAP 的濃度研究結果顯示，抽菸者尿中 2-NAP 的濃度 (3.74 $\mu\text{mole/mole cre.}$) 顯著高於不抽菸者尿中 2-NAP 的濃度 (2.53 $\mu\text{mole/mole cre.}$) ($P < 0.01$)。

由於 2-NAP 為 Naphthalene 的代謝產物，而人體間的基因多型性亦會影響到生物體對 PAHs 的代謝能力，在過去 Nan 等人⁽²⁸⁾(2001) 的研究中報告顯示勞工吸菸行為與其基因多型性對於 2-NAP 的代謝有明顯之影響，在煉焦爐工人在吸菸者且其基因型為 GSTM1 null 者尿液中 2-NAP 濃度 (9.90 $\mu\text{mole/mole cre.}$) 比吸菸者且基因型為 GSTM1 present 者濃度 (7.06 $\mu\text{mole/mole cre.}$) 為高且有統計上顯著差異 ($P < 0.05$)，在非暴露組中，吸菸者且基因型為 GSTT1 present 者尿液中 2-NAP 濃度 (4.84 $\mu\text{mole/mole cre.}$) 也較吸菸者且基因型為 GSTT1 null 者為高 (3.41 $\mu\text{mole/mole cre.}$)，所以人體間不同的基因多型性對於 Naphthalene 的代謝物 2-NAP 在尿中之濃度有影響。

三、尿液中 8-OHdG 的暴露評估

含氧自由基 (Reactive Oxygen Species ; ROS) 是細胞正常代謝時的副產物，同時也可能因外來物質的刺激誘發產生，含氧自由基攻擊 DNA 後所形成的產物超過數十種，其中以 8-羥基去氧鳥糞嘌呤核醣 (8-OHdG) 最具代表性。8-OHdG 會在 DNA 複製時造成去氧核醣置入的錯誤，而發生 G → T 的轉換。^(7, 55) 此種形成很容易造成 DNA 複製時發生錯誤而造成基因突變，進而可能發生癌症。Tsuboi⁽⁵⁷⁾ (1998) 對 Atopic Dermatitis 病人的研究中顯示，在病例組中 24 小時尿液樣本中之 8-OHdG 之濃度 ($1.10 \pm 0.10 \mu\text{mol/kg}$) 明顯高於對照組 ($0.46 \pm 0.10 \mu\text{mol/kg}$) 且有顯著性差異 ($P < 0.001$)。2001 年胡氏⁽¹¹⁾ 在乳癌患者尿中 8-OHdG 濃度之測定研究中顯示乳癌患者尿中 8-OHdG 濃度為 $16.4 \pm 7.4 \mu\text{mole/mole cre.}$ 也高於健康婦女之對照組尿中 8-OHdG 濃度 ($4.7 \pm 7.1 \mu\text{mole/mole cre.}$) 約 4 倍，且有二手菸暴露者尿中 8-OHdG 濃度 ($19.7 \mu\text{mole/mole cre.}$) 顯著高於非二手菸暴露者 ($4.4 \mu\text{mole/mole cre.}$, $P=0.031$)。在 Dizdaroglu 等人⁽³¹⁾ (1992) 研究也指出 8-OHdG 可當做與突變形成或癌症形成有關的物質，所以 8-OHdG 可以當做暴露環境中致癌物質之指標。

香菸經燃燒後會產生大量的 ROS，這些 ROS 為造成 DNA 氧化性傷害之主因，因此抽菸為影響 8-OHdG 濃度的重要因子之一。⁽⁵⁸⁾ Howard⁽⁵⁹⁾ 在 1998 年的研究結果指出每天抽菸超過 10 支的人會使其體內白血球中

8-OHdG 濃度上升。Troaason⁽⁸⁾ (2001) 指出在職場暴露 PAHs，其尿液中 1-OHP 濃度與 8-OHdG 濃度呈現正相關性 ($R=0.239, P < 0.05$)⁽⁸⁾。在 2002 年莊氏⁽⁶⁾的研究中顯示 1-OHP 濃度與 8-OHdG 濃度具有良好的正向線性趨勢之相關性 ($R=0.391, P < 0.001$)。而 2001 年 Hong⁽¹⁵⁾ 的研究結果中，母親暴露二手菸其尿中之 1-OHP 及 2-NAP 之濃度皆高於無二手菸暴露之母親，且其新生兒尿中 8-OHdG 的濃度有顯著性的不同 ($4.03 \mu\text{g/L}$ vs. $0.93 \mu\text{g/L}, P=0.047$)。由於新生兒之尿液取得不易，本研究以孕婦暴露二手菸中 PAHs 之尿中代謝物 (1-OHP 及 2-NAP) 及尿液中 8-OHdG 的濃度，來評估孕婦二手菸暴露後之 DNA 氧化性傷害及新生兒之結果。

第四節 懷孕婦女的二手菸暴露對新生兒之影響

母親於懷孕時期吸菸對新生兒健康在各方面均有嚴重的影響，⁽³²⁾ 包含減緩胎兒發育、增加流產的危險性，造成新生兒體重、身長、頭圍及胸圍的減少，而且新生兒之死亡率也增加 33%。⁽³³⁾ Bearer 等人⁽³⁴⁾ 調查新生兒肺高血壓 (persistent pulmonary hypertension distress syndromes) 與吸菸的關係，在病例組母親吸菸的比率稍高，病例組新生兒臍帶血中偵測到 Cotinine 的比例較高，而母親血液中 cotinine 濃度也較對照組為高。由此可知母親本身吸菸或母親在懷孕時期暴露到二手菸，皆是新生兒肺高血壓的危險因子。在 1971 年 Yerulshalmy⁽⁶¹⁾ 在母親吸菸對新生兒體重影響之研究顯示母親吸菸者其新生兒低體重的危險比為母親不吸菸者的 1.4 倍 ($P < 0.05$)，在 1985 年 Karakostov⁽⁵¹⁾ 的研究中指出懷孕婦女暴露到二手菸其新生兒之出生體重較懷孕婦女沒有暴露到二手菸減少 84 克。過去的研究報告⁽⁴⁵⁾ 顯示女性在懷孕期吸菸會造成早產、流產及死胎，也會影響胎兒的發育，造成出生嬰兒的體重過輕，Ogawa⁽¹⁾ (1991) 的研究指出在暴露到 ETS 組中，新生兒之體重較非 ETS 暴露組約減少 24 公克，而在 1990 年 Lazzaroni⁽⁶⁰⁾ 的研究中亦有相同之結果，在暴露到 ETS 組新生兒之體重較非 ETS 暴露組約減少 38 公克，不過並無統計上的顯著差異。

根據賴志冠等人⁽⁴⁵⁾ 探討 1987-1993 有關香菸的文獻中顯示，1989

年在美國至少有 25% 的孕婦吸菸，而 25-30% 的低出生體重嬰兒為母親在懷孕期吸菸所致。有鑑於此，本研究將評估婦女在懷孕時期暴露到二手菸之生物指標（包含 1-OHP、2-NAP、8-OHdG 及 Cotinine）與新生兒結果的影響。

第三章 材料與方法

第一節 研究材料

一、藥品

1. 1-hydroxypyrene, 98% (Aldrich)
2. 2-naphthol, (Sigma)
3. β -glucuronidase/sulfatase (100000 unit, Sigma)
4. Methanol (MERCK, HPLC 級)
5. Acetonitrile (MERCK, HPLC 級)
6. Sodium acetate (Sigma)

二、儀器設備

1. 高效能液相層析儀 (Shimadzu LC-10A)
 - (1) 樣品自動注射器 (SIL-10A)
 - (2) 系統自動控制器 (SCL-10A)
 - (3) 恆溫槽 (CTO-6A)
2. 螢光偵測器 (Shimadzu RF-10AXL)
3. 訊華數據處理系統
4. 層吸管柱 (TSK-GEL ODS-80Tm, iD 4.6mm \times 150mm 之不鏽鋼管柱)

5. 層吸管柱 (TSK-GEL ODS-80Tm, iD 4.6mm x250mm 之不鏽鋼管柱)

6. 37 恆溫培養箱

7. 8-hydroxy-2 ' -deoxyguanosine ELISA Kit 試劑組 (OXIS research™8-OHdG ELISA)

第二節 研究方法

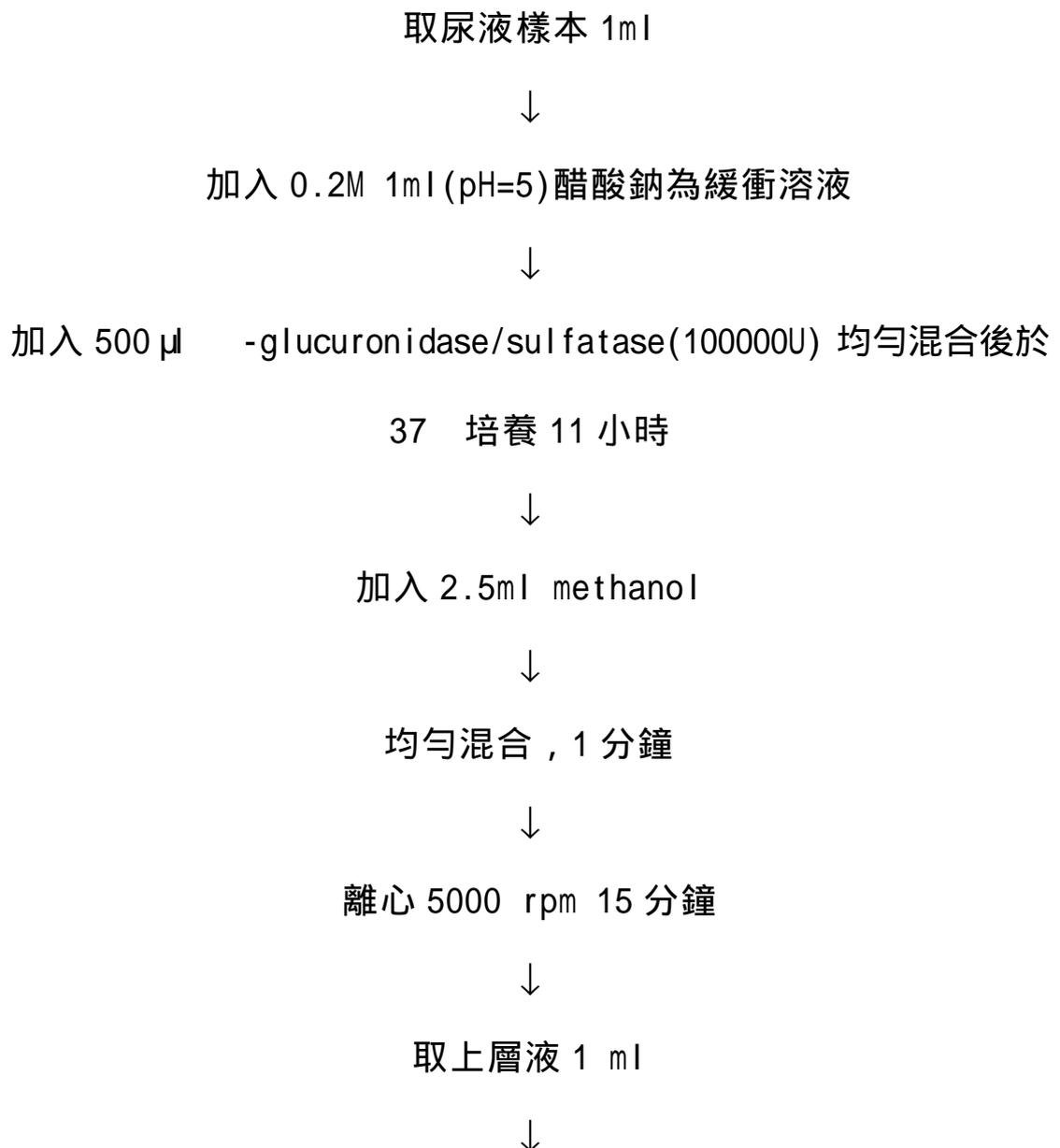
研究對象從四所大型醫院收集 124 名之懷孕婦女，以問卷方式得到其人口統計學及生活習慣等基本資料，包含：年齡、BMI (kg/m²)、懷孕週數、職業 (家庭主婦/職業婦女)、教育程度、配偶教育程度、家中是否有燒香拜拜的習慣、全家月收入、胎次、是否生過低體重兒、職場中之二手煙暴露、喝酒/喝咖啡/嚼檳榔習慣、自覺健康狀況、生產方式及新生兒性別等項目，同時亦收集其尿液及血液，再以高效能液相層析儀連接螢光偵測器 (HPLC-Fluorescence) 分析尿液中 1-OHP 濃度及 2-NAP 濃度、用酵素結合免疫吸附分析法 (enzyme linked immunosorbent assay; ELISA) 偵測尿液中 8-OHdG 之濃度 以聚合? 鏈鎖反應 (polymerase chain reaction , PCR) -限制片段長度多型性 (restriction fragment polymorphisms ,RFLP) 方法分析血液中之基因多型性；而尿中之 Cotinine 濃度用高效能液相層析儀 (HPLC) 分析，並比較彼此濃度間之相關性。所有實驗分析過程中皆建立良好之品保與品管，包含再現性、回收率及

偵測極限等。

一、1-羥基芘(1-hydroxypyrene; 1-OHP)的分析方法

此研究參考 Tguchi⁽²¹⁾(1993) 等人的分析方法略加修改後，採用高效能液相層析儀連接螢光偵測器分析尿液中 1-羥基芘(1-OHP)濃度。

1. 分析方法：



以 HPLC-Fluorescence 分析

2. 分析條件

- colum : TSK-gel ODS-80Tm , id 4.6 mm×150 mm
- flow rate : 1 ml/min
- oven temp. : 35°C
- inject volume : 50 μ l
- mobile phase : methanol : water=80 : 20 (v/v)
- wavelength : Ex : 348nm , Em : 388nm

3. 品質管制

•檢量線

分析時配置 1-OHP 標準品之檢量線，濃度範圍為 0.005ng/ml - 0.5ng/ml。由於 1-OHP 濃度較低，若以尿液添加法做檢量線不易偵測，但二者檢量線之斜率相似，顯示出並無基質不同之影響。

•偵測極限

此研究中的偵測極限是以檢量線的最低濃度重複分析 7 次，可得 7 次積分面積，求其平均值及標準差，取 3 倍標準差，即可求得此方法之偵測極限為 0.002ppb。

•儀器再現性

配置標準容液,分別重複分析 7 次,可得 7 次的滯留時間及積分面積,求算其平均值及標準差,以標準差除以平均值即可得變異係數(CV %),變異係數需小於 10 %,以確保儀器分析的穩定性。

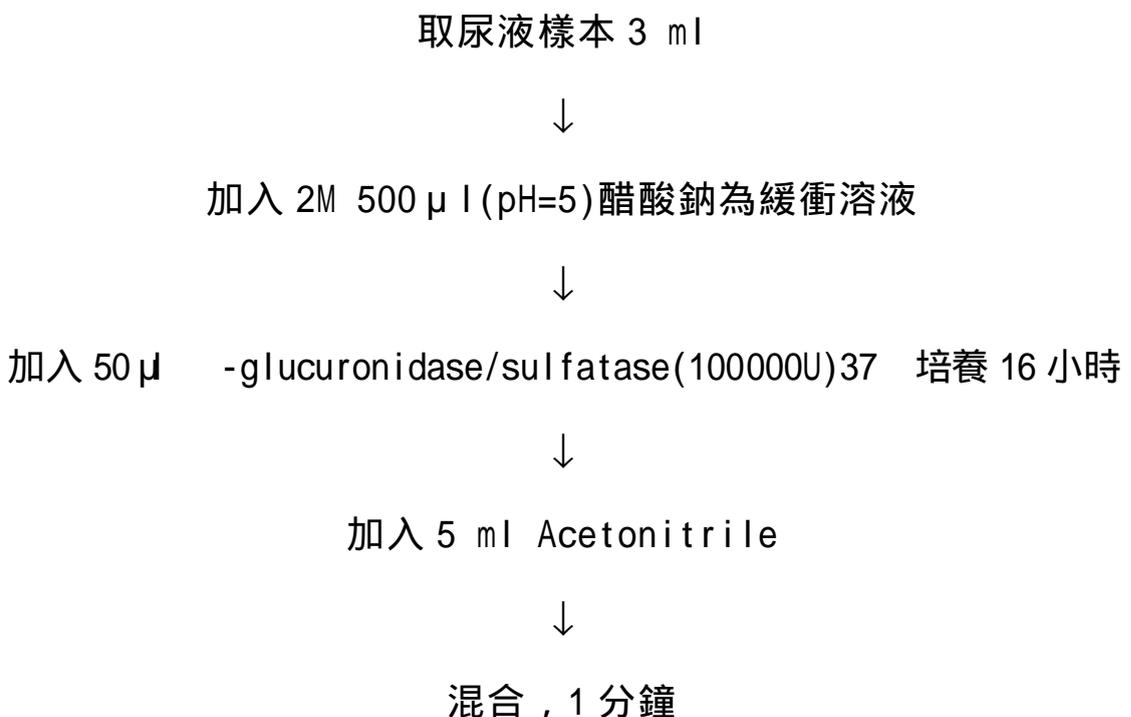
- 尿液樣本之添加回收率

在混和尿液中添加 0.5ng、2.5 ng 及 10ng 兩種濃度,計算其添加回收率。

二、2-奈酚 (2-naphthol ; 2-NAP) 的分析方法

此研究參考 Kim⁽¹⁴⁾ (1999) 的分析方法略加修改後,採用高效能液相層析儀連接螢光偵測器分析尿液中 2-奈酚(2-NAP)的濃度。

1. 分析方法 :



↓

離心 1000rpm 15 分鐘

↓

取上層液 1 ml

↓

以 HPLC-Fluorescence 分析

2. 分析條件

- colum : TSK-gel ODS-80Tm , id 4.6 mm×250 mm
- flow rate : 1 ml/min
- oven temp. : 35°C
- inject volume : 20μl
- mobile phase : acetonitrile : water=60 : 40 (v/v)
- wavelength : Ex : 227nm , Em : 355nm

3. 品質管制

•檢量線

分析時配置 2-naphthol 標準品之檢量線，濃度範圍為 0.20ng/ml-40ng/ml。

•偵測極限

此研究中的偵測極限是以檢量線的最低濃度重複分析 7 次，可得 7 次積分面積，求其平均值及標準差，取 3 倍標準差，即可求得此方法之

偵測極限為 0.04ppb。

- 儀器再現性

配置標準容液,分別重複分析 7 次,可得 7 次的滯留時間及積分面積,求算其平均值及標準差,以標準差除以平均值即可得變異係數(CV %),變異係數需小於 10 %,以確保儀器分析的穩定性。

- 尿液樣本之添加回收率

在混和尿液中添加 2.5ng、12.5 ng 及 50ng 兩種濃度,計算其添加回收率。

三、尿中可丁寧 (cotinine) 的分析方法

此研究參考 Machacek⁽²²⁾(1986) 的分析方法略加修改後,採用高效能液相層析儀(HPLC-photodiol)分析尿液中 cotinine 的濃度。

1. 分析方法：

取 1 ml 尿液加入試管中

↓

離心 5 min, 3000 rpm

↓

取上清液 1 ml

↓

加入 1 ml 100% methanol, 1 ml 5N NaOH 及 4 ml CHCl₃混合均勻

↓

再離心 10 min , 3000 rpm

↓

取 2 ml 有機層在氮氣下吹乾

↓

再加入 1 ml 100%(v/v) methanol 溶解

↓

用 HPLC 分析

2. 分析條件

- column: TSK-gel C-18 reverse phase Id 4.6 mm×250 mm
- flow rate: 0.8 ml/min
- detector: UV-254 nm
- oven temp.: 40°C
- inject volume: 20 μ l
- mobile phase:
water-methanol-buffer, acetate-acetonitrile-acetic acid=50:29:20:2:1 (v/v) 用 diethylamine 調整其 pH 值至 4.28 (buffer acetate: acetic acid 及 sodium acetate 以 1:1 v/v mixed)

3. 品質管制

- 檢量線

分析時配置可丁寧檢量線，濃度範圍為 71.41ng/ml~18280 ng/ml。

- 偵測極限

本研究中的偵測極限是以檢量線的最低濃度重複分析 7 次，可得 7 次積分面積，求其平均值及標準差，取 3 倍標準差，即可求得此方法之偵測極限為 0.15ppb。

- 儀器再現性

配置標準容液，分別重複分析 7 次，可得 7 次的滯留時間及積分面積，求算其平均值及標準差，以標準差除以平均值即可得變異係數(CV %)，變異係數需小於 7 %，以確保儀器分析的穩定性。

- 尿液樣本之添加回收率

配置可丁寧 182.80ng 及 1.43ng 兩種濃度，分別添加到尿液中，另需準備空白樣本，每種濃度分析 3 個樣本。

四、尿中 8-羥基去氧鳥糞嘌呤核醣 (8-OHdG) 的分析方法

此研究參考 Yin⁽¹⁰⁾ (1995) 等人的方法採用酵素結合免疫吸附分析法(ELISA)偵測

1. 分析方法：

取 50 μ l 尿液 + 50 μ l 一次抗體 (8-OHdG 特定單株單體)

37 培養1小時

以250 μ l pH 7.4 磷酸鹽緩衝溶液清洗3次（去除結合物）

加入100 μ l 二次抗體(以山葵根過氧化酶(horseradish peroxidase)
標幟之抗球蛋白抗體)

37 培養 1 小時

以 250 μ l pH 7.4 磷酸鹽緩衝溶液清洗 3 次（去除未結合物）

加入 100 μ l 呈色劑，避光（室溫 15 分鐘，產生淡藍色）

加入 100 μ l 中止劑（1M 磷酸）（劑色變黃，反應 3 分鐘）

測 450nm 吸光值（30 分鐘內完成）

2. 品質管制

- 每十個樣品做一個 QC 樣品，且每個樣品皆做二重複。

•檢量線：取 8-OHdG 標準溶液 0.5、2、8、20、80 和 200 ng/mL 濃度之 log 值與吸光值作圖，再以樣本之吸光值換算出濃度，結果以 $\mu\text{g/g creatinine}$ 表示。

五、基因多型性分析 (CYP1A1、GSTT1、GSTM1) 方法 (本研究的基因多型性分析係參照吳芳鳶老師實驗室研究生分析結果)

以聚合? 鏈鎖反應 (PCR) -限制片段長度多型性 (RFLP) 方法，對 CYP1A1、GSTT1 及 GSTM1 基因型進行鑑定。

1.CYP1A1- Msp I Polymorphism

(1) Primer 序列

5' - CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT -3'

5' - GAGGCAGGTGGATCACTTGAGCTC -3'

(2) PCR 反應溶液之配置

- a. DNA $2\mu\text{l}$
- b. CYP1A1 primer 各 $1\mu\text{l}$
- c. 去氧核甘三磷酸 (dNTP) $4\mu\text{l}$
- d. Pro Taq Buffer $5\mu\text{l}$
- e. Taq 聚合? (Taq polymerase) $0.5\mu\text{l}$
- f. 最終體積以蒸餾水調製成 $50\mu\text{l}$

(3) PCR 反應步驟

95 °C、5分鐘作為預變性 (Pre-denature), 其次以 94 °C、40秒 ; 66 °C、25秒 ; 72 °C、40秒的條件循環反應 35次, 最終設定 72 °C、6分鐘, 使產物反應更完全。之後在 PCR 產物內加入 Msp I 限制酶、限制酶反應液及蒸餾水, 共 20 μl, 並置於 37 °C 水浴槽內 3小時 再以 3% agarose gel 進行電泳分析。

2. GSTT1、GSTM1 polymorphism

(1) Primer 序列

GSTT1 : 5' - TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC -3'

5' - TCTCCGGATCATGGCCAGCA -3'

GSTM1 : 5' - CTGCCCTACTTGATTGATGGG -3'

5' - CTGGATTGTAGCAGATCATGC -3'

-globin : 5' - ACACAACCTGTGTTCACTAGC -3'

5' - CAACTTCATCCACGTTCCACC -3'

(2) PCR 反應溶液之配置

a. DNA 2 μl

b. GSTT1、GSTM1 primer 各 0.8 μl , -globin primer 1 μl

c. 去氧核甘三磷酸 (dNTP) 10 μl

d. Pro Taq Buffer 5 μl

e. Taq 聚合? (Taq polymerase) 1.5 μ l

f. 最終體積以蒸餾水調製成 50 μ l

(3) PCR 反應步驟

95 、5 分鐘使雙股 DNA 變性；其次以 95 、40 秒；63 、40 秒；72 、40 秒的條件循環反應 35 次；最後設定 72 、6 分鐘，使產物反應更完全，以 3 % agarose gel 進行電泳分析。

六、資料整理與統計分析

個人問卷資料及尿液、血液中分析結果均以 Excel 建檔，並以 SPSS10.0 版進行統計分析，其方法包括卡方檢定，兩組樣本 t 檢定，變異數分析 (one-way ANOVA、two-way ANOVA) 多變項迴歸分析及一般線性模式 (GLM) 等分析方法分析資料。

第四章 結果

第一節 分析系統的穩定性

一個研究的分析系統之優劣，取決於其研究中分析方法的品質保證與品質管制 (QA/QC)，具有良好的品質管制之分析方法其所產生之分析結果，有較高的的可信度及準確度。

在本研究的三種生物指標校正曲線得知 (表一)，不論在 1-OHP、2-NAP 及 Cotinine 的分析上看來 R^2 值均大於 0.9995 以上呈現均有良好線性關係；在實際尿液樣本分析中，分別添加不同濃度的標準品作為添加回收率分析，結果由表二看來：1-OHP 的添加回收率介於 92.8% - 97.8%、2-NAP 的添加回收率皆大於 80% 以上，而 Cotinine 的添加回收率分別為 90.1% 及 91.5%；皆有良好的回收率。

表三為尿液樣本分析之再現性結果，在 Between day 的實驗中得知 1-OHP、2-NAP 及 Cotinine 在滯留時間的變異係數 (CV%) 介於 0.5% - 0.7% 間；而在波鋒面積的變異係數則介在 4.8% - 8.1%，而 1-OHP 在滯留時間及波鋒面積的變異係數中有最大值；由 Within day 的實驗中顯示 1-OHP、2-NAP 及 Cotinine 在滯留時間的變異係數從 0.1% - 3.6%，在 Cotinine 中出現最大的變異係數 3.6%；而在 Within day 的 1-OHP、2-NAP 及 Cotinine 波鋒面積的變異係數介在 0.4% - 2.0%，2-NAP 則有最大的

變異係數 2.0%；顯示本研究的尿液分析再現性結果良好。

第二節 問卷資料與實驗分析數據之單變項統計分析

表四為研究對象的人口統計學基本資料分布，在本研究中非 ETS 暴露組的定義為：孕婦本身不抽菸，與其同住親友也不抽菸。ETS 暴露組的則定義為：無論孕婦本身抽菸與否只要與其同住之親友有抽菸則將之納入。由表四得知，研究對象的基本特性除了教育程度、配偶教育程度及喝咖啡習慣在 ETS 暴露組及非 ETS 暴露組間有達到統計之顯著水準外，其餘之個變項皆無達到統計顯著性之差異。在孕婦教育程度方面：在非 ETS 暴露教育程度大學以上者佔 41.8% 顯著高於 ETS 暴露組中，教育程度大學以上者 17.5% ($P < 0.001$)；在其配偶的教育程度中有相似結果 ($P=0.001$)，顯示孕婦教育程度越高者，暴露 ETS 之比例越低。在喝咖啡習慣，ETS 暴露組沒有喝咖啡習慣者佔 63.2% 高於非 ETS 暴露組中，之 44.8%。

本研究的研究對象平均年齡為 30.5 歲，平均 BMI 指數為 21；職業中以職業婦女佔 73.6% 最多。在教育程度分布：高中以下者佔 31.5%，專科者佔 35.5%，大學以上佔 34.7%；此次生產為第一胎者佔 48%、平均懷孕週數為 38.8 週，生過低體重兒者佔極少數為 8.9%；職場中之二手菸暴露的比率也很相近：有職場二手菸暴露者佔 53.7%，沒有者佔 46.3

%。在個人習慣中，孕婦有喝酒習慣或有嚼檳榔習慣者比例偏低，各佔4.9%及0.8%，平時有喝咖啡習慣者佔46.8%，沒有喝咖啡習慣者佔53.2%。孕婦在工作職場中暴露有害物質者也比例偏低，僅佔6%。所選擇的生產方式大多以自然產（42.1%）及剖腹產為主（38.8%），所生的嬰兒性別比在男性為43.8%，女性為56.2%。

由表五可以得知孕婦有無暴露 ETS 其尿中 1-OHP、2-NAP、8-OHdG 及 Cotinine 濃度之比較；1-OHP 平均濃度為 $0.091 \pm 0.146 \mu\text{g/g cre.}$ ，在 ETS 暴露組中 1-OHP 濃度為 $0.100 \pm 0.154 \mu\text{g/g cre.}$ 略高於非 ETS 暴露（ $0.083 \pm 0.139 \mu\text{g/g cre.}$ ）。在 2-NAP 的濃度方面：2-NAP 平均濃度為 $6.42 \pm 5.99 \mu\text{g/g cre.}$ ，在 ETS 暴露組的 2-NAP 濃度亦較非 ETS 暴露高出 $0.13 \mu\text{g/g cre.}$ 。另外尿液中 8-OHdG 平均濃度則為 $17.99 \pm 9.75 \mu\text{g/g cre.}$ ，ETS 暴露組中 8-OHdG 濃度為 $18.74 \pm 11.77 \mu\text{g/g cre.}$ 較非 ETS 暴露組高出 $1.4 \mu\text{g/g cre.}$ 左右（ $17.34 \pm 7.54 \mu\text{g/g cre.}$ ）。而在 Cotinine 濃度方面：Cotinine 平均濃度為 $4.16 \pm 5.56\text{mg/g cre.}$ ，暴露組中 Cotinine 濃度（ $5.24 \pm 6.76\text{mg/g cre.}$ ）顯著高於非暴露組（ $3.25 \pm 4.13\text{mg/g cre.}$ ， $P=0.046$ ）。由表五結果顯示 Cotinine 濃度在 ETS 暴露組及非 ETS 暴露組間有達到統計之顯著水準，而 1-OHP、2-NAP 及 8-OHdG 的濃度雖沒有達到統計之顯著水準，但表中仍可看出 1-OHP、2-NAP 及 8-OHdG 的濃度在 ETS 暴露組的濃度皆較非 ETS 暴露組的濃度為高。

表六為孕婦暴露 ETS 與基因多型性資料之比較，在 CYP1A1 方面基因型以 w/w 及 w/s 為主，分別佔 46.2% 及 43%，而 s/s 者只佔 10.8%。而 CYP1A1 s/s 者在 ETS 暴露組中所佔之比例（6.5%）略低於非 ETS 暴露組（14.9%）。GSTT1 的分布在孕婦族群則較為平均，null 者佔 50.5%，present 者佔 49.5%；且 GSTT1 present 者在 ETS 暴露組中所佔之比例（55.3%）略高於非 ETS 暴露組（44.0%）。GSTM1 的基因型則以 present 的所佔比例較高佔 63.9%，null 所佔的比率則較低，佔 36.1%。

表七為 ETS 暴露組及非 ETS 暴露組之新生兒結果比較，結果顯示所有新生兒的平均體重為 3164 公克、平均身長為 50.9 公分、平均頭圍 33.4 公分，而平均胸圍為 32.5 公分。在 ETS 暴露組及非 ETS 暴露組中，新生兒的體重、身長、頭圍及胸圍皆未達到統計之顯著水準，不過在新生兒體重中，ETS 暴露組較非 ETS 暴露組之新生兒體重略低 54 公克左右（3135 公克 及 3189 公克），在新生兒之身長 ETS 暴露組較非 ETS 暴露組略低 0.3 公分（50.7 公分及 51.0 公分）。

表八為尿中 1-OHP、2-NAP、8-OHdG 及 Cotinine 之 log 濃度值（log $\mu\text{g/g cre.}$ ）的相關矩陣，結果顯示僅 2-NAP 與 8-OHdG 的相關係數（R）達到統計之顯著相關（ $P < 0.05$ ）且具有正相關（ $R=0.23$ ），其他各指標間皆不具有統計顯著相關；不過在 1-OHP 分別與 2-NAP（ $R=0.14$ ）8-OHdG（ $R=0.10$ ）Cotinine（ $R=0.09$ ）及 2-NAP 與 Cotinine（ $R=0.12$ ）皆呈現

正相關之趨勢。

表九顯示孕婦在不同基因多型性其尿中 1-OHP、2-NAP、8-OHdG 及 Cotinine 濃度之比較。孕婦不同基因多型性之尿中 1-OHP、2-NAP、8-OHdG 及 Cotinine 濃度皆未達到統計上顯著性差異，其中在 CYP1A1 (s/s) 組中尿中 1-OHP、2-NAP、及 8-OHdG 濃度皆略高於 CYP1A1 (w/w、w/s) 組中之濃度，CYP1A1 (w/s) 者其 Cotinine 濃度略高於 CYP1A1 (w/w、s/s) 者中之濃度。在 GSTT1 null 組中 1-OHP、8-OHdG 及 Cotinine 濃度則皆略高於 GSTT1 present 組中之濃度，但在 2-NAP 濃度則呈現相反，在 GSTT1 present 濃度 ($6.99 \pm 6.80 \mu\text{g/g cre.}$) 皆略高 GSTT1 null ($5.73 \pm 4.66 \mu\text{g/g cre.}$)，在 GSTM1 null 組中 1-OHP、8-OHdG 及 Cotinine 濃度皆略高於 GSTM1 present 組中之濃度，在 2-NAP 濃度方面也有差異。在 GSTM1 present 者之濃度 ($6.69 \pm 6.07 \mu\text{g/g cre.}$) 也比 GSTM1 null 者之濃度略高 ($5.76 \pm 5.38 \mu\text{g/g cre.}$)。

表十及表十一尿液不同濃度之 1-OHP 與 2-NAP 對 8-OHdG、新生兒結果與懷孕週數之比較，1-OHP 與 2-NAP 濃度分組為依據次數分配表區分三等份：即前 33.3% 為低濃度，33.3-66.6% 為中濃度，66.6-100% 為高濃度。表十結果顯示三組間 8-OHdG 濃度皆無統計之顯著差異，且隨著 1-OHP 濃度上升，其 8-OHdG 濃度也呈現趨勢上升。由表十一結果得知僅 2-NAP 與 8-OHdG 濃度有達到統計之顯著性差異 ($P=0.005$)，且隨著 2-NAP

濃度越高，8-OHdG 之濃度也越高。

表十二尿液不同濃度的 Cotinine 之比較對 1-OHP、2-NAP、8-OHdG 新生兒結果與懷孕週數，由表十二的結果顯示均未有任何的變項達到統計之顯著性差異，但在 1-OHP 及 2-NAP 之濃度皆隨著 Cotinine 濃度上升，其濃度也越高，尤其在高濃度 Cotinine 組中，2-NAP 有最高濃度（ $8.39 \pm 8.91 \mu\text{g/g cre.}$ ），且統計之 P 值呈現邊緣之顯著性（ $P=0.091$ ）。

表十三與表十四為在職場或家庭中暴露二手菸對尿中 1-OHP、2-NAP、8-OHdG 及 Cotinine 濃度與新生兒結果及母親懷孕週數的影響，結果顯示在職場及家庭中暴露二手菸對尿中 1-OHP、2-NAP、8-OHdG 及 Cotinine 濃度均無顯著之差異。但若同時在家庭及職場暴露二手菸者其尿中 1-OHP 及 Cotinine 皆呈現最高濃度（ $0.086 \pm 0.098 \mu\text{g/g cre.}$ 及 $6.57 \pm 8.73\text{mg/g cre.}$ ），而在無職場二手菸暴露只有家庭中暴露二手菸者中有最高 2-NAP 及 8-OHdG 的濃度（ $6.99 \pm 5.72 \mu\text{g/g cre.}$ 及 $22.67 \pm 3.55 \mu\text{g/g cre.}$ ）。由表十四之結果得知同時有職場及家庭中暴露二手菸的懷孕婦女其新生兒之體重最低，為 2981 公克，兩組有達統計上顯著性之差異（ $P=0.036$ ），而在新生兒之身長亦有相同結果，同時有職場及家庭中二手菸暴露的懷孕婦女其新生兒之身長也最低（50.1 公分），在統計上呈現具邊緣顯著性差異（ $P=0.063$ ）。

第三節 多變量分析

表十五顯示孕婦在不同基因型及暴露 ETS 對 1-OHP、2-NAP、8-OHdG 及 Cotinine 濃度之比較，結果顯示，無論是在主效應項或交互作用項之部分皆無達到統計之顯著性差異，不過在 1-OHP 濃度部分，GSTM1 null 的基因型在 ETS 暴露組及非暴露組的濃度皆高於 GSTM1 present 的基因型，在 2-NAP 濃度部分，GSTM1 present 的基因型在 ETS 暴露組及非暴露組的濃度也皆高於 GSTM1 null 的基因型。

在 8-OHdG 濃度部分，不論孕婦為何種基因型，其 ETS 暴露組的濃度皆高於非暴露組，CYP1A1(s/s) 之 8-OHdG 濃度皆略高於 CYP1A1(w/w、w/s) 組之平均濃度，且呈現出上升之趨勢，8-OHdG 濃度在 GSTT1 present 的基因型無論在 ETS 暴露組或非暴露組的濃度皆高於 GSTT1 null 基因型的濃度，GSTM1 null 的基因型在 ETS 暴露組及非暴露組 8-OHdG 濃度的濃度也高於 GSTM1 present 的基因型，可見孕婦不同基因多型性與 ETS 暴露對 8-OHdG 的濃度有顯著性之影響。不過在 Cotinine 濃度部分，除 ETS 暴露組的濃度略高於非暴露組外，在基因多型性對 Cotinine 濃度的影響似乎較小，但 Cotinine 濃度無論在 ETS 暴露組或非暴露組，基因型為 CYP1A1(w/s) 皆有較高之濃度。

表十六為依孕婦不同尿液中 1-OHP、2-NAP 及 Cotinine 濃度在不同基因多型性對 8-OHdG 濃度之比較，結果顯示，在 1-OHP 高濃度組中，

8-OHdG 濃度在基因型為 CYP1A1 (s/s) 顯著高於 CYP1A1 (w/s、w/w), 且隨著 1-OHP 濃度上升, 在基因型為 CYP1A1 (s/s) 者, 8-OHdG 濃度隨著 1-OHP 濃度上升而增加, 且在 CYP1A1 基因型中不同 1-OHP 濃度有明顯之差異 (P = 0.017), 而 8-OHdG 濃度在不同 2-NAP 濃度, 無論為何種基因多型性中均有顯著性之差異, 且在基因型為 CYP1A1 (w/w)、CYP1A1 (w/s)、GSTT1 null 及 GSTM1 null 者 8-OHdG 濃度皆隨著 2-NAP 濃度上升而遞增。在 Cotinine 高濃度組中, 基因型為 CYP1A1(s/s) 者其 8-OHdG 濃度高於基因型為 CYP1A1 (w/s、w/w), 而 GSTT1 null 者 8-OHdG 濃度也高於 GSTT1 present 者, 在基因型 GSTM1 亦有相同之結果, GSTM1 null 者 8-OHdG 濃度也高於 GSTM1 present 者。

表十七為孕婦暴露二手菸對尿中 1-OHP、2-NAP 及 Cotinine 濃度的影響, 結果顯示當調整年齡、BMI、教育程度、喝咖啡習慣及三種基因多型性後, 在 ETS 暴露組中 1-OHP、2-NAP 及 Cotinine 的濃度皆高於非暴露組。不過在統計上均無明顯之差異。

表十八顯示出調整三種基因多型性後, 孕婦暴露二手菸對 8-OHdG 濃度的影響, 由結果得知當調整年齡、BMI、教育程度、喝咖啡習慣及三種基因多型性後, 1-OHP 在高濃度組、2-NAP 在高濃度組及 Cotinine 在高濃度組中均有較高之 8-OHdG 濃度, 其中隨著 2-NAP 的濃度上升, 8-OHdG 有正相關變化的趨勢, 且達到統計上之顯著差異 (P=0.037)。

在表十九顯示當調整年齡、BMI、教育程度、喝咖啡習慣及三種基因多型性後，孕婦的暴露二手菸對其新生兒之結果與懷孕週數的影響，其中 8-OHdG 的濃度對新生兒之身長和頭圍有統計上顯著性之差異（ $P=0.043$ 及 0.019 ），且在 8-OHdG 高濃度組新生兒皆有較大的身長和頭圍。在孕婦 Cotinine 濃度對新生兒身長之影響得知，隨著孕婦 Cotinine 濃度越高，其所生產新生兒之身長越小，有呈現出遞減之趨勢，不過在統計上並無統計上差異。

第五章 討論

第一節 研究對象之選擇

目前國內外多環芳香碳氫化合物的研究大多著重於勞工作業場所或大氣環境的暴露研究，殊不知在作業場所暴露的勞工大多僅限於特殊族群，而一般族群暴露在外在大氣環境中多環芳香碳氫化合物的時間又短，因此室內空氣污染產生多環芳香碳氫化合物的暴露便成為一般族群暴露到 PAHs 的主要來源，而室內空氣污染的 PAHs 的暴露發生源常見於二手菸及其他不完全燃燒行為。在過去的研究⁽²⁰⁾亦指出香菸為室內 PAHs 的主要來源，在吸菸者之家庭中，超過 87% 的 PAHs 多來自吸菸行為所產生。

在本研究中的研究對象為懷孕婦女，結果顯示孕婦暴露到有害物質之比例均偏低，而在 124 名個案中僅有 1 名個案在懷孕期間有抽菸習慣，由於孕婦懷孕待產住院期間不易暴露到室外環境中之 PAHs，且其飲食方面也較無油煎或燒烤食物，所以本研究可以排除經由飲食及職業所暴露 PAHs 的影響，單純探討看經由最近暴露 ETS 的途徑之影響。

一般來說，懷孕婦女是暴露有害物質易感受的族群，由於懷孕婦女暴露到環境中的有害物質，皆會影響到其下一代的健康，過去研究⁽³²⁾顯示母親於懷孕時期吸菸對新生兒健康有在各方面均有嚴重的影響，包

含減緩胎兒發育、增加流產的危險性，造成新生兒體重、身長、頭圍及胸圍的減少，而在 1985 年 Karakostov⁽⁵¹⁾ 的研究中指出懷孕婦女暴露到二手菸其新生兒之出生體重較懷孕婦女沒有暴露到二手菸減少 84 克且新生兒之死亡率也增加 33%⁽³³⁾。因此，必須讓人重視懷孕婦女暴露二手菸之危害，而本研究的研究對象便是針對懷孕婦女暴露到二手菸尿中之代謝物評估，並進一步了解其新生兒結果之影響。

第二節 1-OHP、2-NAP 及 8-OHdG 分析結果與 8-OHdG 及新生兒結果的探討

一般分析 1-OHP、2-NAP 及 Cotinine 多以 HPLC 或 GC 的分析方法，本研究則皆以 HPLC 的分析方法來分析尿液中之 1-OHP、2-NAP 及 Cotinine 濃度，目前 8-OHdG 常見的分析方法有 ELISA、HPLC-ECD 及 Isotope-dilution liquid chromatography with electrospray tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) 等方法，以 HPLC-ECD 分析 8-OHdG 濃度感度較差且前處理過程較複雜，而以 ELISA 的方法來分析較簡便快速但價格昂貴且有高估濃度之趨勢，若採用 LC/MS/MS 的方式來分析尿液中 8-OHdG 濃度特定度較高且感度較佳、較精確，但其樣本之前處理過程複雜。⁽⁶³⁾ 本研究則採 ELISA 的方法來分析尿液中 8-OHdG 濃度。

本研究結果顯示在 ETS 暴露組尿中 1-OHP、2-NAP、8-OHdG 及

Cotinine 的濃度均較非暴露組來的高，1-OHP 濃度約高出 $0.02 \mu\text{g/g cre.}$ 、2-NAP 濃度約高出 $0.03 \mu\text{g/g cre.}$ 、8-OHdG 濃度約高出 $1.4 \mu\text{g/g cre.}$ 、Cotinine 濃度約高出 2.0 mg/g cre. 。尤其是 Cotinine 的濃度更是顯著 ($P=0.046$)，即使在調整年齡、BMI、教育程度、喝咖啡習慣及基因多型性後，Cotinine 的濃度在 ETS 暴露組 (4.35 mg/g cre.) 也比非暴露組中 Cotinine 的濃度 (2.92 mg/g cre.) 高出 1.5 倍；顯示以 Cotinine 的濃度來代表暴露 ETS 的情況為較敏感的生物指標。Hara⁽⁴⁾ (1997) 的研究中發現在有汽機車之 PAHs 暴露的清道夫中，有抽菸者尿液中之 1-OHP 濃度 ($0.41 \mu\text{g/g cre.}$) 比沒有抽菸者來的高 ($0.29 \mu\text{g/g cre.}$)；在沒有 PAHs 之職業暴露的對照組中，有抽菸者尿液中之 1-OHP 濃度也比沒有抽菸者高出 $0.16 \mu\text{g/g cre.}$ ，另外，1999 年 Kim⁽¹⁴⁾ 在造船廠工人的研究發現有抽菸者尿中 2-NAP 的濃度 (7.03 ng/ml) 比非抽菸者來的高許多 (2.49 ng/ml)，Merlo⁽⁵⁾ 等人 (1998) 在交通警察暴露大氣中 PAHs 研究，得知無論是交通警察或是辦公室職員有抽菸習慣者之尿液中 1-OHP 濃度均較非抽菸者高，分別為 0.39 和 $0.20 \mu\text{g/g cre.}$ 及 0.35 和 $0.13 \mu\text{g/g cre.}$ ，顯示不論有、無職業上的暴露，有抽菸者尿液中 1-OHP 及 2-NAP 的濃度都均較沒有抽菸者來的高。綜合上述的研究得知，其研究對象皆以勞工團體為主，無法得知一般族群之暴露資料，尤其在懷孕婦女方面之資料更為缺乏，同時這些研究亦未針對一般族群 PAHs 暴露之最大來

源：二手菸所產生之 PAHs 做深入的探討。因此，本研究之結果可提供對二手菸所產生之 PAHs 暴露生物指標之參考。

在 2003 年 Tsai 及 Wu 的研究⁽³⁵⁾ 結果中顯示父親每抽一支菸會使其小孩尿中 1-OHP 的濃度增加約 9.6%，在本研究中也顯示懷孕婦女暴露二手菸者會有較高 1-OHP 的濃度，本研究中 1-OHP 的濃度 (0.091 $\mu\text{g/g cre.}$) 與 2002 莊氏⁽⁶⁾ 的研究中一般族群 1-OHP 的濃度 (0.20 $\mu\text{g/g cre.}$) 相比約低了 2.5 倍，若以 Hara⁽⁴⁾ 之結果與本研究來比較時，在無 PAHs 之職業暴露者且不抽菸的一般族群其尿中 1-OHP 濃度 (0.17 $\mu\text{g/g cre.}$) 仍比本研究結果值 (0.091 $\mu\text{g/g cre.}$) 高出近 2 倍之多，推測因為這個研究族群為懷孕婦女，其飲食較為單純，多以燉、煮類食物居多，且在住院待產期間對於燒烤性食物之攝食較少，且孕婦因本身懷孕因素而減少外出活動的機會，因而也會減少暴露 PAHs 的有害物質，本研究排除了飲食、環境及職業上 PAHs 暴露的干擾，只有單純二手菸中 PAHs 暴露所可能產生的 1-OHP 之濃度，所以才呈現出較低濃度的結果，且在 2002 年 Kang⁽²⁹⁾ 等人的研究結果也提及，約有 93-97% 的 Pyrene 的吸收是經由飲食而來，因此，在本研究之族群特性排除了飲食的干擾，所以在 ETS 暴露組與非暴露組中 1-OHP 的濃度差異並非十分顯著，但在 ETS 暴露組尿中 1-OHP 的濃度仍較非暴露組略高些，約多了 0.02 $\mu\text{g/g cre.}$ 。

此研究中之結果顯示出在 ETS 暴露組與非暴露組中新生兒之體

重、身長、頭圍及母親懷孕週數雖未達統計上的顯著性差異，但仍可看出在 ETS 暴露組新生兒在體重、身長及頭圍皆略低於非暴露組，在體重方面約減少 54 公克、身長約減少 0.3 公分，而頭圍約減少 0.1 公分，本研究結果和 Ogawa⁽¹⁾(1991) 的研究結果相似，在暴露到 ETS 組中，新生兒之體重較非 ETS 暴露組約減少 24 公克，而在 1990 年 Lazzaroni⁽⁶⁰⁾ 的研究中亦有相同之結果，在暴露到 ETS 組中，新生兒之體重較非 ETS 暴露組約減少 38 公克，不過兩者皆無統計上的顯著差異。

在過去的研究^(14, 30)中顯示在低濃度暴露環境時，2-NAP 比 1-OHP 更適用當作多環芳香碳氫化合物暴露的生物指標，其原因是香菸中含 Naphthalene 高出 Pyrene 約 100 倍的濃度，由於 Naphthalene 的高濃度使得 2-NAP 在濃度測定分析方法的敏感度低於 1-OHP，分析尿中 2-NAP 更易於被偵測且方便使用。另外 2-NAP 的濃度指標又具有暴露 PAHs 途徑的特異性，主要代表由吸入為主的劑量，飲食較不會成為 2-NAP 濃度的干擾因子。由於 2-NAP 易於偵測、濃度較高也易從不同暴露情況（ETS 暴露組及非 ETS 暴露組）、不同暴露濃度間（Cotinine 濃度低、中、高分組）看出其間之差異，在 ETS 暴露組中 2-NAP 濃度為 6.68 $\mu\text{g/g cre.}$ 比非 ETS 暴露組中 2-NAP 濃度 5.97 $\mu\text{g/g cre.}$ 高出 0.71 $\mu\text{g/g cre.}$ 。在 Cotinine 高濃度組中 2-NAP 濃度比 Cotinine 低濃度組中高出約 3.1 $\mu\text{g/g cre.}$ 且呈現邊緣統計上顯著性差異（ $P=0.091$ ）。

基因多型性會影響個人的代謝能力，在本研究中分析三種與 PAHs 代謝有關的基因型：CYP1A1 (w/w、w/s、s/s)、GSTT1 (null/present) 及 GSTM1 (null/present)，這三種基因型在本研究之研究對象中的分布為 CYP1A1 (46.2%、43.0%、10.8%)、GSTT1 (50.5%/49.5%) 及 GSTM1 (36.1%/63.9%) 與 2001 年李氏⁽⁶⁴⁾ 研究台中某醫學中心乳癌患者之基因型分布比率相近。

過去在 Merlo 等人⁽⁵⁾ (1998) 及 Nan 等人⁽²⁸⁾ (2001) 的研究結果均顯示抽菸行為及基因多型性會影響尿中 1-OHP 及 2-NAP 的濃度，其中由本研究結果中 1-OHP 及 2-NAP 的濃度在非 ETS 暴露組基因型為 CYP1A1 (s/s) 濃度皆高於非 ETS 暴露組基因型 CYP1A1 (w/w、w/s)；1-OHP 濃度在 ETS 暴露組且基因型為 GSTM1 null 者比 ETS 暴露組且基因型為 GSTM1 present 者明顯較高；2-NAP 的濃度在非 ETS 暴露組中，基因型為 GSTT1 present 較非 ETS 暴露組且基因型為 GSTT1 null 者來的高，此作用機轉在過去文獻^(15、28、30、36) 均顯示 CYP1A1 扮演 PAHs 代謝過程中 Phase I 的活化酵素將 PAHs 活化成 epoxides 或活性氧 (reactive oxygen) 的形式使其更容易與 DNA 形成鍵結物，GSTM1 及 GSTT1 扮演 PAHs 代謝過程中 Phase II 的解毒酵素，將 PAHs 代謝成較不具親電性或較具水溶性之代謝產物加速其代謝；CYP1A1 (s/s) 更能活化 PAHs 的代謝，而 GSTM1 null 對於 PAHs 的解毒能力較差；因此本研究結果得知，8-OHdG 濃度在 CYP1A1 基因型中，

ETS 暴露組濃度皆高於非 ETS 暴露組；CYP1A1 (s/s) 8-OHdG 濃度也較 CYP1A1 (w/s、w/w) 來的高出 6-7 $\mu\text{g/g cre.}$ ，而且無論是在 ETS 暴露組或非 ETS 暴露組中，8-OHdG 的濃度在基因多型性為 GSTM1 null 的濃度皆高於基因多型性為 GSTM1 present 的孕婦。因此，推測可能因孕婦基因多型性若為 GSTM1 null 時其解毒能力較差而造成 8-OHdG 的濃度較高。

另外，在本研究結果值得注意的現象是在孕婦尿中高濃度 8-OHdG 組中，新生兒的體重、身長及頭圍的值皆偏高，目前的研究仍無法確定 8-OHdG 所扮演的角色為修復的生物指標抑或 DNA 氧化性傷害的生物指標，若尿中 8-OHdG 濃度較高可能代表 DNA 受到氧化性傷害較大，也可能因 DNA 受到氧化性傷害後人體代謝修復能力較佳而使代謝在尿中 8-OHdG 濃度較高，本研究推測可能為母親本身具有較強的修復能力，所以在受到暴露後會產生較高的 8-OHdG 濃度，所以新生兒的體重、身長及頭圍的值有可能略高，不過沒有統計上差異，此原因未來需進一步的探討。

過去的研究結果對尿液中 PAHs 生物指標 1-OHP 及 2-NAP 的相關性探討，並無完整資料說明。2002 年莊氏⁽⁶⁾僅探討計程車司機尿中 1-OHP 與 8-OHdG 的關係，並無討論 2-NAP 這個生物指標，亦無考慮人體基因型所帶來的影響。而 Hong⁽²⁸⁾ (2001) 及 Lee⁽³⁰⁾ (2001) 的研究雖有針對 1-OHP、2-NAP 及基因多型性間的關係做深入了解，但沒有分析人體氧化性傷害的影響，在 2003 年 Kim⁽³⁸⁾ 的研究則有較完整的探討在不同基因多型性中對

1-OHP、2-NAP 及 8-OHdG 濃度間之相關性，但其所採用在 1-OHP 及 2-NAP 濃度測量的生物檢體為尿液，而 8-OHdG 濃度測量則採白血球作為檢體，由於此研究使用不同基質會使不同測量指標間之可比性降低，且此研究中暴露與否的分組依據是採用問卷方式，並無分析尿液中 Cotinine 濃度當作暴露分組之依據，容易產生受測者回憶上之偏差 (bias)，有鑑於此，本研究在分析二手菸暴露生物指標間的探討上較完整，亦採用同樣的生物檢體去測量孕婦尿中 1-OHP、2-NAP 及 8-OHdG 濃度，也將 Cotinine 濃度及人體基因多型性加入討論與分析，以補過去文獻討論的不足及研究設計之缺點。本研究的二手菸暴露分組之依據雖仍以問卷為主，但因本研究有分析尿中 Cotinine 濃度且在二手菸暴露組尿中 Cotinine 濃度高於非二手菸暴露組，因此可增加以問卷分組的可信度。雖然本研究的對象為孕婦族群較不易在其生產之新生兒結果中比較出差異性，不過本研究結果仍可以建立國人懷孕婦女的暴露二手菸及 PAHs 的背景資料之參考。

然而在本研究中的個案數只有 124 名懷孕婦女，對於此斷代式之研究設計上，樣本數仍略顯不足，且懷孕婦女為較特殊之族群，受測者會因為懷孕而更注重自身之健康與環境中之危害因而減少暴露，所以在比較生物指標濃度上較無明顯上之差異，此為本研究上推論之限制。即便如此，由於國內外針對懷孕婦女暴露二手菸中多環芳香碳氫化合物的

研究甚少。因此，此研究應可以提供懷孕婦女暴露二手菸中多環芳香碳
氫化合物的暴露資料，以作為未來政府機關在菸害防治上施政之依據及
相關研究的探討。

第六章 結論與建議

1. 暴露二手菸懷孕婦女其尿中代謝物 1-OHP、2-NAP、8-OHdG 及 Cotinine 濃度較無二手菸暴露的懷孕婦女來的高，1-OHP 濃度約高出 0.02 μ g/g cre.、2-NAP 濃度約高出 0.03 μ g/g cre.、8-OHdG 濃度約高出 1.4 μ g/g cre.、Cotinine 濃度約高出 2.0 mg/g cre.。
2. 由於 Naphthalene 在二手菸中含量較高，所以對於暴露低濃度 PAHs 環境的族群，以 2-naphthol 當作二手菸中 PAHs 暴露的生物指標較易偵測且感度亦較佳，且其濃度與尿中 8-OHdG 相關性 ($R=0.23$) 有統計上之相關性 ($P < 0.05$)。
3. 新生兒的體重、身長及頭圍在懷孕婦女二手菸暴露組比非暴露組中略少，體重約少 50 公克、身長約小 0.3 公分、頭圍約小 0.1 公分，但皆無統計上之顯著差異。
4. 本研究可以建立懷孕婦女二手菸暴露的背景資料及其新生兒結果，以作為未來政府機關推動菸害防治之依據及相關研究的探討。

參考文獻

1. Ogawa H, Tominaga S, Hori K, et al. Passive smoking by pregnant women and fetal growth. *Epid Commu Health* 1991 ; 45 : 164-8。
2. Anderson R, Theron AJ, Richards GA, et al. Passive smoking by human sensitizers circulating neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:570-4。
3. Samet JM, Marbury MC, Spingler JD. Respiratory effect of indoor air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 79 : 685-700。
4. Kunio H, Tomoyuki H, Yuko Y, et al. Urinary 1-hydroxypyrene levels of garbage collectors with low-level exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *The Sci of Total Environ* 1997 ; 199:159-164,。
5. Merlo F, Andreassen A, Weston A, et al. Urinary excretion of 1-hydroxypyrene as a marker for exposure to urban air levels of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 ; 7: 147-55。
6. 莊淳宇 洪瑞琦 張佑剛 宋鴻樟 計程車司機尿液中 1-羥基芘與氧化傷害之比對 *台灣衛誌* 2002 ; 21 : 181-188。

7. Tsou TC, Chen CL, Lin TY and Yang JL. Induction of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA by chromium() plus hydrogen peroxide and its prevention by scavengers. *Carcinogenesis* 1996; 17:103-108.
8. Torasson MH, Marlow C, Rinehart D, et al. DNA strand breaks, oxidative damage, and 1-OH pyrene in roofers with coal-tar pitch dust and/or asphalt fume exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:396-404.
9. Shimoda R, Nagashima M, Sakamoto M, et al. : Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in human livers with chronic hepatitis. *Cancer Research* 1994;54: 3171-3172.
10. Yin B, Whyatt RM, Perera FP, et al. Determination of 8-hydroxydeoxyguanosine by an immunoaffinity chromatography-momnoclonal antibody-based ELISA. *Free Radical Biol Med* 1995 ; 18:1023-1032..
11. 胡宗文：乳癌患者尿中 8-hydroxy-2 ' -deoxyguanosine 濃度之測定。台中：私立中國醫藥學院環境醫學研究所碩士論文，2001
12. Pilger A, Schaffer A, Rudiger HW, et al. Urinary

- 8-hydroxydeoxyguanosine and sister chromatid exchanges in patients with total hip replacements. *J Toxic Environ Health Part A*. 2002 ; 65:655-664.
13. 張淑芬：鉻電鍍工廠勞工尿液中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine 之研究。台中：私立中國醫藥學院環境醫學研究所碩士論文，1999。
14. Kim H, Kim YD, Lee H, et al. Assay of 2-naphthol in human urine by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B* 1999 ; 734 : 211-217。
15. Hong YC, Kim H, Im MW, et al. Maternal genetic effects on neonatal susceptibility to oxidative damage from environmental tobacco smoke. *Journal National Cancer Institute* 2001 ;93: 645-647。
16. 王彥文：室內空氣中相關粒狀污染物之分析。台中：私立中國醫藥學院環境醫學研究所碩士論文，2002。
17. Rickert WS, *Environmental tobacco smoke : properties, measurement techniques and applications*. WHO, 1999。
18. Jenkins RA, Guerin MR, and Tomkins BA : *The chemistry of environmental tobacco smoke : Composition and measurement* 2nd ed. Boca Raton : Lewis Publishers 2000。

19. Lara AG, Kariyawasam RRM, Joan MD. Semivolatile and particulate Polycyclic aromatic hydrocarbons in environmental tobacco smoke : cleanup, speciation, and emission factors. *Environ Sci Technol* 1995 ; 29 : 1607-1614。
20. 蕭欣杰：室內環境固相多環芳香烴特性之研究。台北：國立台灣大學公共衛生學院公共衛生研究所碩士論文，1997。
21. Tguchi T, Horike T, and Ogata M. Micro determination of urinary 1-pyrenol by high performance liquid chromatography. *Med Biol* 1993 ; 127 : 201-205 (in Japanese)。
22. Machacek DA, Jiang NS. Quantification of cotinine in plasma and saliva by Liquid Chromatography. *Clin Chem* 1986;32 : 979-982.
23. Jongeneelen F, Leeuwen FE, Oosterink S, et al. Ambient and biological monitoring of cokeoven workers : determinant of the internal dose of Polycyclic aromatic hydrocarbons. *Br J Ind Med* 1990 ; 47 : 454-461。
24. Jongeneelen F, Anzion RBM, Hendcrhon PT, et al. Biological monitoring of Polycyclic aromatic hydrocarbons metabolites in urine. *Scand J Work Environ Health* 1986 ; 12 : 137-143。
25. 鄭丁元：都市垃圾焚化爐操作員工有機物質暴露評估。台南：國立成

功大學環境醫學研究所碩士論文，1999。

26. Bucht JP, Gennart JP, Delavignette JP, et al. Evaluation of exposure to PAH in a coke production and graphite electrode manufacturing plant. *Br J Ind Med* 1992 ; 49 : 761-768.
27. Van R.J Smoking and dietary intake of Polycyclic aromatic hydrocarbons as sources of interindividual variability in the baseline excretion of 1-hydroxypyrene in urine. *Int Arch Occup Environ Health* 1994 ; 66 : 55-65.
28. Nan HM, Kim H, Lim HS, et al Effect of Occupation, lifestyle and genetic polymorphisms of CYP1A1,CYP2E1,GSTM1 and GSTT1 on urinary 1-hydroxypyrene and 2-naphthol concentrations. *Carcinogenesis* 2001 ; 22 : 787-793.
29. Kang JW. Cho SH, Kim H, et al. Correlation of urinary 1-hydroxypyrene and 2-naphthol with total suspended particulates in ambient air in Municipal Middle-School student in Korea. *Arch Environ Health* 2002 ; 57 : 377-382.
30. Lee CY, Lee JY, Kang JW, et al. Effect of genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 on the urinary levels of 1-hydroxypyrene and 2-naphthol in aircraft maintenance workers.

- Toxicology Letters 2001 ; 123 : 115-124。
31. Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. Mutat Res 1992 ; 275 : 331-342。
32. 論壇健康促進與疾病預防委員會第二期文獻回顧研析計畫，吸菸對幼兒及青少年肺功能發育與呼吸道疾病之影響：財團法人國家衛生研究院，2001。
33. Lieberman E, Torday J, Barbieri R, et al Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation. Obstetrics Gynecol 1992 ; 79 : 564-570。
34. Bearer C, Emerson RK, O'Riordan MA, et al. Maternal tobacco smoke exposure persistent pulmonary hypertension of the newborn. Environ Health Perspect 1997 ; 105 : 202-206。
35. Tsai HT, Wu MT, Hauser R, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and urinary 1-Hydroxypyrene levels in Preschool children. Kaohsiung J Med Sci 2003 ; 19 : 97-103。
36. Nerurkar PV, Okinaka L, Aoki C, et al. CYP1A1, GSTM1, and GSTP1 genetic polymorphisms and urinary 1-Hydroxypyrene excretion in non-occupationally exposed individuals. Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention 2000 ; 9 : 1119 – 1122。

37. Zhang J, and Ichiba M, Hara K, et al. Urinary 1-Hydroxypyrene in coke oven workers relative to exposure, alcohol consumption, and metabolic enzymes. *Occup Environ Med* 2001 ; 58 : 716-721。
38. Lu PL, Chen ML, Mao IF. Urinary 1-Hydroxypyrene level in workers exposed to coke oven emissions at various locations in a coke oven plant. *Arch Environ Health* 2002 ; 57 : 255-261。
39. Kim YD, and Lee CH, Nan HM, et al. Effects of genetic polymorphisms in metabolic relationships between 8-Hydroxydeoxyguanosine levels in human leukocytes and urinary 1-Hydroxypyrene and 2-naphthol concentrations. *Journal Occup Health* 2003 ; 45 : 160-167。
40. Scherer G, and Frank S, Riedel K, et al. Biomonitoring of exposure to Polycyclic aromatic hydrocarbons of nonoccupationally exposed persons. *Cancer Epidemiology Biomarker Prevention* 2000 ; 9 : 373-380。
41. Wu MT, Pan CH, Huang YL, et al. Urinary excretion 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and 1-Hydroxypyrene in coke-oven workers. *Environ Mol Mutagen* 2003 ; 42 : 98-105。
42. 潘文驥：？之？類衍生物誘發人類乳癌細胞 T-47D 核酸醛基損害之研

- 究。台中：國立中興大學環境醫學研究所碩士論文，2003。
43. Erholaa M, Toyokumi S, Okadk K, et al. Biomarker evidence of DNA oxidation in lung cancer patients association of urinary 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine excretion with radiotherapy, chemotherapy, and response to treatment. FEBS Letters 1997 ; 409 : 287-291。
44. Repace JL, and Jinot J. Air nicotine and saliva cotinine as indicator of workplace passive smoking exposure and risk. Risk Analysis 1998;18:71-83。
45. 賴志冠，蔡世滋，吸菸與健康，臨床醫學 33 : 4 , 民 83.04 , 242-248。
46. Pott P. Chirurgical observation (1775). National Cancer Inst Monogr 1963;10:7-13。
47. Bertrand JP. Mortality due to respiratory cancer in coke oven plant of the Lorraine coalmining industry. Brit J Ind Med 1987 ; 44:559-565。
48. NIOSH Manual of Analytical methods, 3ed. Vol. 1, N5023,1985。
49. Leng SG A pilot study on application of naphthalene and its metabolites in urine to biomonitoring of coke oven workers. Ind Health Occup Dis 2003 ;29:284-287。

50. Gilbert NL, and Viau C. Biological monitoring of environmental exposure to PAHs in the vicinity of a Soderberg aluminium reduction plant. Occupational Environmental Medicine 1997 ; 54 : 619-621
51. Karakostov P. Passive smoking among pregnant women and its effect on the weight and growth of the newborn infant. Akush Ginekol (Sofia) 1985 ; 24 : 28-31。
52. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer a study from Japan. British Medical Journal Clinical Research Ed 1981 ; 282 : 183-185。
53. Wu-William AH. Lung cancer among women in north-east China. British J Cancer 1990;62:982-987。
54. Nakachi K and Imai K. Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette dose. Cancer Res 1991 ; 51 : 5177-5180。
55. Cheng KC. 8-Hydroxydeoxyguanosine, an abundant form of oxidative DNA damage, cause G T and A C substitution. J Biol Chem 1992 ; 267 : 166-172。
56. 李麗紅：抽菸和二手煙暴露與子宮頸細胞病變相關性之研究。高雄：

私立高雄醫學大學碩士論文，2002。

57. Tsuboi H, Kouda K, Takeuchi H, et al. 8-Hydroxydeoxyguanosine in urine as an index of oxidative damage to DNA in the evaluation of atopic dermatitis. *British Journal Dermatology* 1998;138 : 1033-1035。
58. Liu CS, and Lii C. Autoantibody against oxidized low-density lipoprotein may be enhanced by cigarette smoking. *Chem-Bio Interact* 2000 ; 127 : 125-137。
59. Howard DJ, Ota RB, Briggs LA, et al. Environmental tobacco smoke in the workplace induces oxidative stress in employees including increased production 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 ; 7 : 141-146。
60. Lazzaroni F, Bonassi S, Manniello E, et al. Effect of passive smoking during pregnancy on selected perinatal parameters. *Int Epidemiol* 1990 ; 19 : 960-966。
61. Yerulshalmy JC. The relationship of parents' cigarette smoking to outcome of pregnancy-implications as to the problem of inferring causation from observed associations. *Am J Epidemiol* 1971 ; 93 : 443-456。

62. Josephson J. Polynuclear Aromatic Hydrocarbon. Environmental Science and Technology 1984 ; 18 : 93-95。
63. Hu CW, Wu MT, Chao MR, et al. Comparison of analyses of urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine by isotope-dilution liquid chromatography with electrospray tandem mass spectrometry and by enzyme-linked immunosorbent assay. Rapid Commun Mass Spectrom 2004 ; 18 : 505-510。
64. 李怡伽：乳癌與易感性多型性基因的相關性。台中：私立中國醫藥學院環境醫學研究所碩士論文，2001。

表一 三種尿液分析物之檢量線及偵測極限

	線性	範圍 (ppb)	R ²	偵測極限 (ppb)
1-OHP	y=121.78x+0.632	0.005-0.5	0.9999	0.002
2-NAP	y=94814x+2228.5	0.2-40	0.9999	0.04
cotinine	y =137.63x-43.241	0.547-164.35 ^a	0.9998	0.15 ^a

a : 單位 ppm

表二 三種尿液分析物之回收率 (n=3)

添加量	1-OHP	添加量	2-NAP	添加量	cotinine
0.5ng	92.8%	2.5ng	83.9%	8.26 μg	90.1%
2.5ng	97.8%	12.5ng	84.6%	116.4 μg	91.5%
10.0ng	95.3%	50ng	85.7%	-	-

表三 三種尿液分析物之再現性 (n=7)

	Between day		Within day	
	Retention time	peak area	Retention time	peak area
	CV%	CV%	CV%	CV%
1-OHP	0.70	8.10	0.10	1.60
2-NAP	0.51	4.89	0.07	1.96
cotinine	0.61	5.03	3.55	0.41

表四 ETS 暴露組及非 ETS 暴露組的人口統計學基本資料之比較

變項	非 ETS 暴 露組(N=67)	ETS 暴露組 (N=57)	總人數 (N=124)	P 值
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
年齡(years)	31.0±3.64	29.9±5.24	30.5±4.47	0.127
BMI (kg/m ²)	21.1±2.61	20.9±2.90	21.0±2.73	0.728
懷孕週數	38.7±1.25	38.9±1.23	38.8±1.24	0.342
	n (%)	n (%)	n (%)	
職業				0.065
家庭主婦	13 (19.7)	19 (34.5)	32 (26.4)	
職業婦女	53 (80.3)	36 (65.5)	89 (73.6)	
教育程度				< 0.001
高中以下	9 (13.4)	30 (52.6)	39 (31.5)	
專科	30 (44.8)	17 (29.8)	47 (37.9)	
大學以上	28 (41.8)	10 (17.5)	38 (30.6)	
配偶教育程度				0.001
高中以下	13 (19.4)	24 (42.1)	37 (29.8)	
專科	21 (31.3)	23 (40.4)	44 (35.5)	
大學以上	33 (49.3)	10 (17.5)	43 (34.7)	
家中是否有燒香				0.494
無	28 (43.8)	28 (50.0)	56 (46.7)	
有	36 (56.3)	28 (50.0)	64 (53.3)	
全家月收入 (元/萬)				0.207
< 4	7 (10.8)	8 (15.7)	8 (16.7)	
4-6	19 (29.2)	19 (37.3)	16 (33.3)	
6-10	25 (38.5)	20 (39.2)	14 (29.2)	
> 10	14 (21.5)	4 (7.8)	4 (8.3)	
胎次				0.902
第一胎	34 (51.5)	30 (52.6)	64 (52.0)	
二胎以上	32 (48.5)	27 (47.7)	59 (48.0)	
是否生過低體重兒				0.379 ^a
無	28 (87.5)	23 (95.8)	51 (91.1)	
有	4 (12.5)	1 (4.2)	5 (8.9)	
職場內是否有同事吸菸				0.388
無	30 (50)	20 (41.7)	50 (46.3)	
有	30 (50)	28 (58.3)	58 (53.7)	

a : Fisher's 精確檢定

表四 ETS 暴露組及非 ETS 暴露組的人口統計學基本資料之比較(續)

變項	非 ETS 暴	ETS 暴露組	總人數	P 值
	露組(N=67)	(N=57)	(N=124)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
喝酒習慣				0.093 ^a
無	65 (98.5)	51 (91.1)	116 (95.1)	
有	1 (1.5)	5 (8.9)	6 (4.9)	
喝咖啡習慣				0.041
無	30 (44.8)	36 (63.2)	66 (53.2)	
有	37 (55.2)	21 (36.8)	58 (46.8)	
嚼檳榔				1.000 ^a
無	65 (98.5)	57 (100.0)	122 (99.2)	
有	1 (1.5)	0 (0)	1 (0.8)	
目前有無服用中藥				0.493
無	54 (81.8)	43 (76.8)	97 (79.5)	
有	12 (18.2)	13 (23.2)	25 (20.5)	
暴露職場中有害物質				1.000 ^a
無	54 (93.7)	51 (94.4)	110 (94)	
有	9 (6.3)	3 (5.6)	7 (6)	
自覺健康狀態				0.873
不好	2 (3.0)	1 (1.8)	3 (2.4)	
尚可	59 (88.1)	50 (87.7)	109 (87.9)	
好	6 (9.0)	6 (10.5)	12 (9.7)	
生產方式				0.765
自然產	27 (42.4)	24 (42.1)	51 (42.1)	
產鉗	0 (0)	1 (1.8)	1 (0.8)	
真空吸出	12 (18.8)	10 (17.5)	22 (18.2)	
剖腹產	25 (39.1)	22 (38.6)	47 (38.8)	
新生兒性別				0.353
男	31 (47.7)	22 (39.3)	53 (43.8)	
女	34 (52.3)	34 (60.7)	68 (56.2)	

a : Fisher's 精確檢定

表五 暴露 ETS 尿中 1-hydroxypyrene、2-naphthol、8-Hydroxy-2-deoxyguanosine 及 Cotinine 之比較

	非 ETS 暴露 組 (N=67)	ETS 暴露組 (N=57)	總人數 (N=124)	P 值
1-OHP (ng/ml)	0.046 ± 0.050	0.050 ± 0.080	0.048 ± 0.065	0.709
1-OHP (μg/g cre.)	0.083 ± 0.139	0.100 ± 0.154	0.091 ± 0.146	0.535
2-NAP (ng/ml)	3.72 ± 3.64	3.29 ± 2.72	3.52 ± 3.25	0.474
2-NAP (μg/g cre.)	6.40 ± 6.83	6.43 ± 4.86	6.42 ± 5.99	0.983
8-OHdG (ng/ml)	10.74 ± 6.46	10.06 ± 7.48	10.43 ± 6.93	0.590
8-OHdG (μg/g cre.)	17.34 ± 7.54	18.74 ± 11.77	17.99 ± 9.75	0.442
Cotinine (μg/ml)	1.79 ± 2.08	2.73 ± 3.46	2.22 ± 2.83	0.062
Cotinine (mg/g cre.)	3.25 ± 4.13	5.24 ± 6.76	4.16 ± 5.56	0.046

Mean ± SD

表六 ETS 暴露組及非暴露組之基因多型性比較

	非 ETS 暴露 組 n(%)	ETS 暴露組 n(%)	總人數 n(%)	P 值
CYP1A1				0.366
w/w	22 (46.8)	21 (45.7)	43 (46.2)	
w/s	18 (38.3)	22 (47.8)	40 (43.0)	
s/s	7 (14.9)	3 (6.5)	10 (10.8)	
GSTT1				0.265
null	28 (56.0)	21 (44.7)	49 (50.5)	
present	22 (44.0)	26 (55.3)	48 (49.5)	
GSTM1				0.986
null	18 (36.0)	17 (36.2)	35 (36.1)	
present	32 (64.0)	30 (63.8)	62 (63.9)	

表七 ETS 暴露組及非暴露組中新生兒結果之比較

	非 ETS 暴露 組 (n=67)	ETS 暴露組 (n=57)	總人數 (N=124)	P 值
體重 (gm)	3189 ±222.8	3135 ±479.9	3164 ±449.3	0.505
身長 (cm)	51.0 ±2.29	50.7 ±2.55	50.9 ±2.41	0.392
頭圍 (cm)	33.4 ±2.59	33.3 ±1.55	33.4 ±2.16	0.684
胸圍 (cm)	32.5 ±1.65	32.6 ±1.76	32.5 ±1.69	0.880

表八 尿液中 1-hydroxypyrene、2-naphthol、8-Hydroxy- 2-deoxyguanosine 及 Cotinine 的相關矩陣

	1-OHP	2-naphthol	8-OHdG	Cotinine
1-OHP	1.00			
2-naphthol	0.14	1.00		
8-OHdG	0.10	0.23*	1.00	
Cotinine	0.09	0.12	-0.08	1.00

* P<0.05

表九 在不同基因型尿中 1-hydroxypyrene、2-naphthol、8-Hydroxy-2-deoxyguanosine 及 Cotinine 之比較

	1-OHP ($\mu\text{g/g cre.}$)	2-naphthol ($\mu\text{g/g cre.}$)	8-OHdG ($\mu\text{g/g cre.}$)	Cotinine (mg/g cre.)
CYP1A1				
w/w	0.084 \pm 0.112	6.34 \pm 6.21	17.03 \pm 9.52	3.68 \pm 5.63
w/s	0.051 \pm 0.028	5.49 \pm 4.20	18.02 \pm 10.71	4.30 \pm 6.08
s/s	0.154 \pm 0.295	9.41 \pm 9.44	24.33 \pm 14.17	2.79 \pm 2.81
P 值	0.056	0.173	0.150	0.721
GSTT1				
null	0.076 \pm 0.136	5.73 \pm 4.66	18.15 \pm 11.80	4.11 \pm 6.16
present	0.073 \pm 0.108	6.99 \pm 6.80	18.03 \pm 9.43	3.76 \pm 5.22
P 值	0.811	0.292	0.959	0.764
GSTM1				
null	0.097 \pm 0.171	5.76 \pm 5.38	18.61 \pm 11.81	4.49 \pm 5.36
present	0.064 \pm 0.083	6.69 \pm 6.07	17.80 \pm 10.00	3.63 \pm 5.88
P 值	0.210	0.455	0.721	0.479

Mean \pm SD

表十 尿液中不同濃度 1-OHP 對 8-OHdG、新生兒結果及懷孕週數之比較

	低濃度	中濃度	高濃度	P 值
8-OHdG ($\mu\text{g/g cre.}$)	16.84 \pm 9.59	17.31 \pm 7.53	19.81 \pm 11.68	0.337
體重 (gm)	3173 \pm 527.6	3121 \pm 378.2	3195 \pm 442.0	0.750
身長 (cm)	51.0 \pm 2.65	50.7 \pm 1.90	50.4 \pm 2.66	0.839
頭圍 (cm)	33.3 \pm 1.80	33.3 \pm 1.40	33.5 \pm 2.96	0.882
胸圍 (cm)	32.7 \pm 1.82	32.3 \pm 1.35	32.7 \pm 1.88	0.592
懷孕週數 (週)	38.8 \pm 1.23	38.7 \pm 1.34	38.7 \pm 1.17	0.862

Mean \pm SD

低濃度： < 0.040 $\mu\text{g/g cre.}$

中濃度： < 0.040-0.073 $\mu\text{g/g cre.}$

高濃度： > 0.073 $\mu\text{g/g cre.}$

表十一 尿液中不同濃度 2-NAP 對 8-OHdG 新生兒結果及懷孕週數之比較

	低濃度	中濃度	高濃度	P 值
8-OHdG($\mu\text{g/gcre.}$)	15.09 \pm 7.39	17.13 \pm 7.00	21.87 \pm 12.89	0.005
體重 (gm)	3146 \pm 402.9	3122 \pm 434.9	3210 \pm 509.1	0.662
身長 (cm)	50.6 \pm 2.39	50.7 \pm 2.27	51.2 \pm 2.52	0.556
頭圍 (cm)	33.7 \pm 3.04	33.3 \pm 1.49	33.1 \pm 1.66	0.461
胸圍 (cm)	32.6 \pm 1.69	32.7 \pm 1.65	32.3 \pm 1.75	0.522
懷孕週數 (週)	38.6 \pm 1.17	38.8 \pm 1.34	38.9 \pm 1.21	0.441

Mean \pm SD

低濃度： < 3.34 $\mu\text{g/g cre.}$

中濃度： < 3.34-7.12 $\mu\text{g/g cre.}$

高濃度： > 7.12 $\mu\text{g/g cre.}$

表十二 在不同濃度 Cotinine 中 1-OHP、2-NAP、8-OHdG、新生兒結果及懷孕週數之比較

	低濃度	中濃度	高濃度	P 值
1-OHP($\mu\text{g/gcre.}$)	0.086 \pm 0.170	0.092 \pm 0.158	0.094 \pm 0.087	0.977
2-NAP($\mu\text{g/gcre.}$)	5.31 \pm 3.71	5.96 \pm 4.82	8.39 \pm 8.91	0.091
8-OHdG($\mu\text{g/gcre.}$)	20.13 \pm 9.98	16.57 \pm 9.20	18.70 \pm 10.47	0.690
體重 (gm)	3118 \pm 413.7	3199 \pm 449.0	3139 \pm 491.1	0.953
身長 (cm)	51.1 \pm 2.86	51.0 \pm 2.17	50.7 \pm 2.37	0.218
頭圍 (cm)	33.0 \pm 1.55	33.3 \pm 1.61	33.8 \pm 3.31	0.627
胸圍 (cm)	32.3 \pm 1.75	32.7 \pm 1.58	32.5 \pm 1.86	0.882
懷孕週數 (週)	38.8 \pm 1.25	38.8 \pm 1.29	38.3 \pm 1.17	0.965

Mean \pm SD

低濃度： < 0.50mg/g cre.

中濃度： 0.50-5.77 mg/g cre.

高濃度： > 5.77 mg/g cre.

表十三 職場或家庭中暴露二手菸對尿液中 1-OHP、2-NAP、8-OHdG 及 Cotinine 的影響

職 家	1-OHP	2-NAP	8-OHdG	Cotinine
場 庭	($\mu\text{g/g cre.}$)	($\mu\text{g/g cre.}$)	($\mu\text{g/g cre.}$)	(mg/gcre.)
無 無 (N=30)	0.086 \pm 0.174	6.05 \pm 7.76	16.48 \pm 7.13	3.18 \pm 4.15
無 有 (N=20)	0.061 \pm 0.050	6.99 \pm 5.72	22.67 \pm 13.55	3.74 \pm 3.18
有 無 (N=29)	0.081 \pm 0.117	6.04 \pm 4.27	16.71 \pm 7.48	3.18 \pm 4.11
有 有 (N=29)	0.086 \pm 0.098	6.31 \pm 6.79	16.46 \pm 9.49	6.57 \pm 8.73
P 值	0.889	0.953	0.079	0.072

Mean \pm SD

表十四 職場或家庭中暴露二手菸對新生兒結果及懷孕週數的影響

職 家	無 無	無 有	有 無	有 有	P 值
場 庭	(N=30)	(N=20)	(N=29)	(N=29)	
體重 (gm)	3067 ±111.9	3255 ±131.9	3284 ±121.2	2981 ±199.2	0.036
身長 (cm)	50.1 ±2.32	51.0 ±2.37	51.6 ±1.97	50.1 ±2.66	0.063
頭圍 (cm)	33.2 ±3.67	33.4 ±1.68	33.7 ±1.29	33.0 ±1.37	0.698
胸圍 (cm)	32.0 ±1.59	32.8 ±1.79	32.1 ±1.53	32.2 ±1.63	0.059
懷孕週數 (週)	38.5 ±1.32	39.0 ±1.25	39.0 ±1.21	38.7 ±1.28	0.443

Mean ± SD

表十五 孕婦在不同基因型及暴露 ETS 對 1-hydroxypyrene, 2-naphthol, 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine 及 Cotinine 之比較

	1-OHP		P ^A	2-naphthol		P ^A
	非 ETS 暴露者(μg/g cre.)	ETS 暴露者(μg/g cre.)		非 ETS 暴露者(μg/g cre.)	ETS 暴露者(μg/g cre.)	
CYP1A1			0.147 ^A			0.973 ^A
w/w	0.083 ± 0.133	0.086 ± 0.089		6.10 ± 6.24	6.61 ± 6.33	
w/s	0.058 ± 0.030	0.045 ± 0.026		4.37 ± 3.20	6.40 ± 4.74	
s/s	0.195 ± 0.352	0.059 ± 0.018		10.13 ± 11.46	7.74 ± 1.30	
P ^B	0.209 ^B		0.324 ^C	0.282 ^B		0.593 ^C
GSTT1			0.354 ^A			0.817 ^A
null	0.096 ± 0.178	0.057 ± 0.03		5.08 ± 3.98	6.60 ± 5.42	
present	0.078 ± 0.133	0.069 ± 0.083		7.50 ± 3.35	6.54 ± 5.22	
P ^B	0.909 ^B		0.550 ^C	0.303 ^B		0.303 ^C
GSTM1			0.301 ^A			0.796 ^A
null	0.115 ± 0.220	0.078 ± 0.101		5.79 ± 4.95	5.72 ± 5.95	
present	0.072 ± 0.112	0.056 ± 0.029		6.35 ± 7.06	7.06 ± 4.84	
P ^B	0.216 ^B		0.681 ^C	0.450 ^B		0.754 ^C

A : ETS 暴露組與非暴露組對 10HP、2-NAP、Cotinine 及 8-OHdG 濃度比較的 P 值

B : 基因多型性對 10HP、2-NAP、Cotinine 及 8-OHdG 濃度比較的 P 值

C : ETS 暴露與各基因型交互作用項之 P 值

表十五 孕婦在不同基因型及暴露 ETS 對 1-hydroxypyrene, 2-naphthol, 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine 及 Cotinine 之比較 (續)

	8-OHdG			Cotinine		
	非 ETS 暴露者 (µg/g cre.)	ETS 暴露者 (µg/g cre.)	P ^A	非 ETS 暴露者 (mg/g cre.)	ETS 暴露者 (mg/g cre.)	P ^A
CYP1A1			0.053 ^A			0.252 ^A
w/w	15.69 ± 7.72	18.44 ± 1.12		2.67 ± 2.95	4.74 ± 7.42	
w/s	16.45 ± 9.30	19.31 ± 1.80		3.37 ± 4.29	5.06 ± 7.24	
s/s	20.93 ± 8.42	32.26 ± 3.59		2.32 ± 2.71	3.87 ± 3.29	
P ^B	0.059 ^B		0.538 ^C	0.677 ^B	0.842	0.985 ^C
GSTT1			0.254 ^A			0.147 ^A
null	16.82 ± 9.70	19.92 ± 4.18		3.09 ± 4.71	5.47 ± 7.59	
present	16.99 ± 6.23	18.92 ± 1.52		3.20 ± 3.13	4.24 ± 6.52	
P ^B	0.851 ^B		0.789 ^C	0.630 ^B		0.568 ^C
GSTM1			0.300 ^A			0.347 ^A
null	17.67 ± 0.1	19.60 ± 3.56		4.85 ± 5.99	4.10 ± 4.76	
present	16.45 ± 7.12	19.23 ± 2.33		2.18 ± 1.898	5.18 ± 8.01	
P ^B	0.728 ^B		0.851 ^C	0.505 ^B		0.119 ^C

A : ETS 暴露組與非暴露組對 1-OHP、2-NAP、Cotinine 及 8-OHdG 濃度比較的 P 值

B : 基因多型性對 1-OHP、2-NAP、Cotinine 及 8-OHdG 濃度比較的 P 值

C : ETS 暴露與各基因型交互作用項之 P 值

表十六 依不同尿液 1-hydroxypyrene、2-naphthol 及 Cotinine 的濃度在不同基因型中對 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine 濃度之比較

	CYP1A1			P 值 ^A	GSTT1		P 值 ^A	GSTM1		P 值 ^A
	w/w	w/s	s/s		null	present		null	present	
1-OHP				0.017 ^A			0.155 ^A			0.165 ^A
低濃度	14.24±10.40	18.68±11.14	15.80±9.12		18.39±12.55	15.03±8.95		15.48±12.78	17.20±9.80	
中濃度	18.09±9.03	15.15±5.77	17.17±6.10		15.93±8.43	17.74±6.56		17.85±5.98	16.38±8.15	
高濃度	17.86±9.70	20.64±14.56	35.75±15.72		20.42±14.26	22.37±12.13		18.61±11.81	17.80±10.00	
P 值 ^B	0.286 ^B			0.116 ^C	0.95 ^B		0.527 ^C	0.902 ^B		0.824 ^C
2-NAP				0.013 ^A			0.011 ^A			0.013 ^A
低濃度	16.26±7.80	13.15±7.41	16.20±9.69		13.13±6.74	16.61±8.19		15.30±8.32	14.75±8.37	
中濃度	16.27±7.45	18.75±8.89	14.42±2.80		19.39±8.69	13.45±6.72		16.02±5.52	17.68±9.67	
高濃度	18.58±13.05	23.31±13.69	30.34±15.24		22.24±15.53	22.16±10.87		24.42±16.45	20.98±12.03	
P 值 ^B	0.676 ^B			0.332 ^C	0.695 ^B		0.244 ^C	0.732 ^B		0.663 ^C
Cotinine				0.387 ^A			0.416 ^A			0.510 ^A
低濃度	20.25±11.46	18.58±10.72	21.42±10.78		18.60±10.76	21.32±10.95		15.57±9.68	21.94±10.83	
中濃度	15.73±9.06	17.64±11.49	21.35±6.40		16.51±10.25	16.94±9.93		16.21±10.13	16.99±10.06	
高濃度	15.39±6.68	18.43±9.94	36.11±31.46		21.32±16.09	16.94±4.94		25.12±14.32	13.88±6.35	
P 值 ^B	0.072 ^B			0.431 ^C	0.861 ^B		0.527 ^C	0.565 ^B		0.020 ^C

Mean ± SD

A：10HP、2-NAP 及 Cotinine 個別濃度對 8-OHdG 的 P 值

B：基因多型性對 8-OHdG 的 P 值

C：交互作用項之 P 值

表十七 影響尿液中 1-hydroxypyrene、2-naphthol 及 Cotinine 濃度的一般線性模式 (GLM) 分析

	1-hydroxypyrene		2-naphthol		Cotinine	
	Mean ± SD	P 值	Mean ± SD	P 值	Mean ± SD	P 值
ETS 暴露		0.24		0.65		0.21
無 (N=67)	0.083 ± 0.141		5.97 ± 6.56		2.92 ± 3.47	
有 (N=57)	0.095 ± 0.158		6.68 ± 5.45		4.35 ± 5.91	

調整變項：年齡、BMI、教育程度、喝咖啡習慣、基因多型性

表十八 影響尿液中 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine 的一般線性模式(GLM) 分析

8-Hydroxy-2-deoxyguanosine		
	Mean ± SD	P
1-hydroxypyrene		0.276
低濃度	17.09 ± 0.89	
中濃度	16.89 ± 7.60	
高濃度	21.10 ± 3.45	
2-naphthol		0.037
低濃度	15.00 ± 7.75	
中濃度	17.81 ± 8.05	
高濃度	22.08 ± 3.91	
Cotinine		0.462
低濃度	19.90 ± 0.71	
中濃度	16.77 ± 9.82	
高濃度	19.27 ± 2.60	

調整變項：年齡、BMI、教育程度、喝咖啡習慣、基因多型性

註：1-hydroxypyrene 濃度分組依據表十，2-naphthol 濃度分組依據表十一，Cotinine 濃度分組依據表十二

表十九 影響新生兒結果與懷孕週數的一般線性模式 (GLM) 分析

	體重		身長		頭圍		胸圍		懷孕週數	
	Mean±SD	P 值	Mean SD	P 值	Mean±SD	P 值	Mean±SD	P 值	Mean±SD	P 值
1-OHP		0.724		0.623		0.925		0.314		0.442
低	3277±489		51.4±2.80		33.6±1.80		32.9±1.85		39.0±1.18	
中	3166±373		50.8±1.53		33.4±1.29		32.4±1.34		38.7±1.42	
高	3217±433		51.8±2.90		33.6±3.62		32.7±1.73		38.8±1.07	
2-NAP		0.527		0.434		0.452		0.520		0.165
低	3196±386		50.8±2.36		33.9±1.49		32.7±1.60		38.5±1.13	
中	3136±316		50.5±2.06		33.5±1.53		32.9±1.48		38.9±1.34	
高	3271±525		51.4±2.60		33.1±1.66		32.4±1.79		39.1±1.27	
8-OHdG		0.177		0.043		0.019		0.190		0.381
低	3246±423		50.7±2.46		33.4±1.42		33.9±1.63		38.7±1.20	
中	3057±425		50.3±2.63		32.7±3.93		32.1±1.87		39.0±1.23	
高	3299±413		51.8±1.96		33.6±1.39		32.8±1.34		38.9±1.33	
Cotinine		0.575		0.663		0.736		0.532		0.133
低	3147±435		51.3±2.75		33.3±1.53		33.3±1.86		38.8±1.33	
中	3248±416		50.9±2.19		33.5±1.54		33.8±1.57		38.7±1.29	
高	3220±447		50.6±2.43		34.0±4.11		33.8±1.43		39.3±0.95	

調整變項：年齡、BMI、教育程度、喝咖啡習慣、基因多型性

