

中國醫藥大學

碩士論文

編號：IEH-1717

抗氧化基因多型性和蛋白質羰基濃度標記
與冠狀動脈心臟病之關係

Polymorphisms of antioxidant genes and
biomarker of protein carbonyl associated
with coronary heart disease

所 別：環境醫學研究所

指導教授：吳芳鳶 教授

葉志清 助理教授

學 生：賴慶興 Ching-Yu Lai

學 號：9465017

中華民國 九十六 年 六 月

誌謝

回首兩年的研究所生活，真的是歡笑也有汗水。在研究的過程中，讓我深深體會到完成任何研究都需要辛苦的付出，也需要許多人的合作與幫忙，在此感謝所有幫助過我，使我可以順利完成這篇論文的每一個人。

首先誠摯的感謝指導教授吳芳鵞博士與葉志清博士，讓我知道學習與做事時應有的積極態度，兩位老師對學問的嚴謹與認真更是我輩學習的典範。吳老師引領我進入預防醫學的領域，引發我產生興趣以及學習動機。葉老師悉心的教導使我得以一窺分子流行病學的深奧，不時的討論並指點我正確的方向，使我在這些年中獲益匪淺。雖然不時督促自己要努力認真，但偶有犯錯時也感謝老師的包容與教誨。另外也要感謝口試委員宋鴻樟院長、楊俊毓教授、謝玲玲教授在論文審查時給予的寶貴意見，使這份論文更加充實完整。

大學時代就同班到現在的同學姿明、孟宏、泰進、子仲、永政、建安、敏慧、佳琪和晉維，謝謝你們這六年來一路的陪伴，也感謝羽伶的打氣與體諒，給予了我精神上的支持。感謝實驗室的學弟易承與振霽，因為有你們的幫忙，這篇論文才得以順利完成。學妹硯青、筱真、中棻、帝堯、明蓁、宛儀、祥昱、菟屏、昱梅、彥熹和舒涵，因為有你們的加入，辦公室變得更有朝氣與歡樂。倫愷、祖恩、紫渝、家玉、啟宏、志偉與翊軒，謝謝你們在我情緒低落時，適時的給予我鼓勵。還要感謝在求學過程中，伴隨我成長的所有師長及同學，因為有你們的勉勵，讓我有勇氣一步步向前邁進。

最後要深深感謝我親愛的父母及妹妹，感謝你們的支持與鼓勵，因為有你們的辛苦付出，並且不時給予我關懷，讓我在求學過程無後顧之憂，能夠順利完成這份論文，家人是我最大的動力。在此懷抱著感恩的心情，將此論文獻給我所摯愛的人們。

慶興 2007.07.16

于中國醫藥大學 環境醫學研究所

目錄

誌謝	i
目錄	ii
表目錄	iv
摘要	v
Abstract	vii
第一章 前言	1
第二章 文獻探討	3
第一節 冠狀動脈心臟病的流行病學特徵	3
第二節 冠狀動脈心臟病的危險因子	4
第三節 氧化壓力與冠狀動脈心臟病	7
第四節 抗氧化 MnSOD、CAT 與 GPx1 基因	8
第五節 氧化壓力生物指標--蛋白質羰基濃度(Protein Carbonyls)	11
第三章 材料與方法	13
第一節 研究對象收集	13
第二節 基本資料及危險因子暴露收集	13
第三節 基因型檢定	14
第四節 血漿蛋白質羰基濃度分析(carbonyl assay)	19

第五節 統計分析	22
第四章 結果	24
第一節 冠狀動脈心臟病研究對象之描述性統計分析	24
第二節 氧化壓力基因多形性與冠狀動脈心臟病之相關性	29
第三節 氧化壓力基因型和環境因子與冠狀動脈心臟病之相關性	32
第四節 蛋白質羰基濃度與冠狀動脈心臟病之相關性	33
第五章 討論	36
第六章 結論	43
參考文獻	44



表目錄

表一 冠狀動脈心臟病研究對象之人口基本變項分布	49
表二 冠狀動脈心臟病研究對象之生活習慣分布	50
表三 冠狀動脈心臟病研究對象之各項生化指標	51
表四 冠狀動脈心臟病研究對象之健康情形分佈	52
表五 依冠狀動脈阻塞程度分組比較人口基本變項和生化指標	53
表六 冠狀動脈心臟病研究對象依生活習慣相關之勝算比	54
表七 冠狀動脈心臟病研究對象和共病狀況之勝算比	55
表八 冠狀動脈心臟病研究對象依生化指標分組之勝算比	56
表九 冠狀動脈心臟病危險因子之多變項邏輯斯迴歸分析	57
表十 冠狀動脈心臟病研究對象之氧化壓力基因型分佈情形	58
表十一 冠狀動脈心臟病研究對象依氧化壓力基因型分組之勝算比	59
表十二 冠狀動脈阻塞程度與氧化壓力基因型之相關性	60
表十三 氧化壓力基因多形性與冠狀動脈心臟病之相關性依年齡分組	61
表十四 氧化壓力基因多形性與冠狀動脈心臟病之相關性依性別分組	61
表十五 氧化壓力基因型交互作用與冠狀動脈心臟病之勝算比	62
表十六 氧化壓力基因型(MNSOD、CAT、GPX1)變異數與冠狀動脈心臟病之勝算比	63
表十七 依年齡分組探討氧化壓力基因型(MNSOD、CAT、GPX1)變異數與冠狀動脈心臟病之勝算比	63
表十八 依性別分組探討氧化壓力基因型(MNSOD、CAT、GPX1)變異數與冠狀動脈心臟病之勝算比	63
表十九 抽菸和氧化壓力基因型與冠狀動脈心臟病之勝算比	64
表二十 飲酒和氧化壓力基因型與冠狀動脈心臟病之勝算比	65
表二十一 冠狀動脈心臟病研究對象之羰基濃度分布--依疾病及人口基本變項分組	66
表二十二 羰基濃度與冠狀動脈心臟病之勝算比	68
表二十三 冠狀動脈阻塞程度與羰基濃度之相關性	68
表二十四 冠狀動脈心臟病研究對象之羰基濃度分布--依疾病及基因型分組	69
表二十五 氧化壓力基因型和羰基濃度與冠狀動脈心臟病之勝算比	70

摘要

心臟血管疾病為台灣地區常見慢性病之一，2005 年所公佈的台灣十大死因顯示，心臟疾病排名第三位，而冠狀動脈心臟病則是心血管疾病重要的病因。流行病學研究顯示，許多遺傳和環境因子包括年齡、性別、抽菸、飲食習慣、高血壓、糖尿病和家族史都與冠狀動脈心臟病有關，而氧化壓力對於冠心病發生的病原上亦扮演重要角色，但證據有限。抗氧化壓力基因多形性可能修飾氧化壓力對冠心病的影響，而影響個人對動脈粥樣硬化或心血管疾病的易感性。本研究要探討抗氧化壓力之基因多形性 (MnSOD、CAT、GPx1) 和氧化壓力生物標記之蛋白質羰基濃度與冠狀動脈心臟病之相關性。

研究對象選自基隆長庚醫院接受心導管門診檢查之民眾，病例組為經由醫師詳細診斷，發現具有一條以上冠狀動脈阻塞超過 50% 者。對照組需為非癌症之病人，且並未發現有冠狀動脈阻塞的現象。最終病例組有 663 位，對照組有 413 位，合計 1076 名研究個案進入統計分析。並使用自填式問卷，其內容包含基本人口學資料、生活習慣、人格特質與家族病史。抽取血液以進行 MnSOD Val-9Ala、CAT C-262T 和 GPx1 Pro198Leu 之基因多形性分析，進一步利用 ELISA 之方法分析血漿蛋白質羰基濃度。

研究結果顯示，吸菸習慣與飲酒習慣對於冠狀動脈心臟病的發生有顯著相關性，有吸菸者罹患冠心病之相對風險為未吸菸者之 3.06 倍 (95% CI = 2.04-4.59)，有飲酒者的相對風險較未飲酒者降低 48% (OR = 0.52, 95% CI = 0.35-0.77)，皆具統計學上顯著差異 ($p < 0.05$)。MnSOD 帶有 Ala 對偶基因者相較於帶有 Val/Val 者，有 1.8 倍之風險的到冠狀動脈心臟病 (OR = 1.81, 95% CI = 1.05-3.10)，而 CAT 與 GPx1 基因多形性與

冠心病發生之相關性，並無發現顯著差異。但在將性別、年齡分組後發現，男性和年輕族群帶有 MnSOD、CAT 變異型對偶基因，有較高的風險罹患冠心病，尤其是男性個案 MnSOD 基因為 Ala 對偶基因者風險較 Val/Val 為最高 (OR = 2.43, 95% CI = 1.16-5.11)。觀察三個基因的共同作用，與三個基因皆為常見之基因型相較，有一基因變異型和二個者，風險分別為 1.63 倍(95% CI = 1.03-2.58)和 2.40 倍(95% CI = 0.73-7.88)。蛋白質羰基平均濃度，在病例與對照兩組之間並無顯著差異。

綜合言之，吸菸、飲酒、年齡、性別、糖尿病、家族史與血脂異常與冠狀動脈心臟病之發生有相關性。MnSOD 基因多型性與發生冠心病有關。蛋白質羰基濃度並未與冠心病有相關。

關鍵字：冠狀動脈心臟病、MnSOD、CAT、GPx1、羰基濃度、吸菸、飲酒



Abstract

Coronary heart disease (CHD) is the most prevalent heart disease and the third leading cause of deaths in 2005 for Taiwanese population. Epidemiological studies have shown that genetic and environmental factors, including age, gender, cigarette smoking, diet, hypertension, diabetes and family history, are related to CHD. Oxidative stress also plays an important role in the etiology of this disease, but evidences are limited. Polymorphism of antioxidant genes may modify the CHD risk from oxidative stress, and contribute to the susceptibility for atherosclerosis or cardiovascular disease. Our study was conducted to examine the association between polymorphisms (MnSOD, CAT, GPx1) of antioxidant genes, plasma protein carbonyls (a biomarker of oxidative stress) and risk of coronary heart disease.

Participants were recruited from the Chang Gung Memorial Hospital in Keelung. Cases were angiographically diagnosed with the present of > 50% stenosis in one of the coronary arteries, and controls were with the normal coronary arterises. A total of 663 cases and 413 controls were included in our study. Information on sociodemographic characteristics of study participants were ascertained by a self-reported questionnaire. Genotypes of MnSOD, CAT, and GPx1 were confirmed by PCR-RFLP methods. We analyzed protein carbonyls by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

Our results showed that cigarette smoking and alcohol consumption were significantly associated with the risk of coronary heart disease. Compared with non-smoker, the ORs for smokers was 3.06 (95% CI = 2.04-4.59). Drinkers had a 48% decreased risk compared with non-drinkers (OR = 0.52, 95% CI = 0.35-0.77). We also found that individuals carrying the MnSOD Ala allele had 1.8-fold risk of coronary heart disease than those carrying Val/Val genotype (OR = 1.81, 95% CI = 1.05-3.10). However, CAT and GPx1

genotype were not associated with CHD risk. After stratified by gender and age, men or younger subjects inheriting variant genotype of MnSOD and CAT would at higher CHD risk, especially for men having MnSOD Ala allele compared to Val/Val genotype (OR = 2.43, 95% CI = 1.16-5.11). Compared to the most common genotypes of the three genes, the ORs for individuals carrying one variant and two variants were 1.63 (95% CI = 1.03-2.58) and 2.40 (95% CI = 0.73-7.88), respectively. However, the protein carbonyl levels were not significantly different between cases and controls.

Our results suggest that cigarette smoking, alcohol drinking, age, sex, diabetes, and dyslipidemia may contribute to the development of coronary heart disease. Genetic polymorphism of MnSOD also play a role in the CHD risk, but plasma protein carbonyls are not associated with the disease risk.

Keywords : Coronary heart disease, MnSOD, CAT, GPx1, protein carbonyl levels, cigarette smoking, alcohol drinking

第一章 前言

心臟血管疾病是全世界最主要的致死疾病之一，全球每年約有一千七百萬死於心血管疾病，尤其是冠狀動脈心臟病和中風，大約佔全球每年死亡人數的三分之一[1,2]。在台灣，心臟疾病是除了惡性腫瘤和腦血管疾病之外，2005 年台灣地區第三大死因，其年齡標準化死亡率為每十萬人口 48.3 人[3]。因此心血管疾病之預防是值得關注的公共衛生議題。

許多研究顯示，冠狀動脈心臟病危險因子包含年齡、性別、高血壓、吸菸、高膽固醇飲食、糖尿病、肥胖、停經、缺乏運動、高尿酸、社會經濟地位和家族史[4-6]。另外氧化壓力亦扮演重要角色。

氧化壓力調控的細胞傷害來自於活性氧化物種 (reactive oxygen species, ROS)，當內因性或外因性產生之 ROS，超過抗氧化系統負荷能力時，即會造成氧化壓力 (oxidative stress)，經由正常細胞作用和高化學反應而攻擊脂肪、蛋白質和 DNA，使其產生氧化的現象[7-10]。血管系統中，內皮細胞、平滑肌肉細胞與巨噬細胞所產生的 ROS，主要與動脈粥狀硬化有關[11]。

過氧化物歧化酵素 (superoxide dismutase, SOD)、過氧化氫酵素 (catalase, CAT) 和麩胺基硫過氧化酵素 (glutathione peroxidase, GPx1) 等酵素活性，具有抗氧化壓力之能力，構成人體內抵抗 ROS 傷害之第一道防線。而 MnSOD、CAT 和 GPx1 基因皆有多形性，不同之基因型會影響其酵素活性，進而影響預防氧化壓力之效果[12,13]。

在老化、氧化壓力和一些病理狀況下，氧化的蛋白質會累積下來，

而這些氧化的蛋白質，可以透過酵素連結免疫吸附分析法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) [14,15] 分析蛋白質羰基濃度，為一良好的氧化壓力生物偵測指標。

本研究連續收集至醫院進行心導管檢查的對象，利用病例對照研究設計，探討抗氧化壓力之基因多形性 (MnSOD、CAT、GPx1) 和氧化壓力生物標記 (蛋白質羰基濃度) 與冠狀動脈心臟病之相關性。



第二章 文獻探討

第一節 冠狀動脈心臟病的流行病學特徵

心臟血管疾病是全世界最主要的致死疾病之一，根據 WHO 在 2004 年的研究估計，全球每年約有一千七百萬死於心血管疾病，尤其是冠狀動脈心臟病和中風，大約佔全球每年死亡人數的三分之一，其中超過 60% 發生在開發中國家，且發生的對象並無社會經濟地位的區分，而更年期後的婦女其罹病風險較高[1,2]。雖然心臟病的死亡率在北美和許多西歐的已開發國家有逐漸下滑的趨勢，但在開發中國家預估在未來會再增加 82% 的死亡率。

在台灣，心臟疾病也是重要的致死疾病之一，行政院衛生署 2005 年所公佈的資料顯示，心臟疾病是除了惡性腫瘤和腦血管疾病之外，為台灣地區第三大死因，死亡人數高達為 12,970 人，佔全國死亡人數的 9.3%，其年齡標準化死亡率為每十萬人口 48.3 人；依性別分開來看，男性與女性分別位居第二、四位。以主要死亡年齡來看，死於心臟病的平均年齡為 73.4 歲，較所有死因平均年齡 67.9 歲來的高，可證明心臟血管疾病屬於慢性疾病，死亡人口以老年人居多[3]。

第二節 冠狀動脈心臟病的危險因子

全球最著名的心臟病流行病學研究為Framingham Heart Study，研究中發現高膽固醇、高血壓和抽菸為冠狀動脈心臟病主要的致病因子，而年齡、性別與家族史亦為重要的危險因子[16]。Krishnan等人以The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) 為研究對象發現，痛風所引起的關節炎也和急性心肌梗塞的發生有顯著的相關[17]。在Backer等人的研究中發現，高尿酸也是心血管疾病獨立危險因子[18]。許多研究都顯示，具有代謝功能異常疾病的人，其罹患心臟病的機率較一般人高，且停經後婦女和老年人亦有較高的風險[4-6]。美國心臟協會依據流行病學和臨床研究的證據，冠狀動脈心臟病危險因子包含高血壓、吸菸、高膽固醇飲食、糖尿病、肥胖、停經、缺乏運動、年齡、性別、社會經濟地位和家族史等等[19]。在台灣金山世代研究分析，年齡、高血壓、血脂異常是冠狀動脈心臟病和中風共同的危險因子，但是以高血壓最為重要，其預測冠狀動脈心臟病危害風險 (hazard risk)，男性為2.80、女性為6.08[20]。

一、環境因子

(一) 飲食

一般認為飲食是冠狀動脈心臟病形成的重要環境因子，其中結果最顯著的是高膽固醇的攝取。動物脂肪中含有豐富的飽和脂肪酸，因此會使得體內的總膽固醇 (total cholesterol) 和LDL (low density lipoprotein, 低密度脂蛋白) 的濃度升高[21]。而食用較多的動物性脂肪和較高的LDL血

清濃度，已被證實會提高罹患心血管疾病的風險[22,23]。在一個包含82,802名女性護士的世代研究中發現，由蔬菜中攝取脂肪和蛋白質，可以適度降低罹患冠狀動脈心臟病的風險[24]。藉由食用牛奶等乳製品的方式來吸收鈣質，也可以有效降低得到心臟病及中風的風險[25]。

（二）生活習慣

生活習慣也與冠狀動脈心臟病有密切的關係，如運動、抽菸、喝酒[26-28]等。由於飲食和運動習慣會影響肥胖情形，Li等發現BMI（Body Mass Index, 身體質量指標）值越高，得到冠心病的風險也逐漸升高，若BMI值在標準值之內，運動量小罹病機率亦較高[29]。Hu 等人研究發現，患有糖尿病的婦女每週運動的時數越多，對於得到冠心病的風險也就變的比較小[30]。因為吸菸而導致冠狀動脈心臟病的發生，在流行病學的研究早已被證實，吸菸者罹患冠狀動脈心臟病的風險，是未吸菸者的2-4倍，罹患中風的風險是2倍[19]。

二、遺傳因子

雖然環境因素佔了心臟血管疾病發生很重要的原因，但是遺傳因素也是同等重要，家族史是心血管疾病重要的危險因子，有心血管疾病家族史的年輕健康男女，其未來得到心血管疾病的壓力會大很多[19,31]。而現在最常被討論的議題，則是基因多形性影響酵素活性，使得人們增加心血管疾病的風險。Apo E2/ Apo E4（apolipoprotein E，脂蛋白原 E）[32]、IL-6 -174G>C（interleukin-6，白細胞介素-6）[33]、ACE Ins/Del（angiotensin converting enzyme，血管轉化酶）[34]和 FIBB -455G>A（ β -fibrinogen，纖維蛋白原 B）[35]等基因型多形性，皆會影響罹患冠狀

動脈心臟病的風險。

三、環境因子與遺傳因子之交互作用

即使個體暴露在相同程度的環境因子下，發生疾病的機率也不盡相同，會有這樣的差異，可能與個體本身之遺傳與習慣養成有關。常見之遺傳變異（基因多型性）可能加強各體對環境致病因子的異感性，基因多型性會改變酵素活性，使致病因子代謝速率有所不同，環境因子如吸菸、飲酒、飲食和生活習慣，可能與這些常見之遺傳因子有交互作用（interaction）的現象，使人在特定之疾病有較高或較低的危險性。

Humphries 等人[32]在英國收集了超過 3000 位男性，經過 6 年追蹤（follow up）研究發現，單看吸菸對冠狀動脈心臟病之風險為 1.94 倍（95% CI = 1.258-3.01）。Apo E 帶有 $\epsilon 4$ 對偶基因者之膽固醇較 $\epsilon 3$ 者高 2%，而 $\epsilon 2$ 之膽固醇濃度又較 $\epsilon 3$ 低 7%，顯示 Apo E 基因型與膽固醇濃度高低有關。相較於不吸菸者，有吸菸者且 ApoE 基因型為 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 之危險比為 1.68，帶有 $\epsilon 2$ 對偶基因者為 1.18，帶有 $\epsilon 4$ 對偶基因者為 3.17，在 APOE 基因型與吸菸與否之間，對於冠心病之風險有交互作用（ $p = 0.007$ ）。由此研究結果可發現，本來 ApoE 基因型對於冠心病的危險性就有所不同，若帶有較高風險的基因型且有吸菸習慣，對於罹患冠心病的危險性，將會觀察出有更高之風險。

第三節 氧化壓力與冠狀動脈心臟病

氧化壓力調控的細胞傷害來自於活性氧化物種 (reactive oxygen species, ROS) 或是活性氮化物種 (reactive nitrogen species, RNS), 像是過氧化離子 (superoxide anion)、過氧化氫 (hydrogen peroxide)、氫氧根 (hydroxyl radical) 和氧化氮 (nitric oxide), 是經由正常細胞作用和高化學反應而攻擊脂肪、蛋白質和DNA, 使其產生氧化的現象[7,8]。ROS的產生可以分為外因性和內因性。外因性ROS包含香菸、污染物、有機溶劑、麻醉藥物、過氧化環境、農藥和輻射線等暴露; 內因性則來自於有氧化代謝、活化的白血球和酵素[9]。ROS的產生與抗氧化作用的能力如果不平衡, 且偏向製造氧化壓力這一方, 就會使得氧化壓力相關疾病產生[10], 這意味著ROS是許多疾病發生時重要的危險因子。氧化壓力已被證實和一些慢性疾病的發生有關, 像是癌症、心臟血管疾病、白內障、退化性視網膜黃斑部病變 (age-related maculopathies)、阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 和老化相關疾病[8-10]。

越來越多的證據顯示, 氧化壓力在調控心臟肌肉功能上扮演重要的角色[7,36,37], 血管壁中的脂肪與蛋白質氧化現象, 是動脈硬化所出現的特徵之一。血管系統中, 內皮細胞、平滑肌肉細胞與巨噬細胞所產生的ROS, 主要與動脈粥狀硬化有關[11]。有些學者提出假說, 氧化的LDL可能成為人類發展出心臟血管疾病, 重要的原因之一[10,37,38]。

第四節 抗氧化 MnSOD、CAT 與 GPx1 基因

人體內的抗氧化系統可分為酵素系統與非酵素系統，酵素系統包含過氧化物歧化酵素 (superoxide dismutase, SOD)、過氧化氫酵素 (catalase, CAT) 和麩胺基硫過氧化酵素 (glutathione peroxidase, GPx1) 等酵素；非酵素系統則有維生素 C、E 和 β -胡蘿蔔素等等。這些抗氧化酵素可由人體自行製造，位於細胞內負責去除細胞內之 ROS，而細胞外的 ROS 就需要靠非酵素系統的酵素去除。

一、MnSOD

當人體細胞或粒線體利用氧氣以進行新陳代謝時，電子和氫反應不完全時，就會產生過氧化陰離子 ($\cdot O_2^-$)，若不予消除而累積在體內，進而攻擊正常細胞，使人類產生病變及老化。SOD 是人體對抗自由基的第一道防線，負責催化過氧化自由基的歧化作用 (dismutation)，使高破壞性的過氧化物變成低破壞性的過氧化氫 (H_2O_2) 和氧。生物體內依作用位置和與 SOD 結合的金屬離子不同，可分為三種不同亞型的 SOD，為 MnSOD (manganese SOD)、Cu-ZnSOD (copper-zinc SOD) 和 ECSOD (extracellular SOD)。

MnSOD 的基因座落於染色體 6q25.2 的位置，酵素主要是在細胞質內合成，再傳送到粒線體基質中進行反應，約佔 70% SOD 的活性 [12]。由於 MnSOD 作用的位置是在粒線體，所以在控制粒線體所產生的自由基上，扮演重要的角色。Chen [39] 等人利用基因轉植的老鼠發現，MnSOD 酵素過度表現，可以預防老鼠心臟肌肉缺血的傷害。MnSOD 的酵素活性會受

到一些因子影響，像是年齡（隨著年齡增長而減少）[40]、性別（在女性的活性比較高）[41]和基因型。

目前已經發現MnSOD基因具有多形性，主要有兩個最常被研究，分別是Val -9Ala和Thr58Ile，本研究以Val -9Ala多形性來做分析。MnSOD在粒線體標靶序列（mitochondrial targeting sequence, MTS）上第16號胺基酸鹽基T被C取代，使得胺基酸由Val (GTT)變成Ala (GCT)，也可以說是在成熟蛋白質序列上第9個胺基酸，是人類粒線體標靶序列所發現第一個多形性點[42-44]。基因多形性可能會因種族或地域的不同而有所改變，MnSOD Val-9Ala這個位置就有出現這樣的情形，在中國漢民族和日本的研究，Ala對偶基因出現的頻率（11-30%）較少於歐洲人（41-62%）[43-45]。而我們研究對象是台灣族群，Val對偶基因出現的頻率就比較高，因此將Val/Val視為野生型（wild type）。

這個胺基酸的改變，可能會影響到之後的酵素活性，進一步影響生物體內代謝ROS的能力，導致細胞遭受氧化性傷害，因而產生疾病。一項在南韓研究發現[46]，患有第二型糖尿病的病人，他們帶有一個以上的Ala，得到糖尿病引起之黃斑部水腫（diabetic macular edema）的風險，是Val/Val病人的2.13倍（95% CI = 1.14-4.07, $p = 0.01$ ），且帶有一個以上的Ala的病患，同時得到高血壓的情形，也是明顯多於帶有Val/Val的病人。在芬蘭的Mitrunen等人[47]研究發現，帶有一個以上的Ala的芬蘭女性，得到乳癌的風險是帶有Val/Val的1.5倍，停經後婦女則為1.7倍，停經後婦女若有吸菸或喝酒的習慣，風險更高達3.7和2.2倍。

二、CAT

當 SOD 酵素所產生的過氧化氫，雖然對人體比較無害，但是分解時所產生的衍生物，如氫氧根離子 ($\cdot\text{OH}$) 對人體依舊是有危害性，所以仍需要其他酵素系統來代謝過氧化氫。CAT 的功能就是代謝過氧化氫，使其分解成對人體無害的氧與水。CAT 的酵素活性在女性比較高，與年齡的關係不顯著，且有吸菸的女性較沒吸菸的活性來的高[41]。

CAT 的基因座落於染色體 11p13 的位置，約佔 34 kb 且包含 12 個內含子(intron)和 13 個外顯子(exon)[48]。CAT 基因的啟動子區域(promoter region) 一個常見的基因多形性，使得鹼基由 C 變成 T (C-262T)。CAT 的酵素活性被認為與人體對抗氧化壓力的反應有關，實際上此基因的變異型與高血壓[49]、白斑症[50]和砷引起的皮膚過度角化有關[51]，而這些疾病都與氧化壓力有關。

三、GPx1

GPx1 的功能和 CAT 很相似，也是體內製造出來分解過氧化氫的酵素，使過氧化氫分解成氧和水[13]。GPx1 利用還原的麩胺基硫 (reduces glutathione, GSH) 的氧化作用去除過氧化氫，而使 GSH 變成氧化的麩胺基硫 (oxidized glutathione, GSSH)，GSSH 靠麩胺基硫還原酵素 (glutathione reductase, GR) 還原成 GSH，GSH 因而可以循環重複利用，GR 需要 NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 當作還原劑去驅動此還原作用[36]。

在 1957 年，Mills 首度發現 GPx 酵素活性具有保護紅血球細胞免於溶血氧化的功能[52]。1973 年 Rotruck 等人[53]證實硒元素 (selenium, Se)

是 GPx 酵素的次單位。GPx 以硒胺酸 (selenocysteine) 為活化中心，可以在催化循環中成功的進行氧化還原反應[13]。由於是在細胞中被發現，所以可以稱之為細胞 GPx (cellular GPx)，現統稱為 GPx1[13]。在最近的研究指出，GPx1 蛋白質的活性可以降低冠狀動脈粥狀硬化的形成，也可以免於動脈組織的粥狀硬化[54]。對於維持心血管組織的健康扮演一個顯著的角色。

人類的 GPx1 基因座落於體染色體 3p21.3 上，包含兩個外顯子。一個 GPx1 基因之單核苷酸基因多形性位於第 594 個核苷酸上，胸腺嘧啶(T) 取代胞嘧啶(C)，使在第 198 對密碼子上的 proline (CTC) 變成轉譯為 leusine (CCC)(Pro198Leu)[55,56]。在一份以日本第二型糖尿病患為對象的研究發現[56]，有 Pro/Leu 基因型病患的頸動脈中層內膜 (IMT) 較 Pro/Pro 基因型的人厚，罹患冠狀動脈心臟病和周邊血管疾病的比例也較高。

第五節 氧化壓力生物指標--蛋白質羰基濃度(Protein Carbonyls)

研究發現細胞中的蛋白質和胺基酸，會成為 ROS 攻擊的目標，在老化、氧化壓力和一些病理狀況下，氧化的蛋白質會累積下來，氧化所造成的胺基酸殘基 (residues) 改變，會影響蛋白質的構造和功能，而這些氧化的蛋白質，可以透過一些方法，進而偵測且測量到其濃度[57,58]。蛋白質羰基濃度的測量，是最常用來當作蛋白質受到 ROS 攻擊之後，所產生的氧化程度生物指標。

研究發現心臟在局部缺血下會增加氧化蛋白質濃度[59]。其他會引起蛋白質羰基濃度升高的疾病還包括癌症、動脈硬化、糖尿病、阿茲海默

症、慢性腎臟疾病和帕金森氏症 (Parkinson's disease) [9,60-62]。Oberg 等人[61]利用 ELISA 的方法發現，慢性腎臟疾病患者的蛋白質羰基濃度為 0.061 nmol/mg protein 明顯較健康族群 0.029 nmol/mg protein 來的高 ($p < 0.001$)；進一步在慢性腎臟疾病患者身上發現，同時具有糖尿病的病人，其蛋白質羰基濃度較不具糖尿病病人的濃度高 (0.08 versus 0.052 nmol/mg protein)。Mutlu-Turkoglu 等人[63]也發現，冠狀動脈心臟病人血漿蛋白質羰基濃度，明顯高於健康族群的濃度 ($p < 0.01$)。



第三章 材料與方法

第一節 研究對象收集

本研究之研究對象，於 1999 年 11 月至 2001 年 11 月收集，選自基隆長庚醫院接受心導管門診檢查之居民。病例組為經由醫師詳細診斷，具有一條以上冠狀動脈阻塞超過 50%者。對照組需為非癌症之病人，接受心導管檢查後，醫師並未發現有冠狀動脈阻塞的現象。已有過中風、心臟病、老年癡呆現象之病史者，不予納入研究對象。

最初原有 1097 名研究個案收入本研究，排除曾經患有癌症病史個案 21 名，最終病例組有 663 位，對照組有 413 位，合計共有 1076 位研究個案進入統計分析。

第二節 基本資料及危險因子暴露收集

在病人同意下，由護理師發給研究對象一份自填式問卷，來收集病歷沒有記載的健康史及生活型態史。問卷資料包含：

1. 基本人口學資料（年齡、性別、種族、職業等）
2. 抽菸習慣（抽菸有無、抽菸量、戒菸年數等）
3. 喝酒習慣（喝酒有無、喝酒量、酒品種類、戒酒年數等）
4. 人格特質
5. 慢性病史與家族心臟病史之情形

由病歷所記載之身高、體重等人體測量資料以求得身體質量指數 (body mass index, BMI)。由血液、尿液生化檢查結果獲得膽固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、三酸甘油脂 (triglyceride, TG)、肌酐酸 (creatinine) 及尿酸 (uric acid) 等資料。

第三節 基因型檢定

抽取研究對象 10ml 靜脈血之後，由長庚醫院心臟內科實驗室，將研究個案的全血，經由 Kit DNA 萃取試劑組 (QIAGEN, Hilden, Germany) 萃取出 DNA，放入 -20°C 冰箱加以保存。DNA 檢體利用聚合酶連鎖反應及限制片段長度多型性 (PCR-RFLP ; Polymorphism chain reaction-restriction fragment length polymorphism) 之方法，進行 MnSOD、CAT 和 GPx1 三種基因型之分析。三種基因型所用之核酸引子 (primer) 序列，如下表所示。

表、MnSOD、CAT、GPx1 基因型之核酸序列

基因型	核酸引子序列(5'-3')
MnSOD	5'-GCACCAGCAGGCAGCTGGCGCCGG-3'
	5'-TGCGCGTTGATGTGAGGTTCCAG-3'
CAT	5'-TAAGAGCTGAGAAAGCATAGCT-3'
	5'-AGAGCCTCGCCCCGCCGGACCG-3'
GPx1	5'-TGTGCCCTACGGTACA-3'
	5'-CCA AATGACAATGACACAGG-3'

一、MnSOD 基因多形性分析

(一) PCR 反應溶液之配置

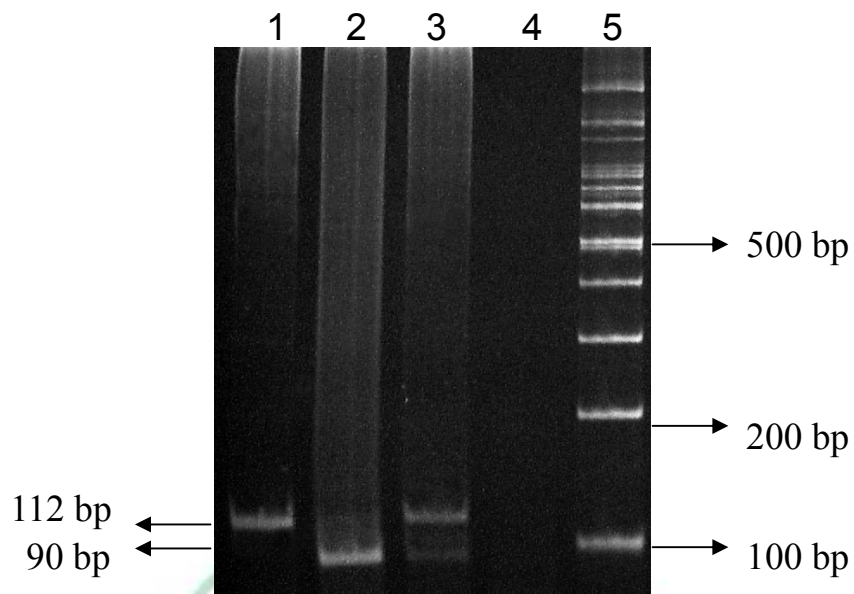
1. 濃度為 100 ng/ul 之 DNA 0.5ul
2. 10×buffer((NH₄)₂SO₄) 3ul
3. 2.5mM 之 Mg²⁺ 2.4ul
4. MnSOD forward primer (5 p mole) 0.5ul
5. MnSOD reverse primer (5 p mole) 0.5ul
6. 濃度為 0.2 mM 之 dNTP 0.6ul
7. Taq polymerase (Fermentas) 0.5ul
8. 最後以蒸餾水調製成 30ul

(二) PCR-RFLP 反應步驟

先以 95°C 加熱五分鐘；其次以 95°C 一分鐘，61°C 一分鐘，72°C 兩分鐘的條件循環反應 35 次；最後再以 72°C 七分鐘使產物反應更完全。
(denaturation at 95°C, annealing at 61°C, elongation at 72°C)。

接著在 15ul PCR 產物內加入 NgoM IV 限制酶 5ul、限制酶緩衝液 3 ul 及蒸餾水至總體積 30ul，放置於 37°C 烘箱內 12 小時，使其完全反應。再以 6% acrylamine gel 進行電泳分析(180V, 40 min)，以溴化乙錠(ethidium bromide) 染色，接著在紫外光燈下觀察與照相。

(三)MnSOD 基因型之判定



Line 1 : Val/Va type (**112bp**)

Line 2 : Ala/Ala type (**112bp** , **90bp** , 22bp)

Line 3 : Val/Ala type (**90bp** , 22bp)

Line 4 : negative control (NTC)

Line 5 : 100 bp ladder marker

二、CAT 基因多形性分析

(一) PCR 反應溶液之配置

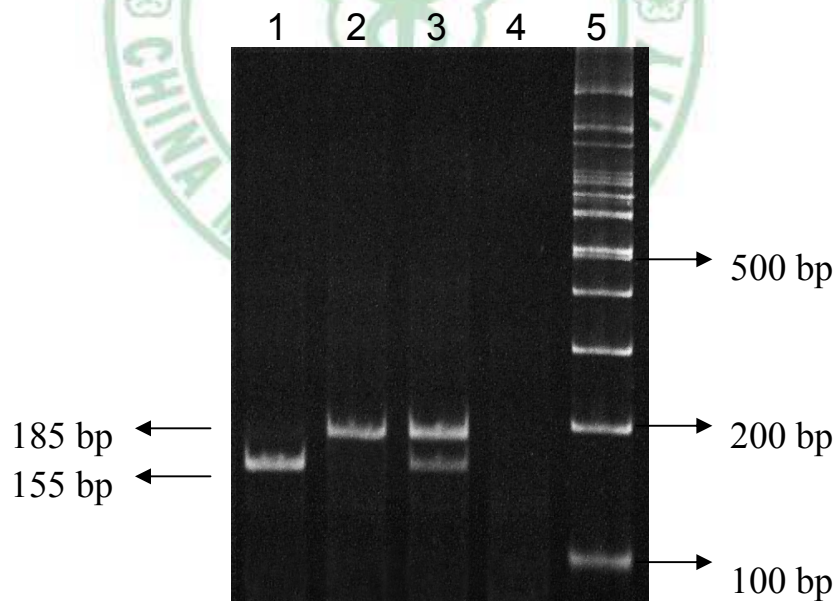
- 1.濃度為 5 ng/ul 之 DNA 10 ul
- 2.10×buffer 1.5ul
- 3.CAT forward primer (5 p mole) 0.4ul
- 4.CAT reverse primer (5 p mole) 0.4ul
- 5.濃度為 0.2 mM dNTP 0.3ul
- 6.Protech Taq 0.5ul
- 7.最後以蒸餾水調製成 15ul

(二) PCR-RFLP 反應步驟

PCR 實驗反應一開始為熱開始 (Hot start)，94°C 加熱五分鐘使雙股 DNA 變性；其次以 94°C 30 秒，59°C 35 秒，72°C 35 秒的條件循環反應 35 次；最後設定在反應 72°C 五分鐘使產物反應更完全。(denaturation at 94°C，annealing at 59°C，elongation at 72°C)。

接著在 15ul PCR 產物內加入 Sma I 限制酶 4u、限制酶緩衝液 3ul 及蒸餾水至總體積 30 ul，放置於 30°C 烘箱內 12 小時，使其完全反應。再以 8% acrylamine gel 進行電泳分析(120V, 70 min)，以溴化乙錠(ethidium bromide) 染色，最後在紫外光燈下判斷基因型與照相。

(三) CAT 基因型之判定



- Line 1 : C/C type (155bp)
- Line 2 : T/T type (185bp)
- Line 3 : C/T type (185bp , 155bp , 30bp)
- Line 4 : negative control (NTC)
- Line 5 : 100 bp ladder marker

三、GPx1 基因多形性分析

(一) PCR 反應溶液之配置

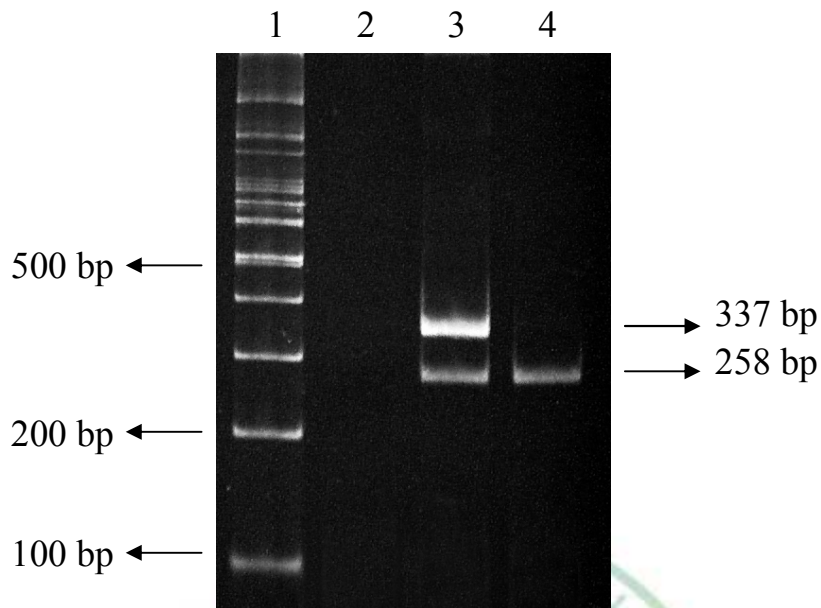
1. 濃度為 100 ng/ul 之 DNA 0.5ul
2. 10×buffer 3ul
3. GPx1 forward primer (5 p mole) 0.5ul
4. GPx1 reverse primer (5 p mole) 0.5ul
5. 濃度為 0.2 mM 之 dNTP 0.6ul
6. Protech Taq 濃度為 2U/λ 取 0.5ul
7. 最後以蒸餾水調製成 30ul

(二) PCR-RFLP 反應步驟

PCR 實驗反應一開始為熱開始 (Hot start)，94°C 加熱五分鐘使雙股 DNA 變性；其次以 94°C 30 秒，63°C 30 秒，72°C 35 秒的條件循環反應 35 次；最後設定在反應 72°C 五分鐘使產物反應更完全。(denaturation at 94°C，annealing at 63°C，elongation at 72°C)。

接著在 15ul PCR 產物內加入 Apa I 限制酶 20u、限制酶緩衝液 3ul 及蒸餾水至總體積 30ul，放置於 30°C 烘箱內反應 16 小時。再以 6% acrylamine gel 進行電泳分析 (120V，55 min)，以溴化乙錠 (ethidium bromide) 染色，並在紫外光燈下觀察與照相。

(三)GPx1 基因型之判定



- Line 1 : 100 bp ladder marker
Line 2 : negative control (NTC)
Line 3 : Pro/Leu type (**337bp** , **258bp** , 79bp)
Line 4 : Pro/Pro type (**258bp**)

第四節 血漿蛋白質羰基濃度分析(carbonyl assay)

一、使用比色法分析來做標準值

(一) 製作氧化 BSA (bovine serum albumin) 步驟

- 1.將 0.234 g 的 $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 溶解到 150 ml 的 PBS (phosphate-buffered saline) 中
- 2.加入 16.7 ml 的 H_2O_2
- 3.將 5 g 的 BSA 溶入 100 ml 的 PBS 中，使得 BSA 濃度為 50 mg/ml

4. 在 37°C 的水中，水浴培養一小時
5. 加入 17.6 mg 之 BHT() (butylated hydroxytoluene) 停止氧化反應
6. 貯存在 -70°C 中

(二) 氧化與未氧化的 BSA 中羰基與蛋白質濃度

1. 將未氧化的 BSA 溶入 PBS 中使濃度為 50 mg/ml
2. 分別加入 0.25 ml 氧化與未氧化的 BSA 到兩個 3.6 ml 的試管中
3. 加入 1 ml 的 10 mM 之 2,4 DNPH (2,4 - dinitrophenylhydrazine) 溶解在 2.5 M HCl 到其中一管當作是樣本
4. 加入 1 ml 2.5 M HCl 到另一管當作是對照
5. 在室溫中避光培養一小時，每 15 分鐘 vortex 一次
6. 加入 1 ml 20% 之 TCA (trichloroacetic acid)，並 vortex
7. 將試管放到碎冰中冰浴 10 分鐘
8. 離心 3000rpm 五分鐘
9. 丟棄表層物，再加入 1 ml 10% 之 TCA，並且 vortex 直到顆粒狀物都溶解為止
10. 再度離心 3000rpm 五分鐘之後，倒掉上層液
11. 將體積比 1:1 的乙醇與乙酸乙酯混和液加入試管 wash 三次，每次加入後都要離心，並且倒掉上層液。經過 3 次的 washing，上層液要幾乎都沒有顏色
12. 加入 6M guanidine hydrochloride 使沉澱物溶解其中
13. 在 37°C 的環境下培養 10 分鐘，使所有的沉澱物都溶解
14. 再離心 3000 rpm 五分鐘，將不能溶解的物質移除

(三)測量氧化與未氧化的 BSA 中羰基與蛋白質濃度

- 1.將未氧化的 BSA 利用 guanidine hydrochloride 稀釋成 2mg/ml，1.5 mg/ml，1 mg/ml，0.5 mg/ml，0.25 mg/ml 以建立標準曲線；並以 guanidine hydrochloride 當作空白 (blank)
- 2.利用 375 nm 波長測量羰基濃度；280 nm 波長測量蛋白質濃度
- 3.計算出 280 nm 波長下之平均吸光值，並且減去空白吸光值
- 4.算 375 nm 之平均吸光值，也減去空白吸光值
- 5.將有加入 DNPH 的吸光值，減去加入 HCl 的吸光值
- 6.羰基濃度 = 375 nm 平均吸光值 * 45.45

二、羰基酵素連結免疫吸附分析法 (enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA)

(一) 蛋白質衍生物

- 1.參照之前作好的標準曲線，運用氧化與未氧化的 BSA 和 PBS，將濃度稀釋為 1.0%、0.5%、0.25%、0.125%及 0%
- 2.用 PBS 將每一個 sample 的蛋白質濃度稀釋成 4 mg/ml
- 3.將稀釋成 4 mg/ml 的 sample，取 2 ul 到 96-well plate 中，再加入 6ul 之 DNPH 混和
- 4.在室溫中避光培養 45 分鐘，每 15 分鐘 vortex 一次
- 5.加入 12 ul 之 2 M Tris 來停止衍生
- 6.每一個 well 中再加入 1600ul PH = 7.0 的 PBS

(二) ELISA assay

- 1.將蛋白質衍生物和標準物依次各吸取 200 ul 到 ELISA plate 上，並做二重複。放入 4°C 冰箱 overnight，使其可以 coating 到 plate 上
- 2.用 300 ul/well 之 wash buffer (0.05% Tween 20 in PBS) 來洗 plate，用 0.1% 的 BSA in PBS (250 ul/well) 來 block，且放置於室溫 1.5 小時。
- 3.再 wash 一次，加入第一次的抗體 200 ul/well (biotinylated anti-body, Molecular Probes; diluted 1:2000 with 0.1% BSA, 0.1% Tween 20 in PBS)，在 37°C 烘箱中培養 1 小時。
- 4.再 wash 一次，加入第二次的抗體 200 ul/well (streptavidin-biotinylated horseradish peroxidase conjugate, Amersham; diluted 1:4000 in 0.1% BSA, 0.1% Tween 20 in PBS)，在室溫中培養 1 小時。
- 5.最後再 wash 一次，加入 TMB substrate (Sigma Chemical Co., MO,USA) 200 ul/well，室溫中避光培養 15 分鐘
- 6.加入 2.5 M H₂SO₄ 100ul/well 停止反應
- 7.在 450 nm 的光波長下，讀取其吸光值，減去 blank 之吸光值後，代入標準曲線換算每個 sample 羰基濃度

第五節 統計分析

進行冠狀動脈心臟病病患本及正常族群的病例對照分析，依據問卷訪視資料中的人口基本變項及血液生化檢查資料，進行描述性分析。若變項為類別變項 (categorical variables)，使用卡方檢定 (Chi-square test)；若為連續型變項 (continuous variables)，則用 T 檢定 (t-test) 來分析，看其分布在病例組和對照組之間是否有所不同。MnSOD、CAT 及 GPx1 基

因多形性分組，是依基因型所產生之酵素活性選擇出參考組，根據 Bastaki 等人[45]研究結果，發現健康族群之 MnSOD Val/Val、CAT C/C、GPx1 Pro/Pro 基因型所產生之酵素活性最強，抗氧化的能力也是最強，本研究以此為依據，將這三基因型列為參考組。

多變項分析時，以逐步 (stepwise) 回歸作為變項選擇，以決定顯著的為危險因子，估計出各危險因子對於冠心病風險之貢獻。利用非條件式邏輯斯迴歸 (unconditional logistic regression)，來計算 MnSOD、CAT 及 GPx1 基因多形性、蛋白質羰基濃度、生活習慣、各項生化指標和病例與對照組之勝算比 (odds ratio, OR) 和 95% 信賴區間 (confidence intervals, CI)。生活習慣、三種抗氧化壓力基因多形性與蛋白質羰基濃度之間的交互作用，是使用非條件式邏輯斯迴歸，將變項之間的交互作用 p 值分析出來，再利用 $OR_{11} > OR_{10} * OR_{01}$ ，為協同作用； $OR_{11} = OR_{10} * OR_{01}$ ，為獨立作用； $OR_{11} < OR_{10} * OR_{01}$ ，為頤抗作用的觀念[64]，推論是屬於何種累乘性交互作用。所有統計檢定都採雙尾檢定 (two-tails test)，資料分析所使用的軟體為 SAS 9.1 版。

第四章 結果

第一節 冠狀動脈心臟病研究對象之描述性統計分析

本研究選取之研究個案，共計有 1076 位進入分析，病例組為 663 位，對照組為 413 位，其中男性有 744 位，女性有 332 位。對照組及病例組的社會人口學變項之分布如表一所示，性別及年齡存在顯著差異 ($p < 0.001$)，病例組的男性比率較對照組的高 (74% vs 61%, $p < 0.001$)，也比較年長，病例組平均年齡為 64.7 歲，對照組平均年齡為 58.3 歲 ($p < 0.001$)。在種族、個性、職業和家族病史等變項，兩組之間皆無顯著差異，兩組之間的種族分布，超過七成七為閩南人，其次為外省人大約為 10%。超過一半的人自評個性都屬中庸，職業在兩組皆以家管最多，其次為農漁工。約有 25% 研究對象有冠狀動脈心臟病的家族病史。

分析病例及對照組的生活習慣 (表二) 分布狀況。病例組的 BMI 平均值為 25.1 kg/m^2 ，略低於對照組的 25.6 kg/m^2 ，且超過六成的研究對象在 24~27 之間，有略為過胖的情形。若以吸菸狀態來分組，對照組有 251 位 (60.9%) 從不吸菸，121 位 (29.4%) 有吸菸，40 位 (9.7%) 已經戒菸超過一年。病例組中則有 302 位 (45.8%) 從未吸菸，276 位 (41.8%) 有吸菸，82 位 (12.4%) 已經戒菸超過一年，兩組的吸菸分布具有統計學上顯著差異 ($p < 0.001$)。以吸菸量來看，每天吸菸超過一包的病患共有 156 位，佔病例組的 29.9%，對照組中每天超過一包者為 68 位，大約佔 19.3%，具有統計上顯著差異 ($p < 0.001$)。飲酒習慣來看，對照組有 26.0% 有喝酒習慣，病例組則有 20.9% 有喝酒習慣，未達顯著差異。

各項生化指標分布情形，如表三所示。病例組的肌酐酸平均為 2.0 mg/dl，顯著高於對照組的 1.7 mg/dl ($p = 0.035$)。對照組之肌酐酸值不正常的人數佔 35.0%，也是較對照組之 21.1%明顯來得多。以尿酸值來看，病患的平均尿酸濃度為 8.0 mg/dl，高於正常尿酸濃度 8.0 mg/dl 的病患 236 位 (41.3%)，皆比健康族群平均濃度 7.3 mg/dl 和 107 位 (32.9%) 高於正常尿酸濃度來得多，並且達到統計上差異 ($p < 0.001$)。HDL 的平均濃度在病例組為 34.8 mg/dl，較對照組 37.9 mg/dl 低 ($p = 0.001$)，病例組中 HDL 低於正常值的個案比例為 23.4%和對照組的 25.0%，並無顯著不同。病例組的平均 LDL、膽固醇、三酸甘油酯和 VLDL 指標，皆顯著高於對照組的平均，且均達統計學上顯著差異 ($p < 0.001$)；病例組的 LDL 大於 190 mg/dl、膽固醇高於 240 mg/dl 和三酸甘油酯高於 200 mg/dl 的人數比例，分別高達 30.9%、47.9%及 34.4%，而對照組分別只 24.1%、34.6% 及 23.9%。

表四列出研究對象的健康分布，病例組同時患有高血壓的比例為 53.2%，患有糖尿病的比例為 36.1%，患有腎衰竭的比例為 7.8%，皆顯著高於對照組 ($p \leq 0.04$)，消化性潰瘍和有手術經驗，則是對照組顯著比病例組盛行 ($p \leq 0.03$)。同時患有高脂血症、痛風和慢性阻塞肺部疾病的對照組病患比例，亦略較對照組為盛行。慢性肝炎和曾經手術過的人，在對照組的比例，則較病例組盛行。

在冠狀動脈心臟病的病例中，有一條冠狀動脈阻塞程度超過 50% 者，共有 246 位 (22.9%)，兩條動脈阻塞超過 50% 者有 200 位 (18.6%)，三條阻塞都超過 50% 者則為 217 位 (20.2%)，依照冠狀動脈阻塞程度分組之人口學資料如表五所示。隨著年齡的增加，冠狀動脈阻塞程度也越趨嚴重，阻塞一條之病患平均年齡為 64.0 歲，兩條者為 65.0 歲，三條者

為 65.3 歲，達到統計上顯著相關 ($p < 0.001$)。男性的冠狀動脈阻塞盛行率高於女性。吸菸盛行率隨著阻塞數增加而增加 ($p < 0.001$)，皆是吸菸者比非吸菸者多。肌酐酸、尿酸、膽固醇和三酸甘油脂之濃度，隨著冠狀動脈阻塞程度愈高，濃度也隨之提高 ($p < 0.001$)，LDL 和 VLDL 亦有相同趨勢 ($p \leq 0.06$)，HDL 雖無依疾病嚴重程度減少，但有隨著嚴重程度而減少的趨勢 ($p < 0.001$)。冠狀動脈阻塞程度愈高，有高血壓和糖尿病的比率也愈高。

研究對象生活習慣和冠心病相關分析示於表六，吸菸習慣方面，目前持續有吸菸習慣者，會顯著增加罹患冠狀動脈心臟病的風險，高達 1.90 倍 (95% CI = 1.45-2.49)，經年齡、性別校正之後，更高達 2.04 (95% CI = 1.48-2.82)，已戒菸者罹患冠心病的風險亦較從未吸菸者高 39%。以吸菸量計算，一天一包菸以下者之風險較未吸菸者高 1.3 倍，一天吸菸高於一包者，罹病的風險更高達 2 倍左右，且具有統計顯著意義 (OR = 2.17, 95% CI = 1.48-3.20)。酒類之飲用習慣方面，有喝酒習慣者會降低罹患冠狀動脈心臟病的風險 (OR = 0.75, 95% CI = 0.56-1.00)，校正年齡、性別之後，保護作用更加顯著，較無飲酒習慣者降低 33% 之罹病風險 (OR = 0.67, 95% CI = 0.48-0.92)。

依研究對象共病狀態分組計算之勝算比如表七所示，患有高血壓者，罹患冠狀動脈心臟病的風險高達 1.61 倍 (95% CI = 1.26-2.07)，校正年齡、性別後則降為 1.51 倍，依然具有顯著意義 ($p = 0.002$)。罹患有糖尿病者，不論是否校正年齡、性別，得到冠心病的勝算比更將近 3 倍，並且達到統計上顯著水準 ($p < 0.001$)。患有高脂血症、腎衰竭和痛風者，雖不具顯著性，亦可能增加得到冠心病的風險。有消化性潰瘍和手術經驗者，對於冠心病則具有顯著的保護作用，勝算比分別為 0.52 (95% CI =

0.36-0.77) 與 0.75 (95% CI = 0.56-0.99)。患有慢性肝炎和慢性阻塞肺部疾病者，可能具有保護作用，但未達統計上顯著水準 ($p \geq 0.62$)。

各項生化指標若異於正常值，皆有可能提高罹患冠狀動脈心臟病之風險(表八)。肌酐酸值若不正常，得到冠心病之 OR 為 2.01，校正年齡、性別後則為 1.66 (95% CI = 1.21-2.27)。尿酸濃度高於正常值 8.0 mg/dl 時，罹病風險為 1.44 ($p < 0.05$)，校正之後為 1.27 ($p < 0.05$)。HDL 高於正常值時，無論是否校正性別、年齡，皆有降低罹病的趨勢，但並未達顯著 ($p \geq 0.13$)。LDL 值越高，則罹患冠狀動脈心臟病的勝算比亦隨之提高，由 130 ~ 159 mg/dl 的 1.70，增加到 160 ~ 189 mg/dl 的 1.83，最大為高於 190 mg/dl 的 2.13。校正年齡、性別之後，三組的 OR 分別為 1.68，1.92 和 2.49。膽固醇、三酸甘油脂與 LDL 亦有相似之趨勢，數值愈高罹病之風險也愈高。膽固醇 ≥ 240 mg/dl 時，罹患冠心病之風險超過 2.5 倍 (OR = 2.52, 95% CI = 1.78-3.54)，三酸甘油脂 ≥ 400 mg/dl 時之風險超過 2.6 倍 (OR = 2.63, 95% CI = 1.55-4.46)。VLDL 方面，大於 40 mg/dl 的 OR 為 2.24。

經由逐步 (stepwise) 回歸方式建立可能影響冠狀動脈心臟病之危險因子的多變項邏輯斯迴歸模式如表九所示。model 1 為所有研究對象的迴歸分析結果；發現每增加一歲患病風險之 OR = 1.06 (95% CI = 1.04-1.08)，男性顯著地比女性危險 (OR = 2.04, 95% CI = 1.36-3.05)，糖尿病者較正常者危險 (OR = 2.20, 95% CI = 1.51-3.19)，有心血管疾病家族史者風險較高 (OR = 1.44, 95% CI = 1.00-2.09)，目前吸菸者和戒菸者較不吸菸高 3.06 倍 (95% CI = 2.04-4.59)，和 1.93 倍 (95% CI = 1.10-3.39)。LDL 值愈高愈危險，比起 < 130 mg/dl，130 ~ 159 mg/dl、160 ~ 189 mg/dl 和 ≥ 190 mg/dl 的勝算比，分別為 1.56 (95% CI = 0.94-2.59)、

1.81 (95% CI = 1.03-3.20) 和 1.70 (95% CI = 0.88-3.27)。高膽固醇、高三酸甘油脂和高血壓也有增加罹患冠心病的風險。HDL 值高、有飲酒習慣者，皆具有保護作用 OR 分別為 0.78(95% CI = 0.53-1.15)和 0.52(95% CI = 0.35-0.77)。

model 2 為具有 DNA 檢體者的多變項邏輯斯迴歸模式。與 model 1 比較，少了 LDL、三酸甘油脂、家族史和高血壓等因子。每增加一歲罹病風險增加 1.06 倍(95% CI = 1.04-1.07)，男性較女性高出 79%的危險(OR = 1.79, 95% CI = 1.08-2.95)，有吸菸習慣者較不曾吸菸者危險性超過 3 倍 (OR = 3.48, 95% CI = 2.07-5.85)，糖尿病患者較正常者危險 (OR = 4.13, 95% CI = 2.46-6.93)，比起膽固醇 < 200 mg/dl 者，200 ~ 239 mg/dl 和 ≥ 240 mg/dl 的 OR 分別為 1.26 (95% CI = 0.83-2.46) 和 3.24 (95% CI = 1.90-5.51)。有飲酒習慣、HDL 值高者之勝算比分別為 0.56 (95% CI = 0.34-0.92) 與 0.59 (95% CI = 0.36-0.96)，皆具有顯著的保護作用。

而具有血漿樣本罹患冠心病危險性之多變項邏輯斯迴歸模式如 model 3。結果與 model 1 相似，但少了 HDL、LDL 和高血壓三個因子，卻多了尿酸一項因子。年長、男性、吸菸習慣、糖尿病和膽固醇高於 240 mg/dl 皆會顯著增加冠心病的風險。另外尿酸濃度高者，風險較正常者提高 67% (OR = 1.67, 95% CI = 1.06-2.63)。有飲酒習者之之風險會降低超過 50% (OR = 0.45, 95% CI = 0.26-0.78)。

第二節 氧化壓力基因多形性與冠狀動脈心臟病之相關性

合計共有 1076 位個案，收集到之 DNA 檢體共計 691 位 (64%)，比較起無收集到 DNA 之個案，性別與年齡在兩者之間並無差異。對照組之 MnSOD -9Ala 對偶基因頻率為 7.14%，CAT 之 -262T 頻率為 3.01%，GPx1 之 198Leu 頻率為 4.48%，MnSOD Val-9Ala、CAT C-262T 和 GPx1 Pro198Leu 在對照組之分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 (p 值分別為 0.40、0.65 和 0.50)。此三種氧化壓力基因多形性在病例組及對照組的分布狀況如表十，發現 MnSOD -9Ala 的分布略有差異 ($p = 0.06$)，但若將含有 Ala 對偶基因合併 (Val/Ala + Ala/Ala)，與 Val/Val 之分布即有顯著差異 ($p = 0.02$)。病例與對照兩組在 CAT C-262T、GPx1 Pro198Leu 之分布情形差不多，若將含有 CAT -262T 對偶基因合成一組，雖然病例組 T 對偶基因較對照組多，但未達到顯著差異。GPx1 則未發現 Leu/Leu 基因型的個案。

表十一為研究對象之氧化壓力基因型分組之勝算比，MnSOD 基因以 Val/Val 為參考族群，Val/Ala 得到冠心病的 OR 為 1.60，校正年齡、性別、吸菸習慣、飲酒習慣、膽固醇濃度和 HDL 等危險因子之後更提高至 1.78，皆達到顯著差異 ($p < 0.05$)。Ala/Ala 有提升風險的趨勢但未達顯著性。若將含有 Ala 對偶基因合成一組，OR = 1.69 (95% CI = 1.07-2.65)，校正後為 1.81 倍，皆達統計標準 ($p \leq 0.03$)。CAT 基因以 C/C 為參考族群，無論是 C/T、T/T 或是將兩組合併，甚至是校正危險因子之後，都有提高得病之風險，OR 介於 1.37-1.64，但未達統計上顯著意義。GPx1 基因以 Pro/Pro 為參考族群，Pro/Leu 基因型得到冠心病的勝算比，不論是否有經過校正，皆無顯著的提升。

冠狀動脈阻塞程度與氧化壓力基因型之相關性分析如表十二所示，以 MnSOD Val/Val 且沒有動脈阻塞者為參考族群，基因型為 Val/Ala + Ala/Ala 者，患有一條冠狀動脈阻塞 OR = 2.04 (95% CI = 1.20-3.46)，二條阻塞為 1.64 (95% CI = 0.92-2.91)，三條阻塞為 1.39 (95% CI = 0.80-2.44)，校正年齡、性別、吸菸習慣、飲酒習慣、膽固醇濃度和 HDL 後，OR 值亦呈現下降趨勢 (OR 分別為 2.34，2.15 和 1.67)。CAT 基因以 C/C 為參考族群，基因型為 C/T + T/T 者，OR 值隨阻塞程度越趨嚴重也越來越高，從阻塞一條的 1.43，阻塞二條的 1.54，到阻塞三條的 1.94，但皆未達顯著。校正危險因子之後，亦呈現相同趨勢，仍未達顯著差異。GPx1 基因以 Pro/Pro 為參考族群，Pro/Leu 基因型對於冠心病之動脈阻塞程度，不論是否有經過校正，並無發現明顯的差異，OR 值介於 0.74 至 1.43 之間。

進一步以診斷年齡、性別來探討氧化壓力基因多形性與冠狀動脈心臟病的相關性，如表十三、十四所示。在診斷年齡未滿 60 歲之個案中發現，MnSOD 基因有 Ala 對偶基因者，相較於 Val/Val 者得到冠心病的 OR 為 1.84(95% CI = 0.84-4.03)，而在大於 60 歲以上個案的 OR 為 2.16(95% CI = 0.95-4.89)，年齡與 MnSOD 基因型間，並無交互作用。CAT 基因有 T 對偶基因者，相較於 C/C 基因型，在未滿 60 歲及大於 60 歲以上之個案得病 OR 分別為 3.65(95% CI = 0.94-14.1)和 0.71(95% CI = 0.29-1.74)，年齡與 CAT 基因型間並無交互作用，但有修飾的趨勢。GPx1 基因型變異之風險，不受診斷年齡所影響。以性別分組探討氧化壓力基因多形性與冠狀動脈心臟病的相關性，經年齡、抽菸習慣、喝酒習慣、膽固醇濃度和 HDL 校正後發現，性別與這三個基因之間並無顯著交互作用 (p 皆大於 0.32)。

表十五為氧化壓力基因 MnSOD、CAT、GPx1 三者的組合對冠心病之勝算比，發現三個基因之間並未有明顯的交互作用 (p 值皆大於 0.56)。在屬於 GPx1 野生基因型族群中，為 MnSOD 變異型者，罹患冠狀動脈心臟病危險增加到 1.77 倍，具統計上顯著意義 (95% CI = 1.09-2.87)，經校正之後更增加到 1.98 倍。在屬於 GPx1 變異基因型族群中，不論 MnSOD 基因形為何，危險性略為提高，OR 值介於 1.10-1.41 之間，但都未達顯著差異。在 GPx1 基因與 CAT 基因分析方面，GPx1 為變異型且 CAT 為變異形者有增加風險達 2 倍的趨勢，但未達顯著意義。CAT 基因與 MnSOD 基因的組合分析結果與 GPx1 相似，CAT 為 C/C 基因型，MnSOD 為 Val/Ala + Ala/Ala 者，其罹患冠狀動脈心臟病危險性顯著，校正的 OR 為 1.77 (95% CI = 1.02-3.07)。

進一步將三基因之基因型進行組合如表十六所示，以 MnSOD、CAT、GPx1 之酵素活性較高者 (Val/Val、C/C、Pro/Pro) 為參考族群，三個基因中具有任一基因型有變異者，得到冠心病的風險為 1.52 (95% CI = 1.04-2.22)，校正後提高至 1.63 (95% CI = 1.03-2.58)，具有二個基因有變異型者，其 OR 值更增加至 1.9 倍左右 (校正後 OR = 2.40, 95% CI = 0.73-7.88)。可以發現致病之風險是隨著基因變異數目的增加而上升 (p for trend = 0.017)，研究中並未發現有研究對象同時具有三個變異型基因。

表十七、十八依照診斷年齡、性別分組，分析三基因之基因型組合之差異。診斷年齡小於 60 歲，其中有一基因型發生變異者，得到冠心病的 OR = 1.98 (95% CI = 1.00-3.95)，有二基因發生變異者得到冠心病的 OR 則提高為 4.18 (95% CI = 0.70-25.1)，每增加一個變異形基因，便顯著地提高致病之風險 (p for trend = 0.018)。診斷年齡大於 60 歲以上，基因型變異增加也會增加罹患冠心病的風險，但未達統計上顯著差異 (p for

trend = 0.26)。在男性族群中發現，有一基因型發生變異者，得到冠心病的 OR 為 1.96 (95% CI = 1.09-3.53)，有二基因發生變異者得到冠心病的 OR 值則提高為 4.64 (95% CI = 0.58-36.8)，每增加一個變異形基因，便顯著地提高致病之風險 (p for trend = 0.008)。在女性族群亦有此趨勢，OR 值分別為 1.40 和 2.10，但未達顯著差異。

第三節 氧化壓力基因型和環境因子與冠狀動脈心臟病之相關性

表十九闡釋 MnSOD Val-9Ala、CAT C-262T 和 GPx1 Pro198Leu 基因多形性及吸菸習慣之對冠心病風險共同影響。相較於 MnSOD 基因型為 Val/Val 且不曾吸菸者，個案 MnSOD 基因型為 Val/Val 且有吸菸習慣者，罹患冠狀動脈心臟病的風險為 1.87 倍 ($p < 0.001$)，校正年齡、性別、飲酒習慣和膽固醇濃度後為 2.92 倍 ($p < 0.001$)，個案基因型為 Val/Ala + Ala/Ala 且無吸菸習慣者，無論校正與否風險皆為 1.5 倍左右，未達顯著意義。個案基因型為 Val/Ala + Ala/Ala 且有吸菸習慣者，具有 3.85 倍罹病風險 (95% CI = 1.82-8.16)，經校正之後更提高為 8.41 倍。以 CAT C/C 基因型者且不曾吸菸為參考族群，C/C 基因型且有吸菸習慣者，得到冠心病的 OR 為 2.98 (95% CI = 1.82-4.88)，C/T + T/T 基因型且無吸菸習慣者，OR 值有 1.5 倍，並未達統計上顯著差異，C/T + T/T 基因型且有吸菸習慣者，罹病勝算比為 3.84 (95% CI = 1.20-12.3)。GPx1 基因若為 Pro/Pro 且有抽菸習慣者，風險為 2.99 達統計差異 ($p < 0.001$)，若為 Pro/Leu 且無吸菸者風險並未增加，但 Pro/Leu 且有吸菸習慣者，風險即明顯增加到 5.81 倍 (95% CI = 1.55-21.8)。但此三種氧化壓力基因與抽菸之交互作用，並未達統計上顯著相關 ($p \geq 0.36$)。

表二十探討飲酒習慣及三種基因對冠狀動脈心臟病危險性之共同作用。以 MnSOD 基因型為 Val/Val 且無飲酒習慣者為參考組，個案有 Ala 對偶基因且無飲酒者的風險最高，其罹患冠心病的 OR 為 3.47 (95% CI = 1.59-7.58)。CAT 基因型與飲酒的交互作用與 MnSOD 基因型相似，CAT 基因型為變異的 T 對偶基因且有飲酒者風險最高，為 2.59 (95% CI = 1.06-6.32)。不同的 GPx1 基因型與飲酒習性，對冠心病的風險差異不大，OR 介於 1.02 到 2.24 之間，且皆未達顯著水準。此三種氧化壓力基因與飲酒之交互作用，並未達統計上顯著相關 ($p \geq 0.80$)。

第四節 蛋白質羰基濃度與冠狀動脈心臟病之相關性

研究對象共有 658 人具有血漿檢體 (61%)，病例組和對照組分別有 394 人和 264 人，比較有收集與未收集到血漿檢體之研究對象，兩者在性別與年齡之間並無差異。表二十一為研究個案依人口基本變項分組之羰基濃度分布情形。以全體個案來觀察，病例組之平均羰基濃度為 0.1287 (nmol carbonyls/mg protein)，較對照組的 0.1236 高一些，但並未達統計學上顯著差異 ($p = 0.11$)。依照性別分組，羰基濃度不論在病例或對照組，男女之間並未有顯著差異。依照年齡分組，病例組隨著年紀越大，各組平均羰基濃度也越來越高 (p for trend = 0.03)，從小於 50 歲的 0.1163 (nmol carbonyls/mg protein)，到大於 70 歲的 0.1351，對照組雖有此趨勢，但並未達顯著意義 (p for trend = 0.17)。依照種族分組，各族群病例組之平均羰基濃度皆高於對照組，其中客家族群病例組之平均羰基濃度則顯著高於對照組 ($p = 0.02$)。個性傾向消極、憂愁者，病例組之平均羰基濃度亦顯著高於對照組 ($p = 0.03$) (0.1512 vs. 0.1229 nmol carbonyls/mg

protein)。無論是病例或是對照組，無心血管疾病家族史的個案平均羰基濃度，發現皆高於有家族史者，病例組中無家族史個案的羰基濃度，顯著高於有家族史的個案 ($p = 0.03$)。

在病例與對照組中發現，曾有吸菸者之平均羰基濃度皆高於從未吸菸者 (病例組，0.1296 vs. 0.1275；對照組，0.1248 vs. 0.1228 nmol carbonyls/mg protein)。在病例與對照組中亦發現，有飲酒習慣者之平均羰基濃度皆低於從無喝酒習慣之個案，病例組中不曾喝酒者平均羰基濃度為 0.1305 (nmol carbonyls/mg protein)，高於曾有喝酒者之 0.1223。對照組中不曾喝酒者平均羰基濃度為 0.1241 (nmol carbonyls/mg protein)，高於喝酒者之 0.1229。

依照對照組之蛋白質羰基濃度之三分位數分組，發現羰基濃度愈高，其罹患冠狀動脈心臟病的危險性也愈高 (趨勢檢定 $p < 0.02$) (表二十二)。相對於第一分位，第二分位的危險勝算比為 1.47 倍 (95% CI = 1.00-2.17)，達顯著邊緣，第三分位的勝算比則為 1.58 倍 (95% CI = 1.07-2.33)。校正危險因子後，第二和第三分位相較於第一分位的罹病風險，變為 1.26 和 1.43 倍且未達顯著差異。

表二十三為觀察冠狀動脈阻塞程度對蛋白質羰基濃度的影響。有一條、二條冠狀動脈阻塞超過 50%者，其羰基濃度皆較對照組略高，但無統計上的顯著差異，而有三條動脈阻塞之病患，其平均羰基濃度較健康族群之濃度高出 0.0091 nmol carbonyls/mg protein，且達到統計上顯著差異 ($p = 0.038$)。進一步將潛在干擾因子放入模型中，無論冠心病嚴重程度為何，皆無統計上顯著差異。

羧基濃度依氧化壓力基因型分組如表二十四所示，由於一些研究個案並未同時具有 DNA 和血漿檢體，導致最後進入此分析之病例組有 294 人，對照組有 141 人。在病例組中 MnSOD 基因型為 Val/Ala 或 Ala/Ala 者，其羧基濃度皆較 Val/Val 者高，多一個對偶基因變異，羧基濃度有愈高之趨勢，CAT 基因型為 T/T 基因型，羧基濃度亦較 C/C 基因型高，GPx1 基因型為 Pro/Pro 基因型羧基濃度則是比 Pro/Leu 基因型高。在對照組中，三種基因多形性之羧基濃度，皆有隨著對偶基因變異數增加，呈現有逐漸降低之趨勢，但趨勢檢定皆未達統計上顯著差異。

表二十五表示不同基因型與羧基濃度高低組合時，是否會影響罹患冠狀動脈心臟病之風險。MnSOD 若為 Val/Ala + Ala/Ala，無論羧基濃度高低與否，皆呈現有風險增加之趨勢，OR 值介於 1.33-2.12 之間但未達顯著差異，若 MnSOD 基因型為 Val/Val 的個案，即使羧基濃度較高罹病風險也不會升高 (OR = 0.85)。CAT 基因多形性與 MnSOD 情況類似，羧基濃度高低不影響罹患冠心病之風險，對偶基因有一變異，OR 值介於 1.91-7.39 之間，若 CAT 為 C/C，且羧基濃度高於平均值，冠心病之風險降低約 6%。分析 GPx1 基因型和羧基濃度高低組合發現，罹病風險最低為個案具有 GPx1 Pro/Leu 基因型且羧基濃度高於平均值 (OR = 0.43, 95% CI = 0.11-1.74)，但皆未達統計上顯著差異。基因型和羧基濃度間並未有顯著交互作用 (p 皆大於 0.10)。

第五章 討論

本研究探討生活習慣和冠狀動脈心臟病的相關，結果顯示有吸菸經驗、吸菸量高，皆是罹患冠心病重要之危險因子，而酒類之飲用則具有保護作用，這些生活習慣，對冠心病的影響情形與之前其他研究結果一致[27,28]。多數研究者皆認為，適當的飲酒習慣，對於預防冠狀動脈心臟病的發生，有良好的保護效果。吸菸量愈多或吸菸時間愈長者，引起冠心病的危險性或是因心血管疾病而死亡的機率也隨之升高[65]。

本研究中並未發現BMI值較高者會有較高的罹病風險，與一般所認知的肥胖者較易引起心血管疾病的觀念並不一致[29]。BMI雖常用來當作判定人們肥胖與否的指標，但並非與實際肥胖狀況相符，Tseng[66]在台灣以第二型糖尿病患為研究對象發現，患有冠狀動脈心臟病之病患，其腰臀比（waist/hip ratio, WHR）和BMI值兩種肥胖指標，與無冠心病之病患並無顯著差異，而使用生物電子阻抗儀（Bioimpedance analysis, BIA）所測得之體脂肪比率，即與冠狀動脈心臟病之風險有關，每增加1%的脂肪，風險增加1.02倍。金山世代研究[20]亦推測，肥胖可能是動脈粥狀硬化之中介因子，體重的控制仍是預防心血管疾病重要的課題。

血液分析包括有肌酐酸、尿酸、HDL、LDL、膽固醇、三酸甘油酯及VLDL等生化指標。由單變項分析發現，HDL濃度若高，即有保護人們罹患冠狀動脈心臟病的作用，其餘指標若高於正常範圍，皆有提高罹患冠心病之風險，且都達統計學上顯著作用（ $p < 0.05$ ）。若進入多變項邏輯斯迴歸分析，LDL和三酸甘油酯對於冠心病的作用，則較其他指標顯著。其他在台灣相關之研究則發現，HDL對於冠狀動脈的風險貢獻度，比起

三酸甘油脂、膽固醇和LDL來的重要[66,67]。Chien 等人研究指出，高LDL之危害風險為1.25倍，HDL小於40 mmol/l則為2.09倍，皆達顯著意義[20]。

高血壓及糖尿病一直以來被認為是心血管疾病重要的危險因子，Zyriax[23]等人研究發現，將飲食和臨床因子放入多變項迴歸模型中發現，高血壓和糖尿病對於女性冠心病風險的貢獻較其他因子強，勝算比超過 3 倍且具顯著意義。在台灣許多研究也發現，高血壓及糖尿病與冠狀動脈心臟病之相關性非常顯著[20,66-68]，本研究結果亦發現有相同趨勢，患有糖尿病者罹患冠心病風險勝算比為 2.20 (95% CI = 1.51-3.19)，高血壓患者則增加 29%之風險 (OR = 1.29, 95% CI = 1.51-3.19) 達統計顯著邊緣。本研究之問卷是由個案自行填寫，其患有其他疾病之狀況，除高血壓與糖尿病較為人所認識外，其他疾病之有無並未接受專業醫師再確診，恐有錯誤分組之虞，因此其他疾病之狀態，本研究未納入討論範圍。而高血壓與糖尿病若有錯誤分組之誤差，將導致相關性減小。

過去的研究顯示亞洲人之 MnSOD -9Ala 頻率約為 11-30%，歐洲人則為 41-62%[43-45]，而本研究中對照組為 7.14%，較其他研究稍低；另外 CAT -262T 本篇研究為 3.01%，與中國人族群頻率 4-5%比較[69-71]，略低了一些，然而 Ahsan [51]等人在孟加拉所測的-262T 頻率則高達 16.9%，白種人約為 17.5-20%[45,72,73]。GPx1 Leu 的對偶基因頻率在亞洲人是不高的，在日本只有 5%，白人卻高達 31-36%[45,74]，而本研究則有 4.48%，與日本族群差異不大。種種研究結果顯示，此三種氧化壓力基因多形性之頻率，在種族之間有很大的差異。

MnSOD 至少有一對偶基因帶有 Ala 者，其罹患冠狀動脈心臟病之風險，顯著高於帶有 Val/Val 基因型者；CAT 為 C/T + T/T 者，比起帶有 C/C 者之危險性亦有較高之趨勢；而 GPx1 為 Pro/Leu 者，則對於冠心病的影響

響較無趨勢性。此三種抗氧化基因型與心血管疾病之研究，目前全球少有研究發表。Hsueh [69]等人在台灣的研究發現，MnSOD 基因帶有 Ala 對偶基因者，有 2 倍的風險 (95%CI = 1.0-3.9) 會罹患高血壓，而 CAT 多形性之間則無差異。但在中國也有研究指出，在收縮壓超過 160 mmHg 的高血壓病患，CAT T 對偶基因的血壓，比起野生型更高[49]。在日本，針對第二型糖尿病人進行分析 GPx1 四個多形性位置 (-602A/G, +2C/T, Ala⁵/Ala⁶ 和 Pro198Leu)，這四個位置有強烈的連鎖不平衡；針對 Pro198Leu 分析發現，比起 Pro/Pro 的人，頸動脈厚度、心血管疾病和周邊血管疾病，Pro/Leu 的人有較顯著的盛行[56]。Winter 等人[75]在英國的研究發現，帶有 Ala⁶ 對偶基因者，得到冠狀動脈心臟病的 OR = 2.07 (95%CI = 1.08-3.99)。Valenti 等人針對遺傳性血色素沉著 (haemochromatosis) 病人的研究發現，MnSOD Val/Val 基因型有 10.1 倍的危險性得到心肌病[76]。

在不同疾病之間，基因型的影響有所不同。以MnSOD基因來看，在急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia) [77]、糖尿病[46]、乳癌，尤其是停經後婦女[47]，Ala/Ala風險顯著較高；在關節炎、雪氏貝症[12]、女性的動脈中層內膜厚度[78]則是Val/Val風險顯著較高。CAT基因而言，不吸菸且為氣喘者[71]、第一型糖尿病病患[79]帶有T對偶基因，具有顯著的保護作用；而高血壓[49]、砷引起的皮膚角化過度[51]，與帶有T對偶基因顯著相關。GPx1基因來看，帶有Leu對偶基因，會增加罹患乳癌的風險[80]，而Leu與降低的膀胱癌風險有關[74]。本研究結果與這些研究結果，並非完全一致，也顯示出不同種族之間，基因型對於冠心病的影響，即有很大的不同，而每個研究之樣本數不是很大，想要推論到一般大眾的狀態，有其困難度。所以需要進一步擴大個案數，以了解真正具有冠狀動脈心臟病風險之基因型為何。

由表十二可以觀察出，三基因型多形性在冠狀動脈心臟病嚴重程度不同，而產生不同的罹病風險。MnSOD 基因型帶有一 Ala 對偶基因之勝算比，從一條冠狀動脈阻塞超過 50% 的 2.34，到二條動脈阻塞的 2.15，到三條阻塞的 1.67，依疾病嚴重程度不同危險勝算比逐漸下降。而 CAT 基因多形性對冠心病的影響，則是對於冠狀動脈阻塞嚴重的個案影響較大。

CAT 基因型在 60 歲以下的個案，對於影響冠狀動脈心臟病的發生，影響較為明顯。冠心病是一種慢性疾病，各種有關的危險因子，需要長時間的累積才會產生疾病，年紀輕的時候，其他環境毒素在體內的累積，不足以超過基因的影響力，但隨著歲月的增加，環境因子也日益增加，加上酵素活性則是隨著年齡增加而減少，基因多形性對於老年族群罹患冠心病的影響不復存在[40]。而 60 歲以下之族群，基因變異型愈多，使代謝氧化壓力的酵素活性變差，罹患冠心病的風險也隨之提高 (p for trend = 0.018)，顯示出有劑量效應關係的存在。Bastaki [45] 等人的研究發現，MnSOD -9Ala 酵素活性較 Val 來的低，CAT T/T 酵素活性也較 C/C 來的低，GPx1 Lue 活性亦較 Pro 對偶基因低，在兩性之間有相同的現象，表示此三基因之變異形所產生的酵素活性皆較低。

在兩性之間，不論是單看各基因之間基因變異對冠心病之影響，或是三基因合併看其基因變異之劑量效應關係，可發現在男性罹患冠心病的危險性，皆比女性族群來的高，可能是因為此三酵素在女性之酵素活性皆較男性高[41]，比較容易代謝氧化壓力，因而使罹病風險降低。

在吸菸與 MnSOD、CAT 和 GPx1 基因多形性之綜合分析中，發現對冠狀動脈心臟病有共同作用的現象，但皆未達顯著差異。帶有 MnSOD 與 GPx1 產生低酵素活性之基因型且有吸菸習慣者，罹患冠心病之危險性

大大提高，分別為 8.41 和 5.81，皆達統計上顯著水準，有累乘性協同的交互作用趨勢，而 CAT 基因與吸菸之作用，反而有累乘性頡抗的交互作用。飲酒習慣與此三基因型多形性綜合分析中發現，並沒有發現對冠心病有共同作用的現象，MSOD 和 CAT 基因型與飲酒之作用，有累乘性頡抗的交互作用，GPx1 則有累乘性協同的交互作用趨勢。綜合觀之，可發現吸菸及飲酒習慣對於罹患冠心病之影響，較基因型來的有影響力，顯示後天的生活習慣較先天基因型所產生之酵素活性，對於罹患冠心病較有影響力。

蛋白質羰基濃度在病例組與對照組之間，並無顯著差異，但是可以發現病個案之平均羰基濃度，有高於對照組濃度的趨勢。病例組依年齡分層之後，可以發現羰基濃度有隨著年紀變大而變高，與之前其他研究推論是相同的[57]。無論是病例或是對照組，有吸菸習慣者之羰基濃度皆高於不曾吸菸者，顯示出吸菸會增加氧化壓力，這與先前的研究相符合[81]。有喝酒習慣的人，羰基濃度也較不曾喝酒的人來的低，與先前的研究有些出入，在一篇土耳其的研究指出[82]，有酗酒習慣的人，其羰基濃度、內生性 DNA 損傷和過氧化氫導致的 DNA 損傷，都較沒有酗酒習慣的人來的高，不過此研究中有喝酒習慣的個案不多，病例組 28 人、對照組 15 人，所以酒類對於氧化壓力的影響，需要近一步研究。

蛋白質羰基濃度，在病例與對照兩組之間濃度並無顯著差異，將羰基濃度依三分位分組後，最高濃度之 OR 值僅較最低濃度高些（43%），但不具顯著差異。而依照疾病嚴重程度分組後發現，阻塞三條冠狀動脈者，其羰基濃度較健康族群顯著來的高。一篇收集了 30 位冠心病患與 30 位健康個案的研究發現，病例組較對照組高，依嚴重程度分組，羰基濃度在三條冠狀動脈阻塞超過 50%者最高，其次為一條阻塞者，濃度最低

則為阻塞兩條的人[63]，與本研究結果相似。

Hong[83]等人在南韓的研究，以 81 位懷孕婦女為研究對象發現，帶有 MnSOD 至少一個變異形 (Val/Ala + Ala/Ala) 對偶基因者，其 8-OH-dG 氧化壓力指標濃度，顯著高於具有 Val/Val 者。本研究中亦發現，病例個案帶有 Ala 者，其蛋白質羰基濃度高於具有 Val/Val 者，顯示出 MnSOD 基因之變異形對偶基因，代謝氧化壓力的能力較差，導致蛋白質羰基濃度升高。CAT 和 GPx1 基因型為 C/T + T/T 和 Pro/Leu 之羰基濃度，則較 C/C 和 Pro/Pro 基因型來的低，可能由於 MnSOD 為代謝氧化壓力的第一線，已將氧化壓力代謝掉，因此 CAT 和 GPx1 基因之影響已看不出來。在對照組方面，三基因具變異型基因者，羰基濃度皆較野生型來的低，可能是因為研究個案過少的緣故，須要再進一步擴大研究對象加以確認此現象。

本研究之研究限制有三：一為本研究所使用之問卷，由護理師發給研究對象自行填寫，問卷中所記載的吸菸及飲酒習慣，並未有明確定義使個案依此定義填寫，其對於共病症之情形，亦為個案自醫師告知後得知，進而填入問卷，並未進一步經過專業醫師確診。本研究之生化指標、血液和血漿檢體，遺漏情形不盡相同，因為檢體為其它檢驗或研究所使用，此為研究限制之二。研究限制三為本研究對象僅從一家醫院中收集，所收集之研究對象是為個案自覺胸悶、胸痛，而自行到醫院進行心導管檢查，與一般人口相比較，對照組個案有較高的風險罹患疾病，本研究結果若推估到台灣地區整體人口，產生有低估之現象。

未來研究需要近一步擴大研究對象之選取，不僅只從一家醫院選取出研究對象，健康族群的選取，需從一般社區選取出來，對照組之羰基濃度及基因型的分布，才會更接近台灣地區人口的實際情形。對於人體

氧化壓力程度，僅測量一種生物標記並不足夠，若多測量其他生物標記，更可以準確推估出其氧化壓力程度，氧化壓力在體內代謝途徑，會經過許多酵素的共同作用，亦可以進一步分析氧化壓力途徑相關酵素之基因型。問卷內容應更精確化，生活習慣如吸菸、飲酒之定義需明確說明，共病症情況也需經專業醫師進一步確診，如經費許可，由受過訓練之護理人員問問卷最佳。



第六章 結論

本研究顯示，吸菸和飲酒與罹患冠狀動脈心臟病之相關相當強，有吸菸習慣者對於罹患冠狀動脈心臟病之風險有關，而有飲酒習慣則會對於罹患冠心病有其保護作用。其它冠心病傳統危險因子，如高血壓、血脂異常、年長與男性，由本研究再度證實會增加冠狀動脈心臟病之危險性。

MnSOD、CAT 和 GPx1 三個抗氧化壓力基因型與冠心病之間，只有發現 MnSOD 基因型與冠狀動脈心臟病風險有關。但進一步觀察後發現，MnSOD、CAT 基因變異型在年輕族群罹病風險有增加趨勢，三基因變異型數量與冠心病之間，有劑量關係效應存在，擁有變異型對偶基因愈多者罹病之危險性愈高。另一方面，蛋白質羰基濃度與冠心病之間亦無顯著相關，但與影響氧化壓力之環境因子暴露有關。

參考文獻

1. WHO: The Atlas of Heart Disease and Stroke. 2004.
2. WHO: Avoiding heart attacks and strokes: Don't be a victim, protect yourself 2005.
3. 衛生署: 台灣死因統計. 2005.
4. Butler J, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S, Vaughan DE, Satterfield S, Newman AB, Goodpaster B, Bauer DC, Holvoet P, Harris TB, de Rekeneire N, Rubin S, Ding J, Kritchevsky SB: Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1595-1602.
5. He Y, Jiang B, Wang J, Feng K, Chang Q, Fan L, Li X, Hu FB: Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1588-1594.
6. Qiao Q: Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006;49:2837-2846.
7. Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandol E, Yesilbursa D, Serdar A: Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clin Biochem* 2006;39:794-803.
8. Beal MF: Oxidatively modified proteins in aging and disease. *Free Radic Biol Med* 2002;32:797-803.
9. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A: Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003;9:169-176.
10. Mayne ST: Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr* 2003;133 Suppl 3:933S-940S.
11. Galle J, Heermeier K: Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2585-2589.
12. Nakao K, Isashiki Y, Sonoda S, Uchino E, Shimonagano Y, Sakamoto T: Nitric oxide synthase and superoxide dismutase gene polymorphisms in Behcet disease. *Arch Ophthalmol* 2007;125:246-251.
13. Arthur JR: The glutathione peroxidases. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1825-1835.
14. Buss H, Chan TP, Sluis KB, Domigan NM, Winterbourn CC: Protein carbonyl measurement by a sensitive ELISA method. *Free Radic Biol Med* 1997;23:361-366.
15. Winterbourn CC, Buss IH: Protein carbonyl measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Methods Enzymol* 1999;300:106-111.
16. Stokes J, 3rd, Kannel WB, Wolf PA, Cupples LA, D'Agostino RB: The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation* 1987;75:V65-73.
17. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR: Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006;54:2688-2696.
18. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR: Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005;118:816-826.
19. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C,

- Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Hong Y: Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-171.
20. Chien KL, Sung FC, Hsu HC, Su TC, Chang WD, Lee YT: Relative importance of atherosclerotic risk factors for coronary heart disease in Taiwan. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:95-101.
 21. Katz DL: Lifestyle and dietary modification for prevention of heart failure. *Med Clin North Am* 2004;88:1295-1320, xii.
 22. Steffen LM, Kroenke CH, Yu X, Pereira MA, Slattery ML, Van Horn L, Gross MD, Jacobs DR, Jr.: Associations of plant food, dairy product, and meat intakes with 15-y incidence of elevated blood pressure in young black and white adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1169-1177; quiz 1363-1164.
 23. Zyriax BC, Boeing H, Windler E: Nutrition is a powerful independent risk factor for coronary heart disease in women--The CORA study: a population-based case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1201-1207.
 24. Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K, Hu FB: Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 2006;355:1991-2002.
 25. Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. *Stroke* 2006;37:20-26.
 26. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G: Alcohol consumption and the incidence of hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension* 2001;37:1242-1250.
 27. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA: Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292:1433-1439.
 28. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE, Cruickshanks KJ: Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA* 1999;282:239-246.
 29. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB: Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2006;113:499-506.
 30. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE: Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001;134:96-105.
 31. Wright CE, O'Donnell K, Brydon L, Wardle J, Steptoe A: Family history of cardiovascular disease is associated with cardiovascular responses to stress in healthy young men and women. *Int J Psychophysiol* 2007;63:275-282.
 32. Humphries SE, Talmud PJ, Hawe E, Bolla M, Day IN, Miller GJ: Apolipoprotein E4 and coronary heart disease in middle-aged men who smoke: a prospective study. *Lancet* 2001;358:115-119.
 33. Terry CF, Loukaci V, Green FR: Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem* 2000;275:18138-18144.
 34. Myerson SG, Montgomery HE, Whittingham M, Jubb M, World MJ, Humphries SE, Pennell DJ: Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE gene insertion/deletion polymorphism: a randomized controlled trial with losartan.

- Circulation 2001;103:226-230.
35. Cotton JM, Webb KE, Mathur A, Martin JF, Humphries SE: Impact of the -455G>A promoter polymorphism in the B fibrinogen gene on stimulated fibrinogen production following bypass surgery. *Thromb Haemost* 2000;84:926-927.
 36. Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, Pimentel DR, Singh K, Colucci WS: Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:379-388.
 37. Giordano FJ: Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* 2005;115:500-508.
 38. Gutierrez J, Ballinger SW, Darley-Usmar VM, Landar A: Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids: the emerging role in signal transduction in vascular cells. *Circ Res* 2006;99:924-932.
 39. Chen Z, Siu B, Ho YS, Vincent R, Chua CC, Hamdy RC, Chua BH: Overexpression of MnSOD protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in transgenic mice. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:2281-2289.
 40. Andersen HR, Nielsen JB, Nielsen F, Grandjean P: Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1997;43:562-568.
 41. Bolzan AD, Bianchi MS, Bianchi NO: Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in human blood: influence of sex, age and cigarette smoking. *Clin Biochem* 1997;30:449-454.
 42. Kinnula VL, Crapo JD: Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors. *Free Radic Biol Med* 2004;36:718-744.
 43. Zhang Z, Zhang X, Hou G, Sha W, Reynolds GP: The increased activity of plasma manganese superoxide dismutase in tardive dyskinesia is unrelated to the Ala-9Val polymorphism. *J Psychiatr Res* 2002;36:317-324.
 44. Van Landeghem GF, Tabatabaie P, Kucinkas V, Saha N, Beckman G: Ethnic variation in the mitochondrial targeting sequence polymorphism of MnSOD. *Hum Hered* 1999;49:190-193.
 45. Bastaki M, Huen K, Manzanillo P, Chande N, Chen C, Balmes JR, Tager IB, Holland N: Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:279-286.
 46. Lee SJ, Choi MG: Association of manganese superoxide dismutase gene polymorphism (V16A) with diabetic macular edema in Korean type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2006;55:1681-1688.
 47. Mitrunen K, Sillanpaa P, Kataja V, Eskelinen M, Kosma VM, Benhamou S, Uusitupa M, Hirvonen A: Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2001;22:827-829.
 48. Quan F, Korneluk RG, Tropak MB, Gravel RA: Isolation and characterization of the human catalase gene. *Nucleic Acids Res* 1986;14:5321-5335.
 49. Jiang Z, Akey JM, Shi J, Xiong M, Wang Y, Shen Y, Xu X, Chen H, Wu H, Xiao J, Lu D, Huang W, Jin L: A polymorphism in the promoter region of catalase is associated with blood pressure levels. *Hum Genet* 2001;109:95-98.
 50. Casp CB, She JX, McCormack WT: Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res* 2002;15:62-66.
 51. Ahsan H, Chen Y, Kibriya MG, Islam MN, Slavkovich VN, Graziano JH, Santella RM: Susceptibility to arsenic-induced hyperkeratosis and oxidative stress genes myeloperoxidase and catalase. *Cancer Lett* 2003;201:57-65.
 52. Mills GC: Hemoglobin catabolism. I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte

- enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J Biol Chem* 1957;229:189-197.
53. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG: Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973;179:588-590.
 54. Lapenna D, de Gioia S, Ciofani G, Mezzetti A, Uchino S, Calafiore AM, Napolitano AM, Di Ilio C, Cuccurullo F: Glutathione-related antioxidant defenses in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998;97:1930-1934.
 55. Ichimura Y, Habuchi T, Tsuchiya N, Wang L, Oyama C, Sato K, Nishiyama H, Ogawa O, Kato T: Increased risk of bladder cancer associated with a glutathione peroxidase 1 codon 198 variant. *J Urol* 2004;172:728-732.
 56. Hamanishi T, Furuta H, Kato H, Doi A, Tamai M, Shimomura H, Sakagashira S, Nishi M, Sasaki H, Sanke T, Nanjo K: Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2004;53:2455-2460.
 57. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R: Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003;329:23-38.
 58. Stadtman ER, Berlett BS: Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease. *Drug Metab Rev* 1998;30:225-243.
 59. Powell SR, Gurzenda EM, Wahezi SE: Actin is oxidized during myocardial ischemia. *Free Radic Biol Med* 2001;30:1171-1176.
 60. Levine RL: Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radic Biol Med* 2002;32:790-796.
 61. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J: Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1009-1016.
 62. Yilmaz IA, Akcay T, Cakatay U, Telci A, Ataus S, Yalcin V: Relation between bladder cancer and protein oxidation. *Int Urol Nephrol* 2003;35:345-350.
 63. Mutlu-Turkoglu U, Akalin Z, Ilhan E, Yilmaz E, Bilge A, Nisanci Y, Uysal M: Increased plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Clin Biochem* 2005;38:1059-1065.
 64. 陳建仁: 流行病學:原理與方法. 聯經出版 1999.
 65. Wen CP, Tsai SP, Chen CJ, Cheng TY: The mortality risks of smokers in Taiwan: Part I: cause-specific mortality. *Prev Med* 2004;39:528-535.
 66. Tseng CH: Body composition as a risk factor for coronary artery disease in Chinese type 2 diabetic patients in Taiwan. *Circ J* 2003;67:479-484.
 67. Lien WP, Lai LP, Shyu KG, Hwang JJ, Chen JJ, Lei MH, Cheng JJ, Huang PJ, Tsai KS: Low-serum, high-density lipoprotein cholesterol concentration is an important coronary risk factor in Chinese patients with low serum levels of total cholesterol and triglyceride. *Am J Cardiol* 1996;77:1112-1115.
 68. Wang TD, Chen WJ, Chien KL, Seh-Yi Su SS, Hsu HC, Chen MF, Liao CS, Lee YT: Efficacy of cholesterol levels and ratios in predicting future coronary heart disease in a Chinese population. *Am J Cardiol* 2001;88:737-743.
 69. Hsueh YM, Lin P, Chen HW, Shiue HS, Chung CJ, Tsai CT, Huang YK, Chiou HY, Chen CJ: Genetic polymorphisms of oxidative and antioxidant enzymes and arsenic-related hypertension. *J Toxicol Environ Health A* 2005;68:1471-1484.
 70. Ho JC, Mak JC, Ho SP, Ip MS, Tsang KW, Lam WK, Chan-Yeung M: Manganese superoxide dismutase and catalase genetic polymorphisms, activity levels, and lung

- cancer risk in Chinese in Hong Kong. *J Thorac Oncol* 2006;1:648-653.
71. Mak JC, Leung HC, Ho SP, Ko FW, Cheung AH, Ip MS, Chan-Yeung MM: Polymorphisms in manganese superoxide dismutase and catalase genes: functional study in Hong Kong Chinese asthma patients. *Clin Exp Allergy* 2006;36:440-447.
 72. Ahn J, Gammon MD, Santella RM, Gaudet MM, Britton JA, Teitelbaum SL, Terry MB, Nowell S, Davis W, Garza C, Neugut AI, Ambrosone CB: Associations between breast cancer risk and the catalase genotype, fruit and vegetable consumption, and supplement use. *Am J Epidemiol* 2005;162:943-952.
 73. Ahn J, Nowell S, McCann SE, Yu J, Carter L, Lang NP, Kadlubar FF, Ratnasinghe LD, Ambrosone CB: Associations between catalase phenotype and genotype: modification by epidemiologic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1217-1222.
 74. Zhao H, Liang D, Grossman HB, Wu X: Glutathione peroxidase 1 gene polymorphism and risk of recurrence in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 2005;66:769-774.
 75. Winter JP, Gong Y, Grant PJ, Wild CP: Glutathione peroxidase 1 genotype is associated with an increased risk of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2003;14:149-153.
 76. Valenti L, Conte D, Piperno A, Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fraquelli M, Vergani A, Gianni C, Carmagnola L, Fargion S: The mitochondrial superoxide dismutase A16V polymorphism in the cardiomyopathy associated with hereditary haemochromatosis. *J Med Genet* 2004;41:946-950.
 77. Koistinen P, Ruuska S, Saily M, Kakko S, Siitonen P, Siitonen T, Savolainen MJ, Kinnula VL, Savolainen ER: An association between manganese superoxide dismutase polymorphism and outcome of chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91:829-832.
 78. Kakko S, Paivansalo M, Koistinen P, Kesaniemi YA, Kinnula VL, Savolainen MJ: The signal sequence polymorphism of the MnSOD gene is associated with the degree of carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;168:147-152.
 79. Chistiakov DA, Zotova EV, Savost'anov KV, Bursa TR, Galeev IV, Stokov IA, Nosikov VV: The 262T>C promoter polymorphism of the catalase gene is associated with diabetic neuropathy in type 1 diabetic Russian patients. *Diabetes Metab* 2006;32:63-68.
 80. Ravn-Haren G, Olsen A, Tjonneland A, Dragsted LO, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Vogel U: Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Carcinogenesis* 2006;27:820-825.
 81. Pignatelli B, Li CQ, Boffetta P, Chen Q, Ahrens W, Nyberg F, Mukeria A, Bruske-Hohlfeld I, Fortes C, Constantinescu V, Ischiropoulos H, Ohshima H: Nitrated and oxidized plasma proteins in smokers and lung cancer patients. *Cancer Res* 2001;61:778-784.
 82. Mutlu-Turkoglu U, Dogru-Abbasoglu S, Aykac-Toker G, Mirsal H, Beyazyurek M, Uysal M: Increased lipid and protein oxidation and DNA damage in patients with chronic alcoholism. *J Lab Clin Med* 2000;136:287-291.
 83. Hong YC, Lee KH, Yi CH, Ha EH, Christiani DC: Genetic susceptibility of term pregnant women to oxidative damage. *Toxicol Lett* 2002;129:255-262.

表一 冠狀動脈心臟病研究對象之人口基本變項分布

基本變項	Cases, n (%) N=663	Controls, n (%) N=413	p-value ^a
性別			<0.001
男	491(74.1)	253(61.3)	
女	172(25.9)	160(38.7)	
年齡 mean (SD), years	64.7(11.9)	58.3(12.2)	<0.001
年齡			<0.001
<50	89(13.4)	102(24.7)	
50~60	105(15.8)	111(26.9)	
60~70	205(30.9)	119(28.8)	
>70	264(39.8)	81(19.6)	
冠狀動脈阻塞程度(條)			
1 / 2 / 3	246/200/217		
種族			0.46
閩南人	503(77.3)	324(79.8)	
外省人	89(13.7)	40(9.9)	
客家人	25(3.8)	18(4.4)	
原住民	6(0.9)	4(1.0)	
其他	28(4.3)	20(4.9)	
個性			0.21
悲觀	73(11.7)	60(15.1)	
樂觀	188(30.1)	106(26.6)	
中庸	364(58.2)	232(58.3)	
工作			0.20
軍公教	66(10.3)	32(7.8)	
自由業	102(16.0)	66(16.2)	
農漁工	156(24.5)	105(25.7)	
家管	159(25.0)	123(30.2)	
其他	153(24.1)	84(20.1)	
家族病史			0.61
有	159(25.4)	91(24.0)	
無	467(74.6)	289(76.0)	

^a 連續變項用 t-test；類別變項用 Chi-square test

表二 冠狀動脈心臟病研究對象之生活習慣分布

生活習慣	Cases, n (%) N=663	Controls, n (%) N=413	p-value ^a
BMI mean (SD), kg/m ²	25.1(4.0)	25.6(3.9)	0.06
BMI			0.20
<18.5	22(3.4)	14(3.4)	
18.5 ~ 24	237(36.2)	123(29.9)	
24 ~ 27	209(32.0)	143(34.8)	
>27	186(28.4)	131(31.9)	
吸菸狀態			<0.001
不曾	302(45.8)	251(60.9)	
有吸菸	276(41.8)	121(29.4)	
已戒菸	82(12.4)	40(9.7)	
吸菸量(包/天)			<0.001
0	302(58.0)	251(71.1)	
<1	63(12.1)	34(9.6)	
≥1	156(29.9)	68(19.3)	
喝酒狀態			0.15
不曾	513(78.2)	298(73.2)	
有喝酒	137(20.9)	106(26.0)	
已戒酒	6(0.9)	3(0.8)	

^a 連續變項用 t-test；類別變項用 Chi-square test

表三 冠狀動脈心臟病研究對象之各項生化指標

生化指標	Cases, n (%) N=663	Controls, n (%) N=413	p-value
肌酐酸 mean ± SD,mg/dl	2.0 ± 2.7	1.7 ± 2.6	0.035
肌酐酸 ^a			<0.001
Normal	360(65.0)	288(78.9)	
Unmoral	179(35.0)	77(21.1)	
尿酸 mean ± SD,mg/dl	8.0 ± 2.0	7.3 ± 2.2	<0.001
尿酸			0.01
<8.0	335(58.7)	218(67.1)	
>8.0	236(41.3)	107(32.9)	
高密度脂蛋白 mean ± SD,mg/dl	34.8 ± 12.5	37.9 ± 14.0	0.001
高密度脂蛋白 ^b			0.58
Normal	456(76.6)	240(75.0)	
Unmoral	139(23.4)	80(25.0)	
低密度脂蛋白 mean ± SD,mg/dl	172.2 ± 43.6	160.4 ± 46.0	<0.001
低密度脂蛋白			0.002
<130	92(15.5)	82(25.6)	
130 ~ 159	145(24.4)	76(23.7)	
160 ~ 189	174(29.2)	85(26.6)	
≥190	184(30.9)	77(24.1)	
膽固醇 mean ± SD,mg/dl	240.8 ± 54.4	224.6 ± 52.4	<0.001
膽固醇			<0.001
<200	145(22.5)	122(32.4)	
200 ~ 239	191(29.6)	124(33.0)	
≥240	309(47.9)	130(34.6)	
三酸甘油酯 mean ± SD,mg/dl	207.9 ± 215.3	160.7 ± 149.1	<0.001
三酸甘油酯			0.002
<200	422(65.6)	281(76.1)	
200 ~ 400	157(24.4)	66(17.9)	
≥400	64(10.0)	22(6.0)	
極低密度脂蛋白 mean ± SD,mg/dl	35.6 ± 33.0	30.2 ± 29.0	0.01
極低密度脂蛋白			0.01
<40	412(69.2)	251(78.4)	
40 ~ 80	152(25.6)	57(17.8)	
≥80	31(5.2)	12(3.8)	

^a 男性不正常為 >1.4 mg/dl, 女性不正常為 >1.2 mg/dl;

^b 男性不正常為 <40 mg/dl, 女性不正常為 <50 mg/dl;

表四 冠狀動脈心臟病研究對象之健康情形分佈

健康情形	Cases, n (%)	Controls, n (%)	p-value ^a
高血壓			<0.001
Yes	353(53.2)	171(41.4)	
No	310(46.8)	242(58.2)	
糖尿病			<0.001
Yes	239(36.1)	66(16.0)	
No	424(63.9)	347(84.0)	
高脂血症			0.19
Yes	101(15.2)	51(12.4)	
No	562(84.8)	362(87.6)	
腎衰竭			0.04
Yes	52(7.8)	19(4.6)	
No	611(92.2)	394(95.4)	
痛風			0.21
Yes	124(18.7)	65(15.7)	
No	539(81.3)	348(84.3)	
慢性肝炎			0.32
Yes	31(4.7)	25(6.0)	
No	632(95.3)	388(94.0)	
消化性潰瘍			0.005
Yes	69(10.4)	67(16.2)	
No	597(89.6)	346(83.8)	
慢性阻塞肺部疾病			0.07
Yes	45(6.8)	17(4.1)	
No	618(93.2)	391(95.9)	
手術			0.03
Yes	179(27.0)	137(33.2)	
No	484(73.0)	276(66.8)	

^a Chi-square test

表五 依冠狀動脈阻塞程度分組比較人口基本變項和生化指標

變項	冠狀動脈阻塞程度 ^a				p-value ^b
	0, n (%)	1, n (%)	2, n (%)	3, n (%)	
全部對象	413(38.3)	246(22.9)	200(18.6)	217(20.2)	
平均年齡 mean ± SD, years	58.3 ± 12.3	64.0 ± 12.3	65.0 ± 12.5	65.3 ± 11.1	<0.001
性別					<0.001
男	253(61.3)	185(75.2)	148(74.0)	158(72.8)	
女	160(38.7)	61(24.8)	52(26.0)	59(27.2)	
BMI mean ± SD, kg/m ²	25.6 ± 3.9	25.5 ± 3.9	24.8 ± 3.8	25.0 ± 4.4	0.05
吸菸狀態					<0.001
不曾	251(60.9)	120(49.2)	95(47.5)	87(40.3)	
曾經	161(39.1)	124(50.8)	105(52.5)	129(59.7)	
喝酒狀態					0.08
不曾	298(73.2)	181(74.5)	157(79.3)	175(81.4)	
曾經	109(26.8)	62(25.5)	41(20.7)	40(18.6)	
肌酐酸 mean ± SD, mg/dl	1.7 ± 2.6	1.8 ± 2.2	1.9 ± 2.6	2.5 ± 3.4	0.007
尿酸 mean ± SD, mg/dl	7.3 ± 2.2	7.8 ± 3.5	7.8 ± 2.3	8.3 ± 3.0	0.002
高密度脂蛋白 mean ± SD, mg/dl	37.9 ± 14.0	36.4 ± 12.8	33.6 ± 11.3	34.3 ± 12.9	0.001
低密度脂蛋白 mean ± SD, mg/dl	160.3 ± 46.0	168.2 ± 43.1	176.5 ± 44.9	172.4 ± 42.7	<0.001
膽固醇 mean ± SD, mg/dl	224.6 ± 52.4	234.0 ± 48.5	244.3 ± 55.6	245.1 ± 58.9	<0.001
三酸甘油脂 mean ± SD, mg/dl	163.7 ± 149.1	186.4 ± 174.2	208.1 ± 168.1	232.0 ± 284.5	<0.001
極低密度脂蛋白 mean ± SD, mg/dl	30.2 ± 29.0	34.1 ± 30.4	35.4 ± 26.4	37.4 ± 40.7	0.06
高血壓					<0.001
無	242(58.6)	131(53.3)	82(41.0)	97(44.7)	
有	171(41.4)	115(46.8)	119(59.0)	120(53.3)	
糖尿病					<0.001
無	347(84.0)	178(72.4)	121(60.5)	125(57.6)	
有	66(16.0)	68(27.6)	79(39.5)	92(42.4)	

^a 對照組為 0；一條冠狀動脈阻塞超過 50%為 1；二條冠狀動脈阻塞超過 50%為 2；三條冠狀動脈阻塞超過 50%為 3

^b 連續變項用 anova；類別變項用 Chi-square test

表六 冠狀動脈心臟病和生活習慣相關之勝算比

生活習慣	Cases, n (%)	Controls, n (%)	OR(95%CI)	OR(95%CI) ^a
BMI, kg/m ²				
<18.5	22(3.4)	14(3.4)	0.82(0.40-1.65)	0.65(0.31-1.38)
18.5~24	237(36.2)	123(29.9)	1.0	1.0
24~27	209(32.0)	143(34.8)	0.76(0.56-1.03)	0.85(0.62-1.18)
>27	186(28.4)	131(31.9)	0.74(0.54-1.01)	0.96(0.69-1.33)
吸菸狀態				
不曾	302(45.8)	251(60.9)	1.0	1.0
有吸菸	276(41.8)	121(29.4)	1.90(1.45-2.49)*	2.04(1.48-2.82)*
已戒菸	82(12.4)	40(9.7)	1.70(1.13-2.58)*	1.39(0.88-2.20)
吸菸量(包/天)				
0	302(58.0)	251(71.1)	1.0	1.0
<1	63(12.1)	34(9.6)	1.54(0.98-2.41)	1.38(0.85-2.23)
≥1	156(29.9)	68(19.3)	1.91(1.37-2.65)*	2.17(1.48-3.20)*
喝酒狀態				
不曾	513(78.2)	298(73.2)	1.0	1.0
有喝酒	137(20.9)	106(26.0)	0.75(0.56-1.00)	0.67(0.48-0.92)*
已戒酒	6(0.9)	3(0.8)	1.16(0.29-4.68)	1.44(0.30-5.52)

^a 調整年齡、性別.

* p<0.05

表七 冠狀動脈心臟病研究對象和共病狀況之勝算比

健康狀況	Cases, n (%)	Controls, n (%)	OR(95%CI)	OR(95%CI) ^a
高血壓				
Yes	353(53.2)	171(41.4)	1.61(1.26-2.07)*	1.51(1.16-1.95)*
No	310(46.8)	242(58.2)	1.0	1.0
糖尿病				
Yes	239(36.1)	66(16.0)	2.96(2.18-4.03)*	2.99(2.17-4.13)*
No	424(63.9)	347(84.0)	1.0	1.0
高脂血症				
Yes	101(15.2)	51(12.4)	1.28(0.89-1.83)	1.36(0.93-1.98)
No	562(84.8)	362(87.6)	1.0	1.0
腎衰竭				
Yes	52(7.8)	19(4.6)	1.76(1.03-3.03)*	1.55(0.88-2.73)
No	611(92.2)	394(95.4)	1.0	1.0
痛風				
Yes	124(18.7)	65(15.7)	1.23(0.89-1.71)	1.07(0.76-1.51)
No	539(81.3)	348(84.3)	1.0	1.0
慢性肝炎				
Yes	31(4.7)	25(6.0)	0.76(0.44-1.31)	0.87(0.49-1.52)
No	632(95.3)	388(94.0)	1.0	1.0
消化性潰瘍				
Yes	69(10.4)	67(16.2)	0.60(0.42-0.86)*	0.52(0.36-0.77)*
No	597(89.6)	346(83.8)	1.0	1.0
慢性阻塞肺部疾病				
Yes	45(6.8)	17(4.1)	1.70(0.96-3.00)	0.98(0.54-1.78)
No	618(93.2)	391(95.9)	1.0	1.0
手術				
Yes	179(27.0)	137(33.2)	0.75(0.57-0.97)*	0.75(0.56-0.99)*
No	484(73.0)	276(66.8)	1.0	1.0

^a 調整年齡、性別.

* p<0.05

表八 冠狀動脈心臟病研究對象依生化指標分組之勝算比

生化指標	Cases, n (%)	Controls, n (%)	OR(95%CI)	OR(95%CI) ^c
肌酐酸 ^a , mg/dl				
Normal	360(65.0)	288(78.9)	1.0	1.0
Unmoral	179(35.0)	77(21.1)	2.01(1.49-2.72)*	1.66(1.21-2.27)*
尿酸, mg/dl				
<8.0	335(58.7)	218(67.1)	1.0	1.0
>8.0	236(41.3)	107(32.9)	1.44(1.08-1.91)*	1.27(0.95-1.72)
高密度脂蛋白 ^b , mg/dl				
Normal	456(76.6)	240(75.0)	1.0	1.0
Unmoral	139(23.4)	80(25.0)	0.91(0.67-1.26)	0.76(0.54-1.06)
低密度脂蛋白, mg/dl				
<130	92(15.5)	82(25.6)	1.0	1.0
130~159	145(24.4)	76(23.7)	1.70(1.13-2.56)*	1.68(1.10-2.58)*
160~189	174(29.2)	85(26.6)	1.83(1.23-2.71)*	1.92(1.27-2.90)*
≥190	184(30.9)	77(24.1)	2.13(1.43-3.18)*	2.49(1.64-3.80)*
膽固醇, mg/dl				
<200	145(22.5)	122(32.4)	1.0	1.0
200~239	191(29.6)	124(33.0)	1.30(0.93-1.80)	1.38(0.97-1.96)
≥240	309(47.9)	130(34.6)	2.00(1.46-2.74)*	2.52(1.78-3.54)*
三酸甘油酯, mg/dl				
<200	422(65.6)	281(76.1)	1.0	1.0
200~400	157(24.4)	66(17.9)	1.58(1.15-2.19)*	1.81(1.29-2.55)*
≥400	64(10.0)	22(6.0)	1.94(1.17-3.22)*	2.63(1.55-4.46)*
極低密度脂蛋白, mg/dl				
<40	412(69.2)	251(78.4)	1.0	1.0
40~80	152(25.6)	57(17.8)	1.62(1.15-2.29)*	1.88(1.32-2.70)*
≥80	31(5.2)	12(3.8)	1.57(0.79-3.12)	2.24(1.10-4.57)*

^a 男性不正常為 >1.4 mg/dl, 女性不正常為 >1.2 mg/dl;

^b 男性不正常為 <40 mg/dl, 女性不正常為 <50 mg/dl;

^c 調整年齡、性別

* p<0.05

表九 冠狀動脈心臟病危險因子之多變項邏輯斯迴歸分析

變項	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value
年齡	1.06(1.04-1.07)	<0.001	1.06(1.04-1.07)	<0.001	1.07(1.05-1.09)	<0.001
性別						
男性/女性	2.04(1.36-3.05)	<0.001	1.79(1.08-2.95)	0.02	2.05(1.22-3.46)	0.007
飲酒習慣						
有/無	0.52(0.35-0.77)	0.001	0.56(0.34-0.92)	0.02	0.45(0.26-0.78)	0.004
吸菸						
不吸菸	1.0		1.0		1.0	
目前吸菸	3.06(2.04-4.59)	<0.001	3.48(2.07-5.85)	<0.001	2.98(1.71-5.20)	<0.001
已戒菸	1.93(1.10-3.39)	0.02	2.44(1.18-5.06)	0.02	1.44(0.70-2.99)	0.32
糖尿病						
有/無	2.20(1.51-3.19)	<0.001	4.13(2.46-6.93)	<0.001	2.12(1.30-3.46)	0.003
膽固醇, mg/dl						
<200	1.0		1.0		1.0	
200~239	1.02(0.61-1.69)	0.95	1.26(0.75-2.12)	0.37	1.22(0.70-2.13)	0.49
≥240	1.63(0.88-3.00)	0.12	3.24(1.90-5.51)	<0.001	2.25(1.31-3.86)	<0.001
HDL						
正常/不正常	0.78(0.53-1.15)	0.21	0.59(0.36-0.96)	0.03	—	—
LDL, mg/dl						
<130	1.0		—	—	—	—
130~159	1.56(0.94-2.59)	0.08	—	—	—	—
160~189	1.81(1.03-3.20)	0.04	—	—	—	—
≥190	1.70(0.88-3.27)	0.11	—	—	—	—
TG, mg/dl						
<200	1.0		—	—	1.0	
200~400	1.26(0.84-1.90)	0.26	—	—	1.28(0.76-2.17)	0.35
≥400	1.85(0.97-3.52)	0.06	—	—	1.58(0.67-3.72)	0.30
家族史						
有/無	1.44(1.00-2.09)	0.05	—	—	1.58(0.96-2.61)	0.07
高血壓						
有/無	1.29(0.93-1.78)	0.12	—	—	—	—
尿酸						
不正常/正常	—	—	—	—	1.67(1.06-2.63)	0.03

^a 經過逐步回歸所挑出的危險因子

^b 有DNA檢體者，經過逐步回歸所挑出的危險因子

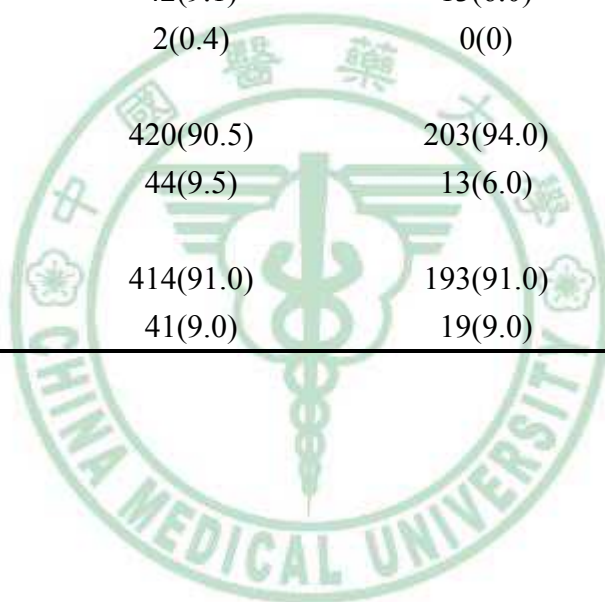
^c 有血漿檢體者，經過逐步回歸所挑出的危險因子

表十 冠狀動脈心臟病研究對象之氧化壓力基因型分佈情形

基因型	Cases, n (%) N=465	Controls, n (%) N=217	p-value ^b
MnSOD			
Val/Val	369(79.3)	188(86.6)	0.06
Ala/Val	85(18.3)	27(12.4)	
Ala/Ala	11(2.4)	2(1.0)	
Val/Val With Ala ^a	369(79.3) 96(20.6)	188(86.6) 29(13.4)	0.02
CAT			
C/C	420(90.5)	203(94.0)	0.25
C/T	42(9.1)	13(6.0)	
T/T	2(0.4)	0(0)	
C/C C/T+T/T	420(90.5) 44(9.5)	203(94.0) 13(6.0)	0.13
GPx1			
Pro/Pro	414(91.0)	193(91.0)	0.98
Pro/Leu	41(9.0)	19(9.0)	

^a Val/Ala + Ala /Ala

^b Chi-square test



表十一 冠狀動脈心臟病研究對象依氧化壓力基因型分組之勝算比

基因型	Cases, n (%)	Controls, n (%)	OR(95%CI)	OR(95%CI) ^a
	N=465	N=217		
MnSOD				
Val/Val	369(79.3)	188(86.6)	1.0	1.0
Val/Ala	85(18.3)	27(12.4)	1.60(1.01-2.56)*	1.78(1.01-3.12)*
Ala/Ala	11(2.4)	2(1.0)	2.80(0.62-12.8)	2.09(0.41-10.6)
With Ala ^b	96(20.6)	29(13.4)	1.69(1.07-2.65)*	1.81(1.05-3.10)*
CAT				
C/C	420(90.5)	203(94.0)	1.0	1.0
C/T	42(9.1)	13(6.0)	1.56(0.82-2.97)	1.37(0.64-2.93)
T/T	2(0.4)	0(0)	—	—
C/T+T/T	44(9.5)	13(6.0)	1.64(0.86-3.10)	1.42(0.67-3.03)
GPx1				
Pro/Pro	414(91.0)	193(91.0)	1.0	1.0
Pro/Leu	41(9.0)	19(9.0)	1.01(0.57-1.78)	1.21(0.60-2.43)

^a 調整年齡、性別、抽菸習慣、喝酒習慣、膽固醇、HDL

^b Val/Ala +Ala/Ala

* p < 0.05



表十二 冠狀動脈阻塞程度與氧化壓力基因型之相關性

基因型	冠狀動脈阻塞程度 ^a			
	0	1	2	3
MnSOD				
Val/Val	188	127	107	135
With Ala ^b	29	40	27	29
OR(95%CI)	1.0	2.04(1.20-3.46)*	1.64(0.92-2.91)	1.39(0.80-2.44)
OR(95%CI) ^c	1.0	2.34(1.26-4.36)*	2.15(1.04-4.46)*	1.67(0.81-3.42)
CAT				
C/C	203	153	122	145
C/T+T/T	13	14	12	18
OR(95%CI)	1.0	1.43(0.65-3.13)	1.54(0.68-3.47)	1.94(0.92-4.08)
OR(95%CI) ^c	1.0	1.40(0.57-3.41)	1.34(0.50-3.63)	1.60(0.64-4.04)
GPx1				
Pro/Pro	193	146	123	145
Pro/Leu	19	17	9	15
OR(95%CI)	1.0	1.18(0.59-2.36)	0.74(0.33-1.70)	1.05(0.52-2.14)
OR(95%CI) ^c	1.0	1.43(0.62-3.29)	1.00(0.36-2.77)	1.34(0.56-3.23)

^a 對照組為 0；一條冠狀動脈阻塞超過 50%為 1；二條冠狀動脈阻塞超過 50%為 2；三條冠狀動脈阻塞超過 50%為 3

^b Val/Ala + Ala/Ala

^c 調整年齡、性別、吸菸習慣、飲酒習慣、膽固醇、HDL

* p < 0.05

表十三 氧化壓力基因多形性與冠狀動脈心臟病之相關性依年齡分組

基因型	<60		≥60		p-value ^c
	cases/controls	OR(95%CI) ^a	cases/controls	OR(95%CI) ^a	
MnSOD					0.98
Val/Val	121/110	1.0	253/80	1.0	
With Ala ^b	31/17	1.84(0.84-4.03)	68/13	2.16(0.95-4.89)	
CAT					0.11
CC	135/125	1.0	293/82	1.0	
CT+TT	15/3	3.65(0.94-14.1)	30/10	0.71(0.29-1.74)	
GPx1					0.78
Pro/Pro	135/113	1.0	279/80	1.0	
Pro/Leu	15/12	1.38(0.53-3.63)	26/7	1.17(0.42-3.27)	

^a 調整性別、抽菸習慣、喝酒習慣、膽固醇、HDL

^b Val/Ala + Ala/Ala

^c Interaction p-value

表十四 氧化壓力基因多形性與冠狀動脈心臟病之相關性依性別分組

基因型	男性		女性		p-value ^c
	cases/controls	OR(95%CI) ^a	cases/controls	OR(95%CI) ^a	
MnSOD					0.93
Val/Val	279/122	1.0	96/68	1.0	
With Ala ^b	68/16	2.43(1.16-5.11)*	31/14	1.55(0.62-3.91)	
CAT					0.32
CC	316/131	1.0	113/76	1.0	
CT+TT	33/7	1.89(0.68-5.20)	12/6	0.94(0.25-3.50)	
GPx1					0.72
Pro/Pro	315/125	1.0	107/72	1.0	
Pro/Leu	30/9	1.36(0.54-3.44)	13/10	1.38(0.42-4.57)	

^a 調整年齡、抽菸習慣、喝酒習慣、膽固醇、HDL

^b Ala/Val+Ala/Ala

^c Interaction p-value

* p < 0.05

表十五 氧化壓力基因型交互作用與冠狀動脈心臟病之勝算比

Genotypes		Cases(%)	Controls(%)	OR (95%CI)	OR (95%CI) ^a	p-value ^b
		N=474	N=220			
GPx1	MnSOD					
Pro/Pro	Val/Val	323(71.8)	166(79.1)	1.0	1.0	0.56
Pro/Pro	With Ala ^c	86(19.1)	25(11.9)	1.77(1.09-2.87)*	1.98(1.11-3.54)*	
Pro/Leu	Val/Val	32(7.1)	15(7.1)	1.10(0.58-2.08)	1.41(0.64-3.11)	
Pro/Leu	With Ala ^c	9(2.0)	4(1.9)	1.16(0.35-3.81)	1.33(0.30-5.86)	
GPx1	CAT					
Pro/Pro	C/C	369(82.0)	180(85.3)	1.0	1.0	0.89
Pro/Pro	C/T+T/T	40(8.9)	12(5.7)	1.63(0.83-3.18)	1.41(0.64-3.14)	
Pro/Leu	C/C	37(8.2)	18(8.5)	1.00(0.56-1.81)	1.20(0.58-2.48)	
Pro/Leu	C/T+T/T	4(0.9)	1(0.5)	1.95(0.22-17.6)	2.05(0.19-22.0)	
CAT	MnSOD					
C/C	Val/Val	326(71.2)	174(80.9)	1.0	1.0	
C/C	With Ala	88(19.2)	28(13.0)	1.68(1.06-2.67)*	1.77(1.02-3.07)*	0.98
C/T+T/T	Val/Val ^c	36(7.9)	11(5.6)	1.60(0.81-3.16)	1.34(0.61-2.94)	
C/T+T/T	With Ala ^c	8(1.7)	1(0.5)	4.27(0.53-34.4)	—	

^a 調整年齡、性別、抽菸習慣、喝酒習慣、膽固醇、HDL

^b Interaction p-value

^c Val/Ala + Ala/Ala

* p < 0.05

表十六 氧化壓力基因型(MnSOD、CAT、GPx1)變異數與冠狀動脈心臟病之勝算比

No. of variant gene	Cases (%)	Controls (%)	OR(95%CI)	OR (95%CI) ^a
0	287(64.4)	155(73.8)	1.0	1.0
1	138(30.9)	49(23.3)	1.52(1.04-2.22)*	1.63(1.03-2.58)*
2	21(4.7)	6(2.9)	1.89(0.75-4.78)	2.40(0.73-7.88)
P for trend			0.017	0.017

^a 調整年齡、性別、抽菸習慣、喝酒習慣、膽固醇、HDL

* p < 0.05

表十七 依年齡分組探討氧化壓力基因型(MnSOD、CAT、GPx1)變異數與冠狀動脈心臟病之勝算比

No. of variant gene	<60		≥60	
	cases/controls	OR (95%CI) ^a	cases/controls	OR (95%CI) ^a
0	94/95	1.0	193/60	1.0
1	43/26	1.98(1.00-3.95)*	95/23	1.32(0.69-2.53)
2	9/3	4.18(0.70-25.1)	12/3	2.01(0.39-10.3)
P for trend		0.018		0.26

^a 調整年齡、性別、抽菸習慣、喝酒習慣、膽固醇、HDL

* p < 0.05

表十八 依性別分組探討氧化壓力基因型(MnSOD、CAT、GPx1)變異數與冠狀動脈心臟病之勝算比

No. of variant gene	男性		女性	
	cases/controls	OR (95%CI) ^a	cases/controls	OR (95%CI) ^a
0	219/102	1.0	68/53	1.0
1	94/25	1.96(1.09-3.53)*	44/24	1.40(0.61-3.22)
2	16/3	4.64(0.58-36.8)	5/3	2.10(0.35-12.7)
P for trend		0.008		0.30

^a 調整年齡、性別、抽菸習慣、喝酒習慣、膽固醇、HDL

* p < 0.05

表十九 抽菸和氧化壓力基因型與冠狀動脈心臟病之勝算比

基因型	吸菸 經驗	Cases(%)	Controls(%)	OR (95%CI)	OR ^a (95%CI)	p-value ^b
		N=474	N=220			
MnSOD						
Val/Val	不曾	160(34.5)	111(51.1)	1.0	1.0	0.43
Val/Val	有	208(44.8)	77(35.5)	1.87(1.31-2.68)*	2.92(1.76-4.82)*	
With Ala ^c	不曾	46(9.9)	20(9.2)	1.60(0.90-2.84)	1.45(0.75-2.78)	
With Ala ^c	有	50(10.8)	9(4.2)	3.85(1.82-8.16)*	8.41(2.96-23.9)*	
CAT						
C/C	不曾	186(40.2)	123(56.9)	1.0	1.0	0.82
C/C	有	233(50.3)	80(37.0)	1.93(1.37-2.71)*	2.98(1.82-4.88)*	
C/T+T/T	不曾	20(4.3)	7(3.3)	1.89(0.78-4.60)	1.54(0.57-4.15)	
C/T+T/T	有	24(5.2)	6(2.8)	2.65(1.05-6.66)*	3.84(1.20-12.3)*	
GPx1						
Pro/Pro	不曾	182(40.1)	118(55.7)	1.0	1.0	0.36
Pro/Pro	有	231(50.9)	75(35.4)	2.00(1.41-2.83)*	2.99(1.82-4.93)*	
Pro/Leu	不曾	17(3.7)	13(6.1)	0.85(0.40-1.81)	0.93(0.40-2.19)	
Pro/Leu	有	24(5.3)	6(2.8)	2.59(1.03-6.53)*	5.81(1.55-21.8)*	

^a 調整年齡、性別、喝酒習慣、膽固醇、HDL

^b Interaction p-value

^c Val/Ala + Ala/Ala

* p < 0.05

表二十 飲酒和氧化壓力基因型與冠狀動脈心臟病之勝算比

基因型	飲酒 經驗	Cases(%)	Controls(%)	OR (95%CI)	OR ^a (95%CI)	p-value ^b
		N=474	N=220			
MnSOD						
Val/Val	有	77(16.7)	45(21.3)	1.0	1.0	0.80
Val/Val	不曾	289(62.5)	140(65.4)	1.21(0.79-1.84)	1.95(1.13-3.35)*	
With Ala ^c	有	26(5.6)	8(3.7)	1.90(0.79-4.55)	1.87(0.69-5.01)	
With Ala ^c	不曾	70(15.2)	21(9.8)	1.95(1.06-3.59)*	3.47(1.59-7.58)*	
CAT						
C/C	有	95(20.6)	51(23.9)	1.0	1.0	0.91
C/C	不曾	322(69.9)	149(70.0)	1.16(0.78-1.72)	1.86(1.12-3.07)*	
C/T+T/T	有	6(1.3)	2(0.9)	1.61(0.31-8.27)	1.61(0.17-14.9)	
C/T+T/T	不曾	38(8.2)	11(5.2)	1.85(0.87-3.93)	2.59(1.06-6.32)*	
GPx1						
Pro/Pro	有	92(20.3)	47(22.5)	1.0	1.0	0.88
Pro/Pro	不曾	319(70.6)	143(68.4)	1.14(0.76-1.71)	1.80(1.07-3.05)*	
Pro/Leu	有	9(2.0)	3(1.4)	1.53(0.40-5.93)	1.09(0.25-4.83)	
Pro/Leu	不曾	32(7.1)	16(7.7)	1.02(0.51-2.05)	2.24(0.92-5.48)	

^a 調整年齡、性別、吸菸習慣、膽固醇、HDL

^b Interaction p-value

^c Val/Ala + Ala/Ala

* p < 0.05

表二十一 冠狀動脈心臟病研究對象之羰基濃度分布--依疾病及人口基本變項分組

變項	Cases		Controls		p-value ^a
	N	nmol carbonyls/mg protein (mean ± SD)	N	nmol carbonyls/mg protein (mean ± SD)	
全部研究對象	394	0.1287 ± 0.0434	264	0.1236 ± 0.0374	0.11
性別					
男	285	0.1281 ± 0.0431	158	0.1235 ± 0.0372	0.25
女	109	0.1303 ± 0.0444	106	0.1237 ± 0.0379	0.23
p-value		0.64		0.98	
年齡					
<50	46	0.1163 ± 0.0278	69	0.1183 ± 0.0302	0.72
50~60	67	0.1283 ± 0.0314	68	0.1204 ± 0.0308	0.17
60~70	124	0.1254 ± 0.0337	73	0.1324 ± 0.0449	0.25
>70	157	0.1351 ± 0.0502	54	0.1225 ± 0.0344	0.08
p for trend		0.03		0.17	
種族					
閩南人	297	0.1264 ± 0.0359	211	0.1254 ± 0.0357	0.76
外省人	49	0.1384 ± 0.0755	19	0.1300 ± 0.0551	0.66
客家人	18	0.1319 ± 0.0384	14	0.1035 ± 0.0255	0.02
原住民	4	0.1218 ± 0.0130	3	0.1110 ± 0.0147	0.35
其他	18	0.1342 ± 0.0501	12	0.0976 ± 0.0189	0.01
個性					
悲觀	45	0.1512 ± 0.0827	39	0.1229 ± 0.0331	0.03
樂觀	110	0.1262 ± 0.0365	63	0.1272 ± 0.0463	0.88
中庸	216	0.1243 ± 0.0332	151	0.1223 ± 0.0354	0.57
工作					
軍公教	33	0.1237 ± 0.0294	24	0.1162 ± 0.0291	0.34
自由業	67	0.1321 ± 0.0400	40	0.1230 ± 0.0289	0.18
農漁工	94	0.1264 ± 0.0341	68	0.1218 ± 0.0363	0.41
家管	98	0.1356 ± 0.0623	84	0.1270 ± 0.0393	0.26
其他	86	0.1248 ± 0.0356	45	0.1252 ± 0.0446	0.96
家族病史					
無	282	0.1306 ± 0.0474	182	0.1257 ± 0.0400	0.22
有	93	0.1216 ± 0.0306	59	0.1171 ± 0.0266	0.35
p-value		0.03		0.06	
吸菸狀態					
不曾	182	0.1275 ± 0.0473	163	0.1228 ± 0.0386	0.30
曾吸菸	211	0.1296 ± 0.0399	101	0.1248 ± 0.0355	0.30

p-value		0.64		0.67	
喝酒狀態					
不曾	312	0.1305 ± 0.0458	194	0.1241 ± 0.0402	0.09
曾喝酒	78	0.1223 ± 0.0322	66	0.1229 ± 0.0289	0.89
p-value		0.07		0.80	

^a t-test



表二十二 羰基濃度與冠狀動脈心臟病之勝算比

羰基濃度 nmol carbonyls/mg protein	Cases, n(%)	Controls, n(%)	OR(95%CI)	OR(95%CI) ^a
	N=394	N=264		
≤0.104	101(25.6)	91(34.5)	1.0	1.0
0.104 ~ 0.128	142(36.0)	87(32.9)	1.47(1.00-2.17)*	1.26(0.77-2.06)
>0.128	151(38.4)	86(32.6)	1.58(1.07-2.33)*	1.43(0.87-2.36)
P for trend			0.02	0.12

^a 調整年齡、性別、抽菸習慣、喝酒習慣、膽固醇、尿酸、糖尿病

* p<0.05

表二十三 冠狀動脈阻塞程度與羰基濃度之相關性

阻塞 程度	N	羰基濃度 mean (SD), nmol carbonyl/mg protein	Model 1 ^a		Model 2 ^b	
			β(SE)	p-value	β(SE)	p-value
0	264	0.1236(0.0374)	參考組	--	參考組	--
1	146	0.1289(0.0430)	0.0053(0.0042)	0.21	0.0006(0.0049)	0.89
2	116	0.1239(0.0343)	0.0003(0.0046)	0.94	-0.0016(0.0053)	0.75
3	132	0.1327(0.0503)	0.0091(0.0044)	0.038	0.0056 (0.0053)	0.28

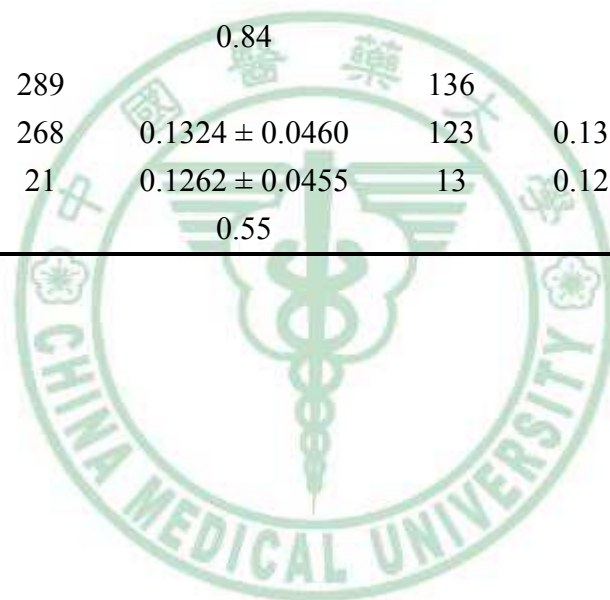
^a 未校正任何危險因子

^b 調整年齡、性別、抽菸習慣、喝酒習慣、膽固醇、尿酸、糖尿病

表二十四 冠狀動脈心臟病研究對象之羰基濃度分布--依疾病及基因型分組

變項	Cases		Controls		p-value ^a
	N	nmol carbonyls/mg protein (mean ± SD)	N	nmol carbonyls/mg protein (mean ± SD)	
MnSOD	294		141		
Val/Val	227	0.1314 ± 0.0448	122	0.1339 ± 0.0350	0.60
Val/Ala	59	0.1330 ± 0.0391	17	0.1265 ± 0.0337	0.53
Ala/Ala	8	0.1516 ± 0.0323	2	0.1205 ± 0.0148	0.24
p for trend		0.23		0.63	
CAT	293		139		
C/C	262	0.1329 ± 0.0485	136	0.1331 ± 0.0389	0.97
C/T	29	0.1299 ± 0.0258	3	0.1263 ± 0.0351	0.82
T/T	2	0.1395 ± 0.0615	0	--	--
p for trend		0.84		0.77	
GPx1	289		136		
Pro/Pro	268	0.1324 ± 0.0460	123	0.1337 ± 0.0382	0.77
Pro/Leu	21	0.1262 ± 0.0455	13	0.1292 ± 0.0479	0.86
p-value ^a		0.55		0.69	

^a t-test



表二十五 氧化壓力基因型和羰基濃度與冠狀動脈心臟病之勝算比

基因型	羰基濃度 ^a	Cases, n(%)	Controls, n(%)	OR(95%CI)	OR (95%CI) ^b	p-value ^c
MnSOD						
Val/Val	≤0.1236	123(41.8)	58(41.1)	1.0	1.0	0.64
With Ala ^d	≤0.1236	31(10.5)	11(7.8)	1.33(0.62-2.83)	1.53(0.56-4.18)	
Val/Val	>0.1236	104(35.4)	64(45.4)	0.77(0.49-1.19)	0.85(0.47-1.52)	
With Ala ^d	>0.1236	36(12.2)	8(5.7)	2.12(0.93-4.85)	1.70(0.62-4.39)	
CAT						
C/C	≤0.1236	136(46.4)	67(48.2)	1.0	1.0	0.69
C/T+T/T	≤0.1236	15(5.1)	1(0.7)	7.39(0.96-57.1)	3.32(0.40-27.5)	
C/C	>0.1236	126(43.0)	69(49.6)	0.90(0.59-1.36)	0.94(0.54-1.65)	
C/T+T/T	>0.1236	16(5.5)	2(1.5)	3.94(0.88-17.6)	1.91(0.37-9.95)	
GPx1						
Pro/Pro	≤0.1236	139(48.1)	59(43.4)	1.0	1.0	0.10
Pro/Leu	≤0.1236	12(4.2)	7(5.2)	0.73(0.27-1.94)	2.44(0.59-10.2)	
Pro/Pro	>0.1236	129(44.6)	64(47.0)	0.86(0.56-1.31)	0.94(0.53-1.65)	
Pro/Leu	>0.1236	9(3.1)	6(4.4)	0.64(0.22-1.87)	0.43(0.11-1.74)	

^a 濃度單位：nmol carbonyls/mg protein

^b 調整年齡、性別、抽菸習慣、喝酒習慣、膽固醇、尿酸、糖尿病

^c Interaction p-value

^d Val/Ala + Ala/Ala

