

赴英國短期進修/職業環境醫學報告

摘要

經國防部補助本人於民國九十六年三月十六日至三月十六日九月十五日赴英國伯明罕大學職業環境醫學研究進修，本人得以有機會學習進修相關空氣污染研究與學習新知。此次進修也完成探討以 Isoprostane 為脂質氧化傷害之指標，們也發現暴露與對照組在 F2-isoprostanes 差異為 0.91ng/ml (95% CI -0.15 to 1.98) (Wilcoxon rank-sum test: $p=0.04$)，在脂溶性與水溶性抗氧化能力皆是對照組比暴露組濃度高，在校正干擾因子後發現 1-hydroxypyrene-glucuronide 與 isoprostane 有顯著的正相關，這意味著機動車輛廢氣的暴露與心血管之效應有關。另外也探討以直接與間接暴露評估方法探討機動車輛廢氣中所含元素碳與有機碳之關係，我們也發現大客車/卡車之元素碳及有機碳之貢獻量高於小客車回數票車道以及小客車找零車道，車流量可以用來作為間接估計這三種車流之有機碳及元素碳之暴露濃度。希望未來能夠進一步窺視其在心血管疾病之致病機轉所扮演之關係，提出可能之環境介入方案與疾病預防、健康促進等措施，對公共衛生有所貢獻。

壹、前言

自己很慶幸有這個機會能在拿到博士學位後出國短期進修，另外要慶幸的是自己有一個 VIP(Very International Person)的指導教授，從美國跑到芬蘭，再從芬蘭跑到英國，自己就有機會來拜訪叨擾他了。伯明罕大學是此次短修之學府；伯明罕大學由 8 個專門院校所組成：文學院、商學院、社會科學院、法學院、工學院、醫學暨牙醫學院、理學院以及教育學院，提供廣泛質佳的課程選擇。英國伯明罕大學係英國大學九十九所大學排行第二十名之學校，該校之環境醫學研究所也是國家及國際間之環境職業衛生研究及教育中心，在國際上，該單位並且為世

界衛生組織合作中心；在區域性，它是英國 West Midland 職業衛生執業人員之訓練中心。該單位之教授兼主任 Dr. Jouni Jaakkola 為本人此次進修之指導教授，這位教授為醫學博士、哲學博士且有分別在環境職業流行病學、胸腔醫學之專長，本人所執行之國科會計畫「機動車輛廢氣與氧化壓力」，我們希望經由短期進修，除在流行病學研究設計、資料統計分析、肺部之健康效應學習更多經驗，另外希藉此促進或加速雙方交流及合作。鑑於過去 Dr. Jaakkola 與本學院合作，我們也有一些初步之成果，在收費站之研究中已有四篇論文獲接受發表在國際學術期刊。我們希望藉著這個模式，並進一步能提出雙邊合作協議下活動，並擴大與國內其他研究單位合作活動，加強促進國際共同合作研究計畫的形成，促進學術交流，提升在此相關領域之競爭力。

伯明罕(Birmingham)是英國的第 2 大城，地處於英格蘭的中心點，四周的大城包括了倫敦 (London)、利物浦 (Liverpool)、曼徹斯特 (Manchester)、布里斯托 (Bristol) 等，因此成為交通樞紐，抵達倫敦只需要 100 分鐘車程。除了陸運的交通，伯明罕國際機場有飛往荷蘭的阿姆斯特丹、法國巴黎、法蘭克福等知名大城的直航航班。鐵公路及航空交通都非常頻繁而便利。

Birmingham，可能最大多人的印象總是離不開地理課本中“黑鄉”的印象。但是除了健全的生活機能外，伯明罕也是購物者的天堂，位於市中心之 Bullring 是全歐洲最大的 Mall，並擁有多種型態的娛樂休閒，在在表顯出大城市的生活情趣。除了工商業發達外，伯明罕亦肩負了英格蘭文化中心地位，擁有全球著名的交響樂團及芭蕾舞團，多樣化的戲院、劇場、美術館、藝廊及各式博物館都能讓遊者一享文化饗宴。

伯明罕大學創校於 1900 年，是世界知名的頂尖學府之一，根據 2004 世界大學排名伯明罕大學排名第 100 名左右。由於伯明罕是個工業城市，當初因應需求而設立的伯明罕大學自然也是以科學、工業及工程等學科起家。走過一個世紀，發展成一所以學術研究為導向的大學，而研究的目標也延伸至各個領域並展現傑出的研究成果，成為世界級的研究型大學。

伯明罕大學除了在科學研究有卓越的聲譽外，該校在人文社會學科、教育、法律等領域也都獲得國際間的好評，曾在英國教育委員會大學研究評鑑（UK Research Assessment Exercise）排名中名列前茅。而伯明罕大學對於歐洲事務的研究也投注了相當心力，並贏得高度評價和威望。

伯明罕大學位於 Edgbaston 的主校區以典雅的紅磚建築聞名，校園中心佇立了一座高達 100 公尺的鐘樓，是為紀念該校首任校長而建，如今亦成為當地最明顯的特色地標。至於鄰近的 Selly Oak 校區佔地約 80 英畝，距市中心只有數英哩，校舍建築風格很多元，新舊各具特色，為這所百年老校的歷史做了最佳見證。伯明罕大學的校園綠草如茵，空間寬敞，校園內遍植栗樹、橡樹及楓樹，綠意盎然，各形各色的學子絡繹穿梭於優美的校園中，讓這裡的環境充滿寧靜又不失活力的獨特氣氛。

伯明罕大學的設備一流，擁有高效能的中央計算系統、藏書近 200 萬冊的大型圖書館、多個跨學科的專業研究機構、齊備的運動及休閒設施。關於交通方面，伯明罕大學因為居於大城的優勢，運輸系統非常便利發達，校內甚至設有專屬的火車站，也是全英國唯一的大學內火車站；本人進修之環境醫學研究所就在火車站出口對面；另外也可搭乘巴士，本人習慣在 Bristol road 街上搭乘 61、62、63 號之公車從學校到市中心約莫只要十五分鐘的車程，比較新鮮的是除了有單層的公車，也有在台灣罕見之雙層公車。

環境醫學研究所現有七位老師以及三位行政人員，教師之研究背景與環境職業醫學、工業衛生實務、人因工程有關；該所現有博士班學生一名，碩士班十多名，除了教學研究外，與工業界關係密切，扮演服務輔導的角色；除此之外該所也負責全國開業醫(General Practice, GP) 之職業醫學之訓練工作，常有持續教育等訓練課程。師資進修期間所長也分配一間辦公室給我作為研究室，同仁們也相當禮遇我這位客人。

這裡的學生教職員皆有其識別證，因而到學校的第一關就是持著所長寫的信函到 security 去照你的大頭照並當場給發給你識別證，這個證件可是進出圖書

館、環境職業醫學研究所之鑰匙，圖書館進出也有不同方向之專用門，並不會像有本學院的學生不刷卡直接從出口進入。另外使用電子資料庫之資源是現代學生之必須工具，id 及 password 是讓你進入這些資源之關卡，但是因短期進修並非屬大學之成員因而沒辦法申請給予長期之帳戶，僅能每次至圖書館給予臨時當日使用之帳戶，這對研究人員實在是一個難題，好在進修單位有一個臨時長期帳號才解決登入使用電腦資源之困境，還好利用這個電腦可以連接到學校的電子期刊，解決了資料搜尋的問題。

這次進修我選擇住在學校的宿舍區 Jarratt hall，宿舍是套房，不過是要跟其他四位室友一起共用廚房，因為自己是短期進修，室友有念大學部數學系、碩士班念 Business、博士班念 public policy、還有來學法語教學的。走路 3 分鐘到 Alidi、12 分鐘左右可到 Sainsburys 買些東西，旁邊有家叫 Big John 的店他們賣的 Fish and chips 真是'俗又大碗'。

在英國天氣是每天見面寒暄時所需要提到的，由於進修期間三到八月僅能提供僅數月之天氣概況，Birmingham 的天氣 3-5 月天氣變化多端，五分鐘前還是豔陽高照，一會兒就傾盆大雨，記得背包一定要放隻可以伸縮的傘。六七月天氣漸穩定日照時間長，sunshine 是這裡得人最嚮往的天氣，早上在辦公室時打開窗戶空氣清新沁涼的感覺真是舒服，但是一到下午日曬將整個屋子曬的暖烘烘的，加上沒甚麼風，相當悶熱。

貳、進修完成之相關研究

在現今的都市裡，機動車輛所排放的廢氣仍是最主要的空氣污染源；機動車輛廢氣是一種混合物，其組成包括懸浮微粒、一氧化碳、碳氫化合物、氮氧化物、硫氧化物、等影響健康的物質。懸浮微粒的粒徑皆是以非常細小(ultrafine)與細小微粒為分佈。文獻指出細小懸浮微粒與呼吸道疾病、心血管疾病率、肺部癌症有

密切的相關，尤其是針對少數敏感族群老人、小孩以及氣喘與慢性病阻塞性疾病的病患的影響更大。細小懸浮微粒的成分含有許多有害物質，例如多環芳香烴、quinone、phenanthraquinone；這些化學物質具有親電子的特性會與細胞內的大分子經由共價鍵等結合方式造成細胞的毒性。當大量的活性氧化物形成時，便會壓制抗氧化防禦的功能而導致氧化壓力。

氧化壓力 (Oxidative stress) 相對在生物學是一個新興的專有名詞，第一次於 1991 年被 Sies 所探討，而自由基與抗氧化物之間的關係近年來也越趨受到大家關注，而廣受注目的原因乃因許多研究指出自由基在許多疾病的發展上扮演相當重要的角色，包括老化、癌症和心血管疾病等。Kelly 指出氧化壓力是過氧化與抗氧化之間的不平衡，導致潛在的傷害。而許多研究也指出當生物體因疾病或營養不良時造成氧化系統和抗氧化系統不平衡，且傾向氧化反應一邊時就產生氧化壓力。氧化壓力能對脂質、蛋白質、DNA 造成氧化傷害 (oxidative damage)，(1) 脂質的傷害：脂質內的各種多元不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs)，尤其是花生四烯酸 (arachidonic acid) 最容易遭受自由基之攻擊而成脂質過氧化物，又因為細胞膜尤其內側細胞膜的主成分磷脂是含大量不飽和脂酸的物質，因此極易受氧化而成過氧化脂質，而脂質過氧化作用對動脈粥樣硬化以及對腦、脊髓之創傷，或是因缺血所引起的傷害確實扮演顯著重要角色，因此，檢測脂質過氧化作用乃是目前最常被學者引用作為自由基對人類疾病或組織傷害所扮演角色的一種指標。(2) 蛋白質的傷害：許多活性氧可以氧化蛋白質上的-SH 基，使許多重要的酵素不活化，且由於蛋白質上經常會結合過度金屬離子，因而 H₂O₂ 會在蛋白質的特定位置上形成 ·OH，使蛋白質成為攻擊目標。(3) DNA 的傷害：在體內 DNA 是自由基攻擊的一個重要目標，·OH 攻擊 DNA 時會造成多種化學性的改變，造成 DNA 鹽基之修飾、交叉連結及 DNA 股斷裂等，特別是雙股 DNA 斷裂無法由細胞修復。

美國環境保護署首次簽署新的國家環境標準，這些新的法規首次針對粒徑

小於 2.5 μm 之細小氣懸微粒定出規範，但引起相當多的爭議，起因於對低濃度的細小微粒與健康效應的關係及機轉迄今並不清楚。另外，細小氣懸微粒造成心肺功能方面的效應在細胞的層面至今其機轉仍不明，細小氣懸微粒如何於人體暴露後在體內產生活性氧化物，這些活性氧化物種如何與抗氧化機制反應，氧化性壓力的易感受性基因多型性扮演的角色為何，懸浮微粒暴露與氧化性壓力的易感受性基因多型性對於氧化壓力危險性獨立與交互作用的情形，最後造成的氧化壓力程度為何，現今這些的研究文獻資料相當有限，因而引發本人探討之動機。另外 2.5 μm 之細小氣懸微粒雖有 *in vitro* 與 *in vivo* 的資料，但也需要流行病學方面之證據；這一以生物性為基礎的研究將有助於闡述細小微粒與健康效應之關係，將遠超過以往生態研究與橫斷研究所得流行病學之證據。

台灣地區人口稠密，車輛數目眾多，從北到南的交通大多依靠現有第一、二高速公路以及二十一座收費站維持交通之運作（高速公路局，2003）。以車流量最大的 A 收費站為例，在上午八時到十二時、下午四時到八時的尖峰時段，據統計，小客車回數票車道每小時通過八百輛以上，平均四點五秒就通過一部小客車；大型車道每小時也有四百輛以上，亦即平均九秒就有一部車通過；除此之外，機動車輛的減速與加速所排放的廢氣濃度是呈現 U 字形的變化，機動車輛在通過收費站時需同樣進行減速與加速的動作，這剛好是兩個廢氣排放較高的階段，在那這麼高密度的車流量作業，收費人員自是會暴露相當高的廢氣濃度。如前所述，機動車輛廢氣所產生之懸浮微粒的粒徑皆是以非常細小(*ultrafine*)與細小為分佈，這懸浮微粒會吸附一些毒性物質並會在體內經氧化還原循環作用(*redox cycling process*)產生自由基，這些自由基有能力與體內的分子如脂質、蛋白質、酵素、核酸作用；但是，人體體內也有抗氧化之防禦機轉包括抗氧化酵素、血液中抗氧化物和飲食攝取抗氧化物；另外的分類方法則是分為細胞內的抗氧化物，如：GSHPX；細胞膜的抗氧化物，如：維生素 E 和 β 胡蘿蔔素；以及細胞外的抗氧化物，例如 Transferrin。在氧化的程序中，抗氧化物作用在幾個不同的時期，抗氧化物能（1）移去氧或降低局部氧濃度；（2）移除催化的金屬離子；（3）移

除關鍵性的活性氧；(4) 清除起始的自由基；(5) 破壞起始反應鍊，而上述機轉來抑制過氧化作用的抗氧化物，可稱為防禦性的抗氧化物。

本研究希藉此高暴露作業以觀察性研究探討機動廢氣所產生的細小懸浮微粒暴露對人體產生的氧化壓力(oxidative stress)來評估抗氧化機制所扮演的角色：

本次進修共完成之目標分別為：

(一)探討以 Isoprostane 為脂質氧化傷害之指標，探討收費人員以尿中

1-hydroxypyrene-glucuronide 為 PAHs 暴露之內在劑量與血中抗氧化能力之關係。

(二)以直接與間接暴露評估方法探討機動車輛廢氣中所含元素碳與有機碳之關係

一、探討以 Isoprostane 為脂質氧化傷害之指標，探討收費人員以尿中

1-hydroxypyrene-glucuronide 為 PAHs 暴露之內在劑量與血中總抗氧化能力之濃度對 Isoprostane 之影響

在執行這研究目的時我們首先對 Raupach 原將二手菸的暴露探討與心血管
疾病之關係，提供了一個模式用以瞭解二手菸所排放出之污染物如何影響心血管
的可能機轉；並企圖從這個模式中套用在機動車輛廢氣之空氣污染研究中。首
先，二手菸包括主流菸與旁流菸，其中以香菸燃燒前端所產生之菸煙佔 85%其餘
則是由主流菸抽煙者吸入後呼出之貢獻；從其污染物之種類來分有氣狀與粒狀污
染物包括(1)尼古丁：它也是造成煙癮的主要物質，因為它具有中樞神經興奮的
作用，會增加心跳速率、末梢血管收縮，尼古丁則會促成冠動脈血管收縮與血小
板凝聚，導致冠狀動脈血流供應心肌能力降低及動脈血栓形成；所以長期吸菸者
易罹患高血壓及心臟血管疾病。(2)一氧化碳：它極易與血中負責運送氧氣的血
紅素結合，會取代氧氣的運送，使血液中氧氣濃度降低，而心臟是體內需氧量最
高的器官之一，若血液的供氧量不足，即產生心肌缺氧的現象影響身體各組織的

功能。(3)焦油：它就是香煙中主要致癌物質，它是一種黑的黏稠物，會附著在呼吸道與組織黏膜，長期會阻塞呼吸道而引起肺氣腫以及各種癌症。

抽煙會使血液中膽固醇 LDL 的含量增加，使血液較黏稠，易形成血栓，導致心臟血管疾病或腦中風，其機轉可能是因為氧化壓力而造成血管發炎反應或是造成血小板活化功能，因而造成急性冠狀動脈症候群； β -腎上腺素刺激、自主神經調節功能失常、一氧化碳暴露會造成負面心肌氧平衡。

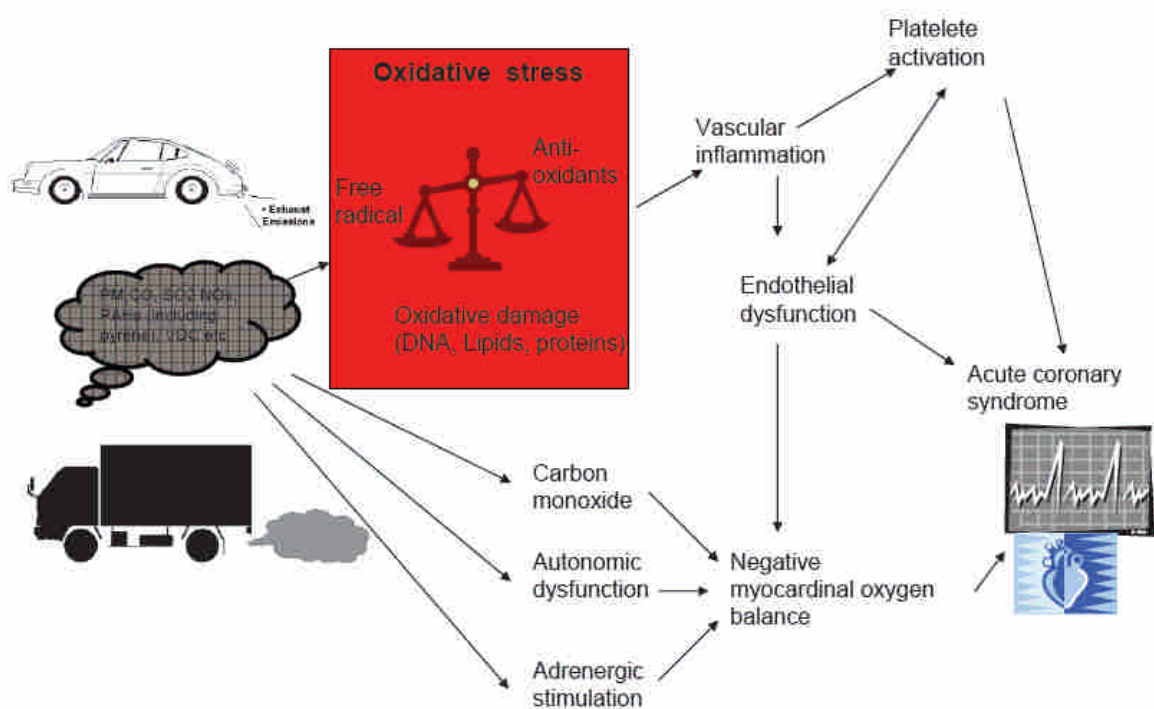


Figure 1. Mechanisms linking traffic exhausts exposure to acute clinical manifestations. (Modified from Raupach et al. Euro Heart J. 2006; 27,386-92.)

脂質的傷害：脂質內的各種多元不飽和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids, PUFAs），尤其是花生四烯酸（arachidonic acid）最容易遭受自由基之攻擊而成脂質過氧化物，又因為細胞膜尤其內側細胞膜的主成分磷脂是含大量不飽和脂酸的物質，因此極易受氧化而成過氧化脂質，而脂質過氧化作用對動脈粥樣硬化以及對腦、脊髓之創傷，或是因缺血所引起的傷害確實扮演顯著重要角色，因此，檢測脂質過氧化作用乃是目前最常被學者引用作為自由基對人類疾病或組織傷害

所扮演角色的一種指標。哺乳動物體內組織中主要的多元不飽和脂肪酸有亞麻油酸(linoleic acid)(18:2)、arachidonic acid(20:4)，以及 docosahexaenoic acid(22:6)。脂質過氧化氫被認為是脂質過氧化反應的主要產物。hydroxyoctadecadienoic acid (HODE)等脂質過氧化氫的形成是由不飽和脂肪醯部分(unsaturated fatty acyl moieties)之間依賴 peroxy radical 的連鎖反應(chain reactions)所引起。因為脂質過氧化氫是過氧化反應的產物，所以這些物質可能也會透過其分解作用而產生過氧化產物。不穩定的過氧化氫會分解成 aldehydes 等更小、更穩定的化合物。

磷脂質的氧化反應產物被分為四類：(1)磷脂質—其中的 isoprostanes 和氫氧脂肪酸等不飽和脂肪酸含有額外的氧；(2)磷脂質—其中的脂肪酸會斷裂，但仍會附著在 glycerol backbone 上；(3)因分裂(fragmentation)而產生被釋放的游離脂肪酸片斷(如：MDA)和透過磷脂質的水解作用而形成的游離氧化脂肪酸；以及(4)lysophosphatidylcho- line—磷脂質 backbone 的水解產物。

Isoprostanes 是前列腺素同分異構物(prostaglandin isomers)；這些物質是 arachidonic acid 氧化反應過程中的主要產物，而此氧化反應是因自由基攻擊細胞膜磷脂質或循環的低密度脂蛋白(LDL)所引起。isoprostanes 被認為是 arachidonic acid 之代謝過程中具有生物活性的新一類產物，並可能和人類的血管疾病有關。F2-isoprostane 8-iso-PGF2 α 的尿液排出量增加被認為和心臟 reperfusion 損傷以及吸煙、糖尿病和高膽固醇血症(hypercholesterolemia)等罹患心血管疾病的危險因子有關。F2-isoprostanes 也存在於動脈硬化的損傷處。研究人員已經發展出 F2-isoprostanes 的氣體色層分析法(gas chromatography)/質量分光計檢法(mass spectrometry)，以及免疫分析法。

由自由基所誘發之低密度脂蛋白(LDL)的氧化反應會產生兩個主要的 aldehydes：MDA 和 4-HNE；這兩個具有活性的物質會在 apolipoprotein B(apoB)中和賴氨酸的殘餘物(lysine residues)相互作用，而 apolipoprotein B 是低密度脂蛋白的蛋白質部分。研究人員利用免疫化學方法發現：被氧化的低密度脂蛋白(oxLDL)和動脈硬化的損傷處皆含有這些蛋白質 adducts。levuglandin E2 等磷脂質 endoperoxides 也會形成蛋白質 adducts。

在以往之流行病學研究發現空氣污染與心血管的死亡率有關，而其真正的致病機轉並不清楚，在本研究即利用脂質過氧化之生物標記探討機動車輛廢氣暴露與此指標之關係，我們也發現暴露與對照組在 F2-isoprostanes 差異為 0.91ng/ml (95% CI -0.15 to 1.98) (Wilcoxon rank-sum test: p=0.04)，在脂溶性與水溶性抗氧化能力皆是對照組比暴露組濃度高，在校正干擾因子後發現

1-hydroxypyrene-glucuronide 與 isoprostane 有顯著的正相關，這意味著機動車輛廢氣的暴露與心血管之效應有關。

二、以直接與間接暴露評估方法探討機動車輛廢氣中所含元素碳與有機碳之關係

目的：本研究希探討車輛密度 (traffic density)此指標與不同種類之機動車輛廢氣之細小懸浮微粒中元素碳與有機碳之關係。

方法：本研究採縱斷式研究法，選取某高車流量的收費站之大客車/卡車之車道、小客車回數票車道、小客車找零車道，以直接暴露評估方法--個人空氣採樣器採取八小時呼吸區之空氣樣本，另以間接暴露評估方法--車輛密度指標，分別探討其與機動車輛廢氣中之細小懸浮微粒中元素碳與有機碳之關係。

結果：研究發現大客車/卡車之車道、小客車找零車道、小客車回數票車道之元素碳濃度分別為 131.71 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (SD 66.15)(n=59)、20.18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (SD 19.54)(n=54)、15.78 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (SD 17.56)(n=108)；每千輛大客車/卡車之車道、小客車找零車道、小

客車回數票車道與元素碳之關係其斜率分別是 59.7、6.8、3.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。有機碳濃度在上述之車道別則分別為 36.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (SD 25.81)(n=59)、19.17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (SD 14.60)(n=54)、18.51 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (SD 12.17)(n=108)，每千輛大客車/卡車之車道、小客車找零車道、小客車回數票車道與有機碳之關係其斜率分別是 8.7、5.6、2.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。結論：大客車/卡車之元素碳及有機碳之貢獻量高於小客車回數票車道以及小客車找零車道，車流量可以用來作為間接估計這三種車流之有機碳及元素碳之暴露濃度。

參、進修心得與建議

此次進修完成了兩篇研究論文，皆是與懸浮微粒相關之空氣污染物之特徵與可能之健康效應。在進修之餘也承蒙 Dr. Jouni Jaakkola 之生活照顧，除了上述之學術工作，我也應邀參加了 Dr. Jaakkola 之家庭聚會以及數次之晚宴。在返台之前也一同前往 Oxford、Bath 去參觀，對英國之人文地理有一些瞭解。

縱觀細小懸浮微粒研究的發展，可以從廣度與深度看出其研究趨勢，在廣度方面，已從人為污染源逐漸向天然污染源發展（如從固定污染源、移動污染源方向擴大到沙塵暴、火山爆發或是森林大火），從一般無機元素組成向元素碳、有機碳、有機分子發展以及生物性氣膠（如細菌、病菌、黴菌等）作進一步研究；從室外環境向室內環境、區域環境、全球環境發展；從研究的深度來看由微米 (micro) 級向亞微米，甚至奈米 (nano) 級的粒度發展；並將細小懸浮微粒的特性與環境效應（如氣候效應）、健康效應以及大氣化學過程密切結合起來，再者，對對細小懸浮粒的採樣與分析技術，也在不斷改進和提昇，應用的手段更為多樣。細小懸浮微粒與呼吸道疾病、心血管疾病率、肺部癌症有密切的相關，尤其是針對少數敏感族群老人、小孩以及氣喘與慢性病阻塞性疾病的病患的影響更大。細小懸浮微粒的成分含有許多有害物質，例如多環芳香烴、quinone、phenanthraquinone；這些化學物質具有具有親電子的特性會與細胞內大分子經由

共價鍵等結合方式造成細胞的毒性，我們的研究發現懸浮微粒中之毒性物質與DNA、脂質的氧化性傷害有關，希望未來能夠進一步窺視其在心血管疾病之致病機轉所扮演之關係，提出可能之環境介入方案與疾病預防、健康促進等措施，對公共衛生有所貢獻。