

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

染料製造廠員工基因多形性的組合與泌尿細胞及分子傷害
的關係(2/2)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-2320-B-038-012-

執行期間：91年08月01日至92年07月31日

執行單位：臺北醫學大學公共衛生學系

計畫主持人：葉錦瑩

報告類型：完整報告

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

中 華 民 國 92 年 12 月 31 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

(第二年度進度報告)

染料製造廠員工基因多形性的組合與泌尿細胞及分子傷害的關係
The association between genetic polymorphism combination and cellular/molecular damage in dyestuff manufacturing workers

計畫編號：NSC 91-2320-B-038-012

執行期間：91年8月1日至92年7月31日

主持人：葉錦瑩

執行機構及單位：台北醫學大學公共衛生學科系所

一、中文摘要

職業性暴露所引起的膀胱癌潛伏期最短為6個月，但也有長至48年者，我國雖已在民國八十一年禁止聯苯胺類染料使用，但停止暴露後仍有機會發病，預估未來膀胱癌患者將陸續出現。對於人類癌腫瘤形成過程的研究，過去學者多專注於探討環境暴露的影響，但在相同環境暴露下，仍出現人類對於疾病有不同的感受性，這可能是由於人與人間遺傳的基因型態與酵素活性不同所致。本研究針對一家位於台灣北部且具有二十年以上歷史之染料製造廠，探討其員工受到職業性暴露後，其巯胺基硫轉移酵素基因型 GSTM1、GSTT1、GSTP1 基因型及尿中之氧化性傷害指標 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OH-dG) 等與泌尿上皮細胞週期指標之間的相關性，期能找出與膀胱癌相關之危險因子。研究結果顯示因工作暴露於聯苯胺類染料下，對於泌尿細胞週期異常有較高的危險性，且若為 GSTM1 與 GSTT1 無效基因型者泌尿細胞週期值異常的危險性高於一般人。對於有抽菸習慣者，同時也喝酒者泌尿細胞週期值異常率較高，若同時為 GSTP1 低效率型 GSTT1 及 GSTM1 無效型者也有較高的危險性。尿中的 8-OH-dG 濃度呈現男性高於女性、吸菸者高於非吸菸者。尿中的 8-OH-dG 值與泌尿細胞週期值異常並無顯著相關，檢測尿中的 8-OH-dG 濃度是否可以作為泌尿細胞週期值異常的指標，須待以後進一步探討。

關鍵詞：巯胺基硫轉移酵素、基因型、

8-OH-dG、泌尿上皮細胞

Abstract

In the past study, the latent period of bladder cancer caused by occupational exposure is six months to forty eight years. Benzidine-based dyes have been produced and used in Taiwan until 1992. It can be expected that new patients with urothelial cancer in the near future. About human cancerization process, academic world formerly just to probe into the environment factors. But under the same exposure, human shows differential susceptibility to diseases. The reason is the variations of genotype and enzyme activity between man to man which inherited. This study was designed to investigate the association of GSTT1, GSTM1 and GSTP1 genotype with the urothelial cells cycle in dye workers, who were working in a dyestuff manufacturing factory which established over twenty years and located at northern part of Taiwan. We hope to more define the risk factors about bladder cancer. The other part of this study is to measure urinary 8-hydroxy-deoxyguanosine, which is a marker of oxidative damage. We hope to investigate the association between urinary 8-hydroxy-deoxyguanosine and urothelial cell damage in dyestuff manufacturing workers. As a result of our study exhibited those who carries genotype of GSTM1 null and GSTT1 null would influence the DNA ploidy of urothelial cells to become abnormal under the exposure

of benzidine. In smoking group, who carries genotype of GSTM1 null, GSTT1 null and slow GSTP1 would in higher risk of abnormal urothelial cells. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine is not statistically significant related with abnormal urothelial cells.

Keywords : glutathione S-transferase, polymorphism, 8-OH-dG, urothelial cells

二、緣由與目的

人體代謝外來物質的途徑分為兩個階段，第一個階段的反應為將外來物質氧化、還原及水解，由第一期酵素（phase enzyme）負責，主要是以細胞色素 P450（cytochrom P450）為主；第二個階段的主要反應為接合反應，提高第一階段反應後產物的水溶性，以利排出體外，這個階段的負責酵素為第二期酵素（phase enzyme），主要是以穀胺基硫轉移酵素（glutathione S-transferase）為主（Ketter, B. and Christodoulides L.G. 1994）。哺乳類動物的 GSTs 酵素依其蛋白結構的差異至少可被分為四大類： α 、 μ 、 π 、 θ ，但並非所有人身上都有這種酵素活性的表現（Bell et al. 1992）；這些酵素是肝臟中主要的解毒酵素群，有許多同功酵素分佈在不同組織中；許多化合物如致癌物、致突變物等可藉由和穀胺基硫的接合反應排出體外，因此 GST 扮演著抑制化學物質致癌性的重要角色（Armstrong, R.N. 1997）。

由 Shinka et al.（1998）的研究指出 GSTM1 無效基因型對染料工人的泌尿系統上皮細胞癌有 29.6% 的歸因百分比，長期暴露者之勝算比更高達 5.051（95%CI = 1.37-18.61）；根據以往的研究顯示，GSTM1 無效基因型者罹患膀胱癌之相對危險性為 1~2 之間（Lin et al. 1991；Zhong et al. 1993；Bell et al. 1993；Brockmoller et al. 1994），若對抽菸的暴露作研究，相對危險性更提高為 5.6，可見先天基因型和後天的環境因子會相互作用（Soni et al. 1995）。Deakin et al.（1996）在多種癌症的研究顯示 GSTT1 無效基因型有顯著的危險，且與 GSTM1 共同分析時，在 GSTM1 無效基因型與 GSTT1 無效基因型的組合下，相較於其他的組合有較高的癌症危險

性；雖然 GST 對人體的效應可能因不同的化學物質而不同，但學者仍肯定 GSTT1 與 GSTM1 一樣會影響致癌的易感性（Rebeck, T.R. 1997）。根據以往的研究顯示 GSTP1 Ile105Val 同型合子對膀胱癌及睪丸癌有較高的危險性（Harries et al. 1998）；在一些關於癌症的模式分析中，認為 GSTP1 調控酵素的過度表現可視為新生腫瘤的生物指標（Sato, K. 1989），並且與治療腫瘤藥物的抗藥性有相關（Black, S.M. and Wolf, C.R. 1991），目前已發現其在胃、直腸、膀胱、乳房、皮膚及肺腫瘤都有過度表現的情形（Moscow et al. 1989；Howie et al. 1990；Peter et al. 1990；Singh et al. 1990；Peter et al. 1992；Singh et al. 1994；Mulder et al. 1995；Mulder et al. 1995；Shimizu et al. 1995）；Watson et al.（1998）認為暴露於外來環境的化學毒物下也會產生 GSTP1 調控酵素的過度表現，並推測組織在形成腫瘤時，若為調控酵素能力較差的低效率 GSTP1 基因型下最為危險。

環境中存在著許多含氧自由基，如 O_2^- 、 H_2O_2 、 OH 、 O_2 等等，生物體經常暴露於其中（Kanofsky et al. 1988），這些氧自由基會進入細胞的正常代謝活動，但也有部份會和分子如 DNA、lipid、protein 進行反應，進而導致氧化性傷害；這些反應的發生頻率是 9×10^4 hits/cell/day（Fraga et al. 1990），而 8-OH-dG 是自由基與 DNA 反應後最常見的氧化片段（Kasai, H. and Nishimura, S. 1984）。研究指出芳香族安類會引起體內過氧化自由基及氧化壓力增加，一般認為膀胱組織中富含 Prostaglandin H synthase，聯苯胺為其最適當的受質，可被活化為 diimine 與自由基的複合物（Whysner et al. 1996），此嗜電性氧化物若無法去除，則易攻擊細胞而造成 DNA 的傷害。氧化性壓力使 DNA 受到氧化性傷害，8-OH-dG 就是其由酵素修補後的主要產物。尿中的 8-OH-dG 是由人體組織及血液代謝而來（見圖 2-6-3），測量尿中的 8-OH-dG 含量為一較不具侵入性的試驗，也許無法藉此了解癌症及老化的機制，但將可提供一項人類危害的生物

監測指標。

三、結果

本研究經資料整合後進入此分析模式共 225 人；如表 1 所示，男性佔全體個案 87%，男女員工性別比為 6.8：1。以年齡分層作比較，男性員工多為 30 至 40 歲，平均年齡為 35.8 歲，女性員工則以 35 歲以下居多數，平均年齡為 31.9 歲，男女員工間的年齡分佈達到統計上的顯著差異；在工作部門方面男女員工間也有顯著上的不同，男性員工有 60.2% 為現場工作者，女性員工則有 82.76% 都是非現場工作者，也因此暴露程度的分層上，男性員工有 53.57% 為高暴露群，女性員工則有 72.41% 集中在低暴露群，男女員工間達到顯著上的差異。在抽菸與喝酒習慣方面，男性有抽菸習慣的者將近五成，有喝酒習慣者為二成以上，但是女性完全沒有抽菸及喝酒習慣的人，男女員工間有統計上顯著的不同。關於男女員工的憋尿習慣，男性員工有憋尿習慣者佔 53.57%，女性員工有此習慣者佔 62.07%，女性員工有憋尿習慣者略高於男性員工，此變項有達到統計上邊緣性的差異。此外男女員工在工作年資、喝咖啡習慣、喝茶習慣、血尿情形、結石等變項上並未有統計上顯著的不同；過去曾經染髮或接觸漆類者僅佔少數，男性員工分別是 3 人及 1 人，女性員工則為 0 人，也未達到統計上顯著的差異。

研究個案 225 人在 G0G1 值、S 值與 G2M 值上如表 2 所示，男女員工並未有顯著的不同，全體平均值分別為 G0G1=80.78±20.69%、S=16.27±19.68% 與 G2M=2.93±5.39%。男性員工的尿中 8-OH-dG 濃度高於女性員工，男性員工的平均值為 2.18ng/ml，女性員工的平均值為 1.81ng/ml，全體員工的平均值為 2.13ng/ml。泌尿細胞週期值的正常與否是以 Murphy 所定義的 G0G1 相為 83% 或 S 相為 17% 作基準，當 G0G1 值大於等於 83% 判定為正常者，反之小於 83% 判定為異常者。

GSTP1 的基因型依 DNA 兩股的變異情形可分為兩股皆無變異的野生同型合子

(W/W) 僅有一股變異的異型合子 (W/M) 以及兩股皆有變異的突變同型合子 (M/M) 男性員工屬於 W/M 及 M/M 型的比例比女性員工略多，但是並未達到統計上顯著的差異，男性員工 GSTP1 屬於 W/W、W/M 與 M/M 型的比例分別是 68.88%、26.02%、5.10%，女性員工則分別是 75.86%、20.69%、3.45%。GSTM1 與 GSTT1 分為無效型基因與非無效型基因兩種，當 DNA 兩股都產生變異時歸類為無效型，兩股皆無變異或仍有一股無變異時歸類為非無效型；GSTP1 則分為高效率型與低效率型兩種，當兩股皆無變異時稱為高效率型，只要有一股變異或兩股都有變異者稱為低效率型。由於女性員工人數較少，且於生理期時會有血尿、細胞剝落等異常情形，故此部份分析排除女性、血尿及結石等異常個案，針對男性作分層分析，研究個案共 186 人。如表 3 所示，針對三個基因型作單變項分析時，僅於 GSTM1 無效型發現對泌尿細胞週期值異常有統計上邊緣性的相關，OR 值為 1.88，但是經過調整年齡、工作場所、工作年資、飲酒、抽菸、憋尿習慣後，並未達到統計上的相關。將基因型兩兩合併作分析時，GSTP1 低效率型及 GSTM1 無效型合併與 GSTP1 高效率型及 GSTM1 非無效型的組合相比，對泌尿細胞週期值異常的 OR 值為 1.61，GSTP1 低效率型及 GSTT1 無效型合併與 GSTP1 高效率型及 GSTT1 非無效型合併後相比的 OR 值為 1.17，但只有 GSTM1 與 GSTT1 無效型合併後與有效型的組合相比，OR 值為 2.13，有達到統計上邊緣性的相關，不過調整過相關危險因子後便無相關。若將三個基因型合併作比較，效率最差的組合與效率最佳的組合相比，對泌尿細胞週期值的 OR 值為 1.94，但並未達到顯著相關。

表 4 的模式分析中，尿中的 8-OH-dG 值是以三等份較高的 2.20ng/ml 作為異常的標準，以大於等於 2.20ng/ml 判定為異常者，基因型組合一為將 GSTT1、GSTM1 兩個基因型合併，基因型的組合 2 是以 GSTP1、GSTM1、GSTT1 三個基因型合併來分析，去除女性、血尿、結石與尿中雜質過多的異常個案，進入此分析模式者為

87 人。模式一顯示調整過工作部門、工作年資、抽菸、憋尿後，尿中 8-OH-dG 值異常者有略高的相對危險性 (OR=1.29, 95%CI=0.39-4.25), 基因型組合 2 效率最差的一組對泌尿細胞異常值也有較高的相對危險性 (OR= 2.79, 95% C.I.= 0.38-20.58), 但是都沒有達到統計上的顯著差異。在模式二中調整了工作部門、工作年資、抽菸、憋尿習慣等變項，尿中的 8-OH-dG 值異常者對泌尿上皮細胞值異常有略高的相對危險性 1.21 (95% C.I.= 0.37-4.01), 基因型組合 1 效率最差的組合 OR 值為 2.15 (95% C.I.= 0.53-8.75), 但是都沒有統計上的相關性。模式三及模式四是將模式一及模式二加入年齡喝酒習慣作調整，結果均與原模式相近。

四、討論

本研究於尿中測得之 8-OH-dG 值全體平均為 2.13ng/ml, 由於受到前處理步驟及偵測儀器不同的影響，前處理部份的回收率也有差異，使目前所見文獻中測得之數據大不相同，有些甚至高達 6.8 ± 4.7 ng/mg Creatinine (n=60) (Pilger et al. 1997), 本研究之研究方法與 Park et al. 於 1992 年的研究較相近，其測得 63 位研究個案之平均濃度為 2.3 ± 1.1 ng/mg Creatinine, 與本篇的研究結果也較相近。男性尿中 8-OH-dG 平均值 (2.18ng/ml) 高於女性 (1.81ng/ml), 與 Loft et al. (1992) 於丹麥的研究結果相符合。關於基因多型性的測定結果，頻率的分佈會因種族而異，過去較少有 GSTP1 基因型於台灣人或中國人的頻率研究，但有研究顯示 GSTM1 無效基因型在台灣人的頻率為 53%~62% (Bell et al. 1992; Hirvonen et al. 1993; Bell et al. 1993; Lin et al. 1994; Smith et al. 1994), GSTT1 無效基因型在中國人的分佈頻率為 51%~64% (Smith et al. 1994; Chenevix-Trench et al. 1995; Rebbeck, T.R. 1997)。本篇研究所得 GSTM1 無效基因型為 60.89%, GSTT1 無效基因型佔 52%, 雖然與王氏 (1999) 的研究略有差異 (54.47%與 55.79%), 但都在頻率範圍內, GSTP1 低效率型 (30.22%) 則與其研究結果相近 (29.47%); GSTP1 變異股數的頻率

(17.56%) 也與 Watson et al. (1998) 對台灣人所作的研究結果 (18.00%) 相近。

針對全體員工的研究，發現僅有 GSTM1 無效基因型單變項分析及 GSTM1 與 GSTT1 無效基因型的組合對泌尿細胞週期值異常有邊緣性的相關 (OR=1.88 及 OR=2.13)。年齡變項在全體的模式分析中呈現反向相關，推測可能有健康工人效應，且陳氏 (1997) 的研究也顯示年齡較大的健康者泌尿細胞週期值仍然呈現良好狀態，年齡對泌尿細胞週期值的異常並沒有顯著相關影響。工作年資 5-9 年者於全體的模式分析呈現正向的相關，尤其在非吸菸者的模式分析中更顯著，故由工作年資可見長期的職業暴露會增加泌尿細胞週期值的異常情形，與陳氏的研究結果相符 (1997)。由於尿中的雜質種類繁多，個人差異性較大，對於異常個案經重複性試驗仍有相同結果，最後進入分析模式者為 87 人。表 4 中對泌尿細胞異常值作模式分析，探討調整危險因子後，尿中 8-OH-dG 值及基因型組合 1、2 之相對危險性。此模式分析中，憋尿習慣者對泌尿細胞週期值異常呈現顯著升高的相對危險性，GSTP1 低效率型與 GSTM1、GSTT1 無效型的組合有較高的相對危險性，也許是因為個案數較少，且經過各變項的調整，並沒有達到統計上的顯著相關性，而尿中 8-OH-dG 濃度也沒有顯示顯著的相關性，根據 Bogdanov et al. (1999) 的研究在為期一年的實驗中，測得的數據隨保存時間有些微變動差距，本研究的尿液已經保存 5 年，有可能影響 8-OH-dG 的測值，對於希望能以 8-OH-dG 作為泌尿細胞異常的指標，期望日後有更多的相關研究再作探討。

五、計畫成果自評

1. 本研究在第一年度已分別完成 *NAT1* 基因型及 *CYP1A2* 基因型之鑑定及其資料分析。
2. 第二年度繼續完成 8-OHdG 之測定，並分析巯胺基硫轉移酵素基因型組合與泌尿上皮細胞及分子傷害之關係。

六、參考文獻

1. Armstrong, R.N. (1997) Structure, catalytic

- mechanism, and evolution of the glutathione transferases. [Review] [121 refs] *Chemical Research in Toxicology*, **10**(1), 2-18.
2. Bell, D.A., Thompson, C.L., Taylor, J., Miller, C.R., Perera, F., Hsieh, L.L. and Lucier, G.W. (1992) Genetic monitoring of human polymorphic cancer susceptibility genes by polymerase chain reaction: application to glutathione transferase mu. *Environmental Health Perspectives*, **98**, 113-117.
 3. Bell, D.A., Taylor, J.A., Paulson, D.F., Robertson, C.N., Mohler, J.L. and Lucier, G.W. (1993) Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **85**(14), 1159-1164.
 4. Black, S.M. and Wolf, C.R. (1991) The role of glutathione-dependent enzymes in drug resistance. [Review] [149 refs] *Pharmacology & Therapeutics*, **51**(1), 139-154.
 5. Brockmoller, J., Kerb, R., Drakoulis, N., Staffeldt, B. and Roots, I. (1994) Glutathione S-transferase M1 and its variants A and B as host factors of bladder cancer susceptibility: a case-control study. *Cancer Research*, **54**(15), 4103-4111.
 6. Chenevix-Trench, G., Young, J., Coggan, M. and Board, P. (1995) Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms: susceptibility to colon cancer and age of onset. *Carcinogenesis*, **16**(7), 1655-1657.
 7. Deakin, M., Elder, J., Hendrickse, C., Peckham, D., Baldwin, D., Pantin, C., Wild, N., Leopard, P., Bell, D.A., Jones, P., Duncan, H., Brannigan, K., Aldersea, J., Fryer, A.A. and Strange, R.C. (1996) Glutathione S-transferase GSTT1 genotypes and susceptibility to cancer: studies of interactions with GSTM1 in lung, oral, gastric and colorectal cancers. *Carcinogenesis*, **17**(4), 881-884.
 8. Fraga, C.G., Shigenaga, M.K., Park, J.W., Degan, P. and Ames, B.N. (1990) Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **87**(12), 4533-4537.
 9. Fraga, C.G., Shigenaga, M.K., Park, J.W., Degan, P. and Ames, B.N. (1990) Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **87**(12), 4533-4537.
 10. Kasai, H. and Nishimura, S. (1984) Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. *Nucleic Acids Research*, **12**(4), 2137-2145.
 11. Ketterer, B. and Christodoulides, L.G. (1994) Enzymology of cytosolic glutathione S-transferases. [Review] [126 refs] *Advances in Pharmacology* (New York), **27**, 37-69.
 12. Lin, H.J., Han, C.Y., Bernstein, D.A., Hsiao, W., Lin, B.K. and Hardy, S. (1994) Ethnic distribution of the glutathione transferase Mu 1-1 (GSTM1) null genotype in 1473 individuals and application to bladder cancer susceptibility. *Carcinogenesis*, **15**(5), 1077-1081.
 13. Liu, Y.H., Taylor, J., Linko, P., Lucier, G.W. and Thompson, C.L. (1991) Glutathione S-transferase mu in human lymphocyte and liver: role in modulating formation of carcinogen-derived DNA adducts. *Carcinogenesis*, **12**(12), 2269-2275.
 14. Mulder, T.P., Manni, J.J., Roelofs, H.M., Peters, W.H. and Wiersma, A. (1995) Glutathione S-transferases and glutathione in human head and neck cancer. *Carcinogenesis*, **16**(3), 619-624.
 15. Mulder, T.P., Verspaget, H.W., Sier, C.F., Roelofs, H.M., Ganesh, S., Griffioen, G. and Peters, W.H. (1995) Glutathione S-transferase pi in colorectal tumors is predictive for overall survival. *Cancer Research*, **55**(12), 2696-2702.

16. Murphy, W.M., Emerson, L.D., Chandler, R.W., Moinuddin, S.M. and Soloway, M.S. (1986) Flow cytometry versus urinary cytology in the evaluation of patients with bladder cancer. *Journal of Urology*, 136(4), 815-819.
17. Moscow, J.A., Fairchild, C.R., Madden, M.J., Ransom, D.T., Wieand, H.S., O'Brien, E.E., Poplack, D.G., Cossman, J., Myers, C.E. and Cowan, K.H. (1989) Expression of anionic glutathione-S-transferase and P-glycoprotein genes in human tissues and tumors. *Cancer Research*, 49(6), 1422-1428.
18. Peters, W.H., Wormskamp, N.G. and Thies, E. (1990) Expression of glutathione S-transferases in normal gastric mucosa and in gastric tumors. *Carcinogenesis*, 11(9), 1593-1596.
19. Peters, W.H., Boon, C.E., Roelofs, H.M., Wobbes, T., Nagengast, F.M. and Kremers, P.G. (1992) Expression of drug-metabolizing enzymes and P-170 glycoprotein in colorectal carcinoma and normal mucosa. *Gastroenterology*, 103(2), 448-455.
20. Pilger A. Germadnik D. Formanek D. Zwick H. Winkler N. Rudiger HW. Habitual long-distance running does not enhance urinary excretion of 8-hydroxydeoxyguanosine. [Journal Article] *European Journal of Applied Physiology & Occupational Physiology*. 75(5):467-9, 1997.
21. Rebbeck, T.R. (1997) Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. [Review] [121 refs] *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 6(9), 733-743.
22. Sato, K. (1989) Glutathione transferases as markers of preneoplasia and neoplasia. [Review] [367 refs] *Advances in Cancer Research*, 52, 205-255.
23. Shimizu, K., Toriyama, F., Zhang, H.M. and Yoshida, H. (1995) The expression of placental-type glutathione S-transferase (GST-pi) in human cutaneous carcinoma in situ, that is, actinic keratosis and Bowen's disease, compared with normal human skin. *Carcinogenesis*, 16(10), 2327-2330.
24. Singh, S.V., Brunnert, S.R., Roberts, B. and Krishan, A. (1990) Differential expression of glutathione S-transferase, glutathione peroxidase and glutathione reductase in normal and malignant human breast tissues. *Cancer Letters*, 51(1), 43-48.
25. Singh, S.V., Xu, B.H., Tkalcevic, G.T., Gupta, V., Roberts, B. and Ruiz, P. (1994) Glutathione-linked detoxification pathway in normal and malignant human bladder tissue. *Cancer Letters*, 77(1), 15-24.
26. Smith, C.M., Kelsey, K.T., Wiencke, J.K., Leyden, K., Levin, S. and Christiani, D.C. (1994) Inherited glutathione-S-transferase deficiency is a risk factor for pulmonary asbestosis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 3(6), 471-477.
27. Soni, M.G., Krishna, T.P. and Krishnaswamy, K. (1995) Human leukocyte glutathione S-transferase isozyme (class mu) and susceptibility to smoking-related cancers. *Journal of Toxicology & Environmental Health*, 46(1), 1-8.
28. Watson, M.A., Stewart, R.K., Smith, G.B., Massey, T.E. and Bell, D.A. (1998) Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis*, 19(2), 275-280.
29. Whysner, J., Verna, L. and Williams, G.M. (1996) Benzidine mechanistic data and risk assessment: species- and organ-specific metabolic activation. [Review] [146 refs] *Pharmacology & Therapeutics*, 71(1-2), 107-126.
30. Zhong, S., Wyllie, A.H., Barnes, D., Wolf, C.R. and Spurr, N.K. (1993) Relationship between the GSTM1 genetic polymorphism and susceptibility to bladder, breast and colon cancer. *Carcinogenesis*, 14(9), 1821-1824.

表 1、染料廠員工之基本人口學資料

變 項	男 性		女 性		總 計	
	人數	百分比	人數	百分比	人數	百分比
年齡*	35.8±5.3 ^a		31.9±5.4 ^a		35.3±5.4 ^a	
<30	21	10.71	10	34.48	31	13.78
30~34	60	30.61	10	34.48	70	31.11
35~39	74	37.76	7	24.14	81	36.00
40	41	20.92	2	6.90	43	19.11
工作部門*						
行政	9	4.59	1	3.45	10	4.44
非現場	69	35.20	24	82.76	93	41.33
現場	118	60.20	4	13.79	122	54.22
工作年資						
<5	56	28.57	11	37.93	67	29.78
5~9	90	45.92	13	44.83	103	45.78
10	50	25.51	5	17.24	55	24.44
暴露程度*						
低暴露	91	46.44	21	72.41	112	49.78
高暴露	105	53.57	8	27.59	113	50.22
抽菸習慣*	92	46.94	0	0.00	92	40.89
喝酒習慣*	47	23.98	0	0.00	47	20.89
喝咖啡習慣	18	9.18	3	10.34	21	9.33
喝茶習慣	87	44.39	13	44.83	100	44.44
染髮	3	1.63	0	0.00	3	1.41
接觸漆類	1	0.54	0	0.00	1	0.47
憋尿習慣 [#]	105	53.57	18	62.07	123	54.67
血尿習慣	3	1.53	1	3.45	4	1.78
結石	10	5.10	0	0.00	10	4.44

^a 平均值±標準誤

* P<0.05

表 2、個案男女員工尿液細胞及代謝物測定值分析

	男性員工		女性員工		全體員工	
	人數	(%)	人數	(%)	人數	(%)
細胞週期分析	196	(100.0)	29	(100.0)	225	(100.0)
G ₀ G ₁ (%)	80.73 ± 21.00		81.16 ± 17.75		80.78 ± 20.69 ^a	
	(5.2-98.2)		(11.4-98.0)		(5.2-98.2)	
< 83%	55	(28.1)	12	(41.4)	67	(29.8)
83%	141	(71.9)	17	(58.6)	158	(70.2)
S (%)	16.27 ± 20.17		16.29 ± 16.32		16.27 ± 19.68 ^a	
	(0.7-92.2)		(0.4-67.3)		(0.4-92.2)	
< 17%	153	(78.1)	20	(69.0)	173	(76.9)
17%	43	(21.9)	9	(31.0)	52	(23.1)
G ₂ M (%)	2.99 ± 5.57		2.54 ± 3.96		2.93 ± 5.39 ^a	
	(0.2-74.3)		(0.1-21.3)		(0.1-74.3)	
代謝物分析	87	(100.0)	12	(100.0)	99	(100.0)
8-OH-dG [@]	2.18 ± 2.12		1.81 ± 2.35		2.13 ± 2.14 ^a	
(ng / ml)	(0.02-8.62)		(0.07-7.80)		(0.02-8.62)	
< 0.74	26	(29.9)	4	(33.3)	30	(30.3)
0.74~2.19	31	(35.6)	5	(41.7)	36	(36.4)
2.20	30	(34.5)	3	(25.0)	33	(33.3)

^a 平均值±標準誤 (最小值-最大值)

[@]8-hydroxy-deoxyguanosine

表 3、男性員工泌尿細胞週期值異常與 GSTP1、GSTT1、GSTM1 基因型組合之單、多變項對數迴歸分析 (n=186)

基因型	G ₀ G ₁				OR	95%CI	調整後 OR ^a	95%CI
	83%正常者		<83%異常者					
	人數	(%)	人數	(%)				
GSTP1 高效率型	91	68.94	39	72.22	1			
低效率型	41	31.06	15	27.78	0.85	0.42-1.72	0.75 0.35-1.58	
GSTT1 非無效型	74	56.06	27	50.00	1			
無效型	58	43.94	27	50.00	1.28	0.68-2.41	1.40 0.71-2.76	
GSTM1 非無效型	64	48.48	18	33.33	1			
無效型	68	51.52	36	66.67	1.88 [#]	0.97-3.65	1.52 0.76-3.06	
GSTP1 高效率型與 GSTM1 非無效型	45	34.09	14	25.93	1			
Others	65	49.24	29	53.70	1.43	0.68-3.01	1.14 0.51-2.54	
GSTP1 低效率型與 GSTM1 無效型	22	16.67	11	20.37	1.61	0.63-4.11	1.17 0.43-3.20	
GSTP1 高效率型與 GSTT1 非無效型	52	39.39	21	38.89	1			
Others	61	46.21	24	44.44	0.97	0.49-1.95	0.98 0.47-2.04	
GSTP1 低效率型與 GSTT1 無效型	19	14.39	9	16.67	1.17	0.46-3.01	1.13 0.42-3.05	
GSTT1 非無效型與 GSTM1 非無效型	34	25.76	12	22.22	1			
Others	70	53.03	21	38.89	0.85	0.38-1.93	0.75 0.31-1.80	
GSTT1 無效型與 GSTM1 無效型	28	21.21	21	38.89	2.13 [#]	0.89-5.06	1.87 0.74-4.75	
GSTT1、GSTM1 非無效 型與 GSTP1 高效率型	25	18.94	10	18.82	1			
Others	98	74.24	37	72.58	0.94	0.41-2.15	0.83 0.34-2.01	
GSTT1、GSTM1 無效 型與 GSTP1 低效率型	9	6.82	7	8.60	1.94	0.57-6.65	1.83 0.49-6.85	

去除血尿、結石等異常個案

a 調整年齡、工作場所、工作年資、飲酒、抽菸、憋尿

0.05<P<0.1

表 4、男性員工泌尿上皮細胞週期值之多變項對數複迴歸分析(n=87)

變項	模式一		模式二		模式三		模式四	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
年齡								
<36					1		1	
36					0.24 [#]	0.05-1.03	0.24 [#]	0.06-1.06
工作部門								
非暴露	1		1		1		1	
暴露	1.09	0.34-3.51	0.86	0.25-2.95	0.78	0.22-2.73	0.61	0.16-2.31
工作年資								
0~4	1		1		1		1	
5~9	1.29	0.36-4.57	1.16	0.31-4.30	1.96	0.48-7.97	1.78	0.41-7.70
10	0.48	0.11-2.04	0.43	0.10-1.81	0.99	0.16-6.06	0.90	0.14-5.65
抽菸習慣								
無	1		1		1		1	
有	1.58	0.50-5.03	1.72	0.54-5.43	1.35	0.40-4.53	1.42	0.42-4.82
喝酒習慣								
無					1		1	
有					2.54	0.69-9.38	2.52	0.67-9.49
憋尿習慣								
無	1		1		1		1	
有	3.56*	1.07-11.89	3.75*	1.12-12.56	5.52*	1.37-22.25	5.63*	1.41-22.53
8OHdG 值 [@]								
< 2.20ng/ml	1		1		1		1	
2.20ng/ml	1.29	0.39-4.25	1.21	0.37-4.01	1.02	0.29-3.59	0.96	0.21-3.43
基因組合 1								
GSTT1、GSTM1 非無效型			1				1	
Others			0.71	0.18-2.88			0.82	0.19-3.60
GSTT1、GSTM1 無效型			2.15	0.53-8.75			2.22	0.49-4.02
trend			p=0.27				p=0.28	
基因型組合 2								
GSTT1、GSTM1 非無效型與 GSTP1 高效型	1				1			
Others	0.99	0.26-3.85			1.12	0.26-4.79		
GSTT1、GSTM1 無效型與 GSTP1 低效型	2.79	0.38-20.58			2.53	0.30-21.45		
trend	p=0.44				p=0.47			

去除血尿、結石等異常個案 [@] 8-hydroxy-deoxyguanosine

[#] 0.05<P<0.1 * P<0.05