



## 公衛學院 111 年 5 月份院內記事

### 一、【環職所】以呼吸體學應用於環境職業性疾病診斷

文·圖/楊孝友

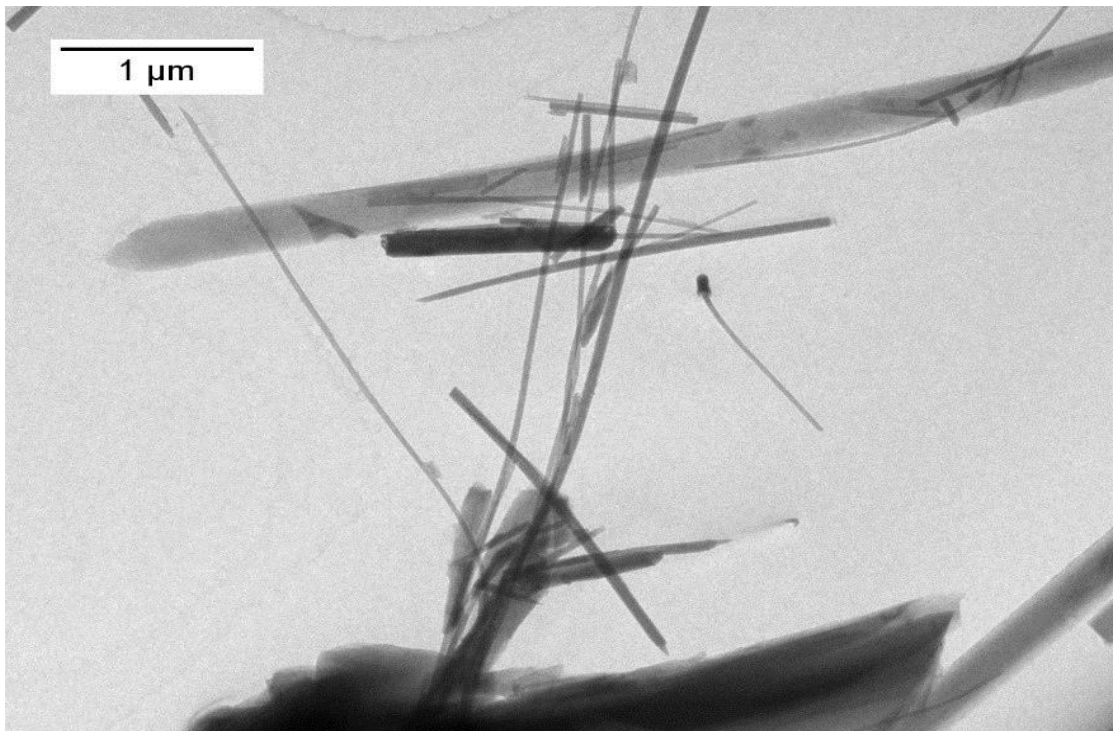
發展呼吸體的研究，是為了解決環境職業病診斷困難的問題。

#### 石材勞工職業疾病危害

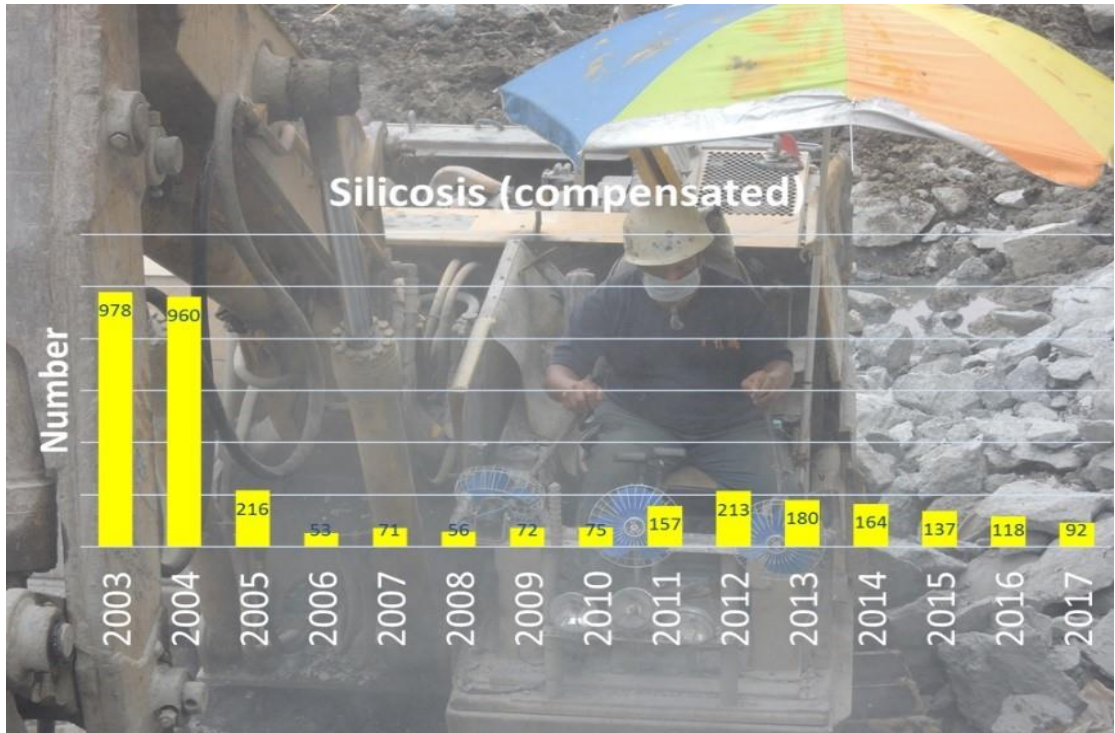
臺灣早期沒有職業病這個專科，在 1998 年臺灣大學王榮德教授承接勞委會職業病專科醫師訓練計畫，筆者是王老師的學生，有幸成為第一屆培訓醫師。在培訓完成，到花蓮慈濟醫院成立東部第一個職業傷病診治中心。俗或說，靠山吃山、靠海吃海，花蓮有很豐富的石礦資源，因此筆者常到石材加工勞工工作場所訪視，也會到山裡舊礦坑採集礦石標本進行分析，注意到工人處理的石材可能含有類似石綿的成分。在臺灣，勞工工作時鮮少會配戴防護具，筆者幫勞工安排健康檢查，注意到很多勞工有肺部纖維化，聽診吸氣時，肺部會發出像撕開黏扣帶一樣劈劈啪啪的聲音，但由於臺灣沒有塵肺症 X 光標準判讀訓練，工人的胸部 X 光檢查報告卻總是正常。因此，每隔幾年筆者就會到美國、泰國接受塵肺症判讀訓練、考試，也開始有想法，是否有其他方法能進行職業性肺病診斷。



圖一、工人對於自己處理的石材成分通常不了解，會以石頭顏色、外觀命名，例如圖中工人雕刻的石馬原料，被稱為青玉、白玉、黃玉，您知道哪一個石頭含有石綿成分嗎？



圖二、工人加工的石材，在破碎後置於穿透性電子顯微鏡下觀察，會呈現如石綿纖維狀、針狀物質。



圖三、台灣勞工塵肺症診斷困難。除早期因有勞保黃牛詐保，讓台灣一年有近千名塵肺症失能個案，害勞保差點倒閉外，實際上，真正有塵肺症的工人很難獲得職業病補償。圖為花蓮原住民勞工到台北市從事打地基工作，因操作破碎機鑽掘水泥地基暴露大量粉塵，但只能在車前裝三支小電風扇排氣，導致塵肺症。



圖四、筆者(下排右二)與韓國首爾大學 Paek Domyung 教授(上排左二)、中央研究院 Paul Jobin 副研究員(上排左三)、東京工業大學 Takehiko Murayama 教授(上

排右二)、日本職業安全衛生資源中心 Sugio Furuya 秘書長(上排右一)、大阪關西職業安全衛生中心 Akihiko Kataoka(上排右二)、Masayuki Ibe(下排右一)、東京職業安全衛生中心 Naoki Toyama 顧問(下排左一)、國家衛生研究院李俊賢醫師(下排左二)至花蓮廢棄石綿礦場採樣。

## 以吐氣揮發性有機化合物診斷職業性肺病研究

因為平常去勞工工作場所，筆者會進行空氣採樣，因此了解我們空氣中存在各種揮發性有機物質成分。在一次病房照會，一個做木頭聚寶盆工人，因為肺纖維化、肺部積水住院，胸腔科醫師要筆者鑑定肺纖維化是不是病人修補聚寶盆肺部吸入三秒膠造成。由於三秒膠接觸空氣後會很快形成大分子聚合物，理論上沒有辦法被吸入肺部，因此我直接告訴胸腔科醫師這不是職業病。但來到病房，看到病人已經把他做的聚寶盆放在他的床頭，怕我不知道他的工作。為了避免病人覺得醫師有專業上的傲慢，便答應他將胸部引流積液帶回去分析。然而，分析結果卻讓我非常意外，裡面含有相當複雜的揮發性有機化合物。因此便開始想，是否能用這些揮發性有機化合物進行職業病診斷。

## 發展職業性肺病之吐氣診斷

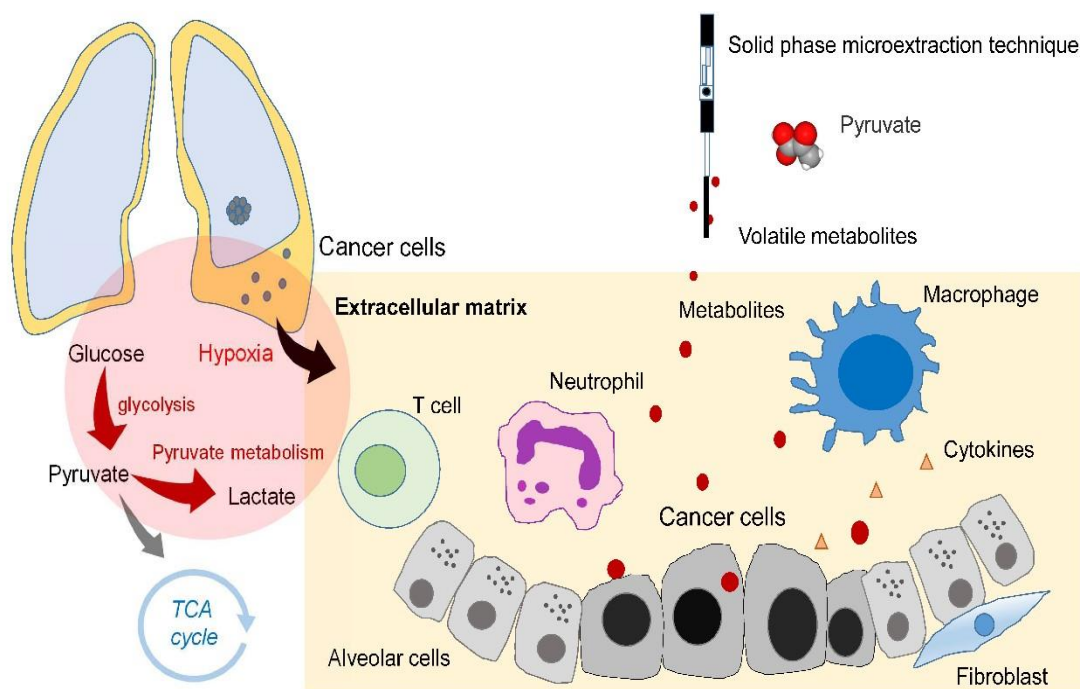
以呼吸氣體進行診斷的想法，對於臨床醫師並不會覺得訝異。早在很久以前，吐氣分析便已應用於胃部幽門桿菌感染檢測。糖尿病控制不好的病人，醫生也可以聞到病人身上散發出淡淡的水果香味。筆者當住院醫師照顧病人時，跟病人接觸時間較多，可以由癌末病人呼吸散發的味道，知道病人還有多少時間，可預做處置。新英格蘭醫學雜誌曾刊登美國一隻安養院名叫奧斯卡的貓，會在病人快臨終時，會跳到病人床上陪伴患者，醫護人員因此得

以提前通知家屬見老人最後一面 (N Engl J Med 2007; 357:328-329)。奧斯卡成功預知超過 100 名病者死亡的原因，其實是他能聞到病人呼吸中散發出的揮發性有機化合物氣味。這些揮發性有機化合物多為小分子、短碳鏈的物質。因為科技發展，目前我們可以用氣相層析質譜儀分析這些代謝物質成分，並分析其代謝路徑。但實務上，質譜儀分析需會累積一整批樣本進行分析，無法應用於臨床診斷。因此，另一種方法是用感應器陣列，快速去辨識這些代謝物質，以演算法建立氣味指紋，這種分析方法以感應器陣列信號變化，模擬人類神經元傳導演算法建立預測模型，因此，在電機、電子物理學領域稱為仿生科技 (biomimicry)，或稱為電子鼻 (electronic nose)。優點是診斷模型建立後，可立即分析得到結果。在這次疫情下，新加坡發展在機場入境時，以吐氣快速篩檢新冠肺炎，使用的便是電子鼻的方法。



圖五、新加坡機場以吐氣分析進行新冠肺炎篩檢，能在兩分鐘內知道是否被感染 (來源：<https://asia.nikkei.com/Spotlight/Coronavirus/Singapore-s-COVID-breath-tests-give-results-within-2-minutes>)。

職業性肺病診斷困難，且在疾病早期缺乏有效的篩檢方法。筆者以奈米感應器陣列結合機器學習統計，分析石材加工勞工吐氣的揮發性有機化合物，研究發現吐氣試驗可以準確的診斷塵肺症。氣體分析技術 (breath profiling) 不僅能應用於塵肺症篩檢，也能運用於病理機轉的分析。脂質過氧化在肺塵症的致病機轉扮演重要角色，以氣相層析質譜儀分析勞工吐氣中揮發性有機化合物成分，研究發現脂質過氧化產生的戊烷、C5-C7 甲基化烷類，在塵肺症病患的吐氣氣體構成特殊氣體指紋驗，驗證脂質過氧化機轉。回過頭來查詢國際上的研究，才知道這個方法稱為呼吸體學 (breathomics)，屬於非常新興的研究領域。我們也以呼吸體學方法，完成世界首例塵肺症診斷、亞洲首例肺癌、乳癌、呼吸器肺炎診斷方法開發與驗證研究。並藉由跨領域、跨國合作，深化呼吸體學研究，藉由肋膜腔缺氧微環境，以肺癌肋膜積液尋找肺癌之揮發性生物偵測指標。



圖六、缺氧微環境下探索肺癌生物偵測指標開發。

## 應用呼吸氣體分析方法於國小兒童氣喘篩檢，發展精準化公共衛生與醫療

環境性肺病與職業性肺病一樣，尚缺乏有效的早期診斷方法。我們將呼吸體學應用於空氣污染造成呼吸道傷害的早期偵測。最早，我們請學生於通勤期間於台北市自行車道騎腳踏車，分析空氣汙染造成的吐氣呼吸體變化，然而，大學生騎完腳踏車後，肺功能反而變好，因為研究設計錯誤，研究並沒有太大貢獻。之後我們便開始以培養呼吸道上皮細胞暴露空氣汙染研究，找尋呼吸道傷害的生物偵測指標。藉由跨領域合作，以體外肺泡細胞暴露模型，以尋找粉塵、可吸入微粒暴露誘發人體呼吸道傷害之生物偵測指標。此新興與跨領域合作成果，已應用於國小氣喘史學童之早期呼吸道阻塞偵測，以提早進行介入、與氣喘衛教。

氣喘是重要的環境性肺病，容易受空氣汙染誘發發作。國小學童氣管防禦機轉發尚未發展完整，是空氣汙染的易感受族群。目前學校在學童入學時會用問卷詢問學童是否有氣喘史，學校也有安裝空氣盒子偵測 PM2.5，但實務上，如何有效偵測出會氣喘發作的高危險兒童，缺乏可行方法。學校老師只能在學童氣喘發作後，趕快送到保健室由校護協助送醫。筆者以呼吸體分析方法，偵測出氣喘發作前早期小氣管狹窄變化。搭配校護與社區診所醫師於學校進行衛教介入，可顯著改善學童氣道發炎與肺功能。並由肺泡氣體採樣方法分析污染物質吸入肺部之內部暴露劑量，精準分析空氣汙染造成的急性健康效應。



圖七、氣喘學童介入計畫。我們以吐氣偵測氣喘早期小呼吸道變化學童，並由社區醫師衛教、配合學校護理師每日教導學童使用尖峰流速器紀錄，效果顯著。

文章出處：臺大校友雙月刊 /2022 年 3 月號 March 2022, No.140, p10-15。  
[https://ntualumnibm.ntu.edu.tw/index.php?action=bimonthly\\_page&monthbook\\_id=7&id=58](https://ntualumnibm.ntu.edu.tw/index.php?action=bimonthly_page&monthbook_id=7&id=58)



## 二、【環職所】常見環境有害物質暴露對臺灣孩童健康的影響

作者：林靖愉

從胎兒在母親子宮裡透過臍帶從胎盤得到母親的養分起，母親接觸到的化學物質包括藥物、毒物等也可能一併透過胎盤送到胎兒體內。出生後經由空氣、水、食物、土壤等介質暴露到各式各樣的化學物質，有些可排出體外，有些則可能要花幾年才能排出；有些對身體不造成影響，有些則是基因毒；有些產生器官專一性的毒性，有些則產生全身性的不良反應；有些在短期出現不良效應，有些則是經過很長一段時間才有不良效應出現。

**我們每天暴露在多少環境有害化學物質下呢？**

2005年國際癌症研究所（International Agency for Research on Cancer）主席 Dr. Christopher P. Wild 首先提出暴露體（exposome）概念，什麼是暴露體呢？暴露體是指從受孕開始的生命早期，到走向生命終點這漫長的時間裡，從環境中所接觸到的總暴露。而人體暴露於環境污染物之下，可能與污染物產生許多不同的交互作用，幼兒時期所接觸到的環境暴露，除了在短期之內可能會影響早期成長發育，其傷害也有可能要到成年甚至更晚的時間點才會表現。暴露體學（exposomics）便是一門藉由研究暴露體改變以探討環境暴露因子對人類健康與疾病的相互影響的新興學問。

至於生命過程當中接觸到多少化學物質呢？這應該和每個人的生活型態、社會行為、所處生態系及物理化學交互作用相關（參圖 1）。讓我們從兩大類現代人日常生活中無可避免使用到的化學物質：全氟碳化物（perfluoroalkyl substances）以及鄰苯二甲酸酯（phthalates）說起（圖 2）。這兩類化學物質被廣泛地應用在人造產品，全氟碳化物因其不沾黏、防水、防油、耐熱、穩定持久性等特性，可以被用於食品包材、紙張和紙板包裝的塗層、紡織物表面、防火家具等，因為全氟碳化物的穩定特性，在環境中不容易分解，在製造和使用的過程中，全氟碳化物因此進入空氣、土壤、水中，成為廣泛存在環境中的暴露因子，而全氟碳化物在人體的半衰期長達 3.8 至 8.5 年，亦有研究發現以全氟辛酸（perfluorooctanoic acid）、全氟辛烷磺酸（perfluorooctane sulfonate）為主的多種全氟碳化物被偵測到存在人類血液中。鄰苯二甲酸酯主要是作為塑化劑添加到塑膠中，可以增加塑材彈性、耐用性和使用壽命，因此是世界上最常用的塑化劑之一。跟全氟碳化物相比，在人體半衰期較短，其代謝衍生物較易藉由尿液排出體外，雖然較不容易累積在生物體內，仍有研究指出其存在人體檢體，且對生殖系統具有毒性、影響生長發育。近期流行病學研究則指出其可能造成人體健康危害。

我們與臺大公衛學院環境與職業健康科學研究所及臺大醫院環境及職業醫學部的陳保中教授及郭育良教授合作研究臺灣孩童血清中全氟碳化物及鄰苯二甲酸酯含量，本研究納入臺灣出生世代研究（Taiwan Birth Panel Study）與臺灣早期追蹤研究（Taiwan Early-Life Cohort）（圖 3）共 290 位 8 到 10 歲孩童的血液及尿液檢體進行研究，以高效能液相層析串聯質譜儀分析其血液中 13 種全氟碳化物與尿液中 12 種鄰苯二甲酸酯之代謝物濃度。結果發現，此兩類化學物質廣泛存在孩童體內，其中全氟辛酸、全氟辛烷磺酸、鄰苯二甲酸二（2-乙基己基）酯（Di（2-ethylhexyl） phthalate）之代謝衍生物、及鄰苯二甲酸單（2-乙基氧代己基）酯（Mono-（2-ethyl-5-oxohexyl） phthalate）幾乎存在每個孩童的樣本中，長期暴露這些化學物質將對兒童健康產生危害。

基於不良健全效應跟有害化學物質暴露量有關，故需要量測環境介質，或直接分析人體檢體的有害化學物質含量，如本研究使用的血清及尿液樣本。然而每種有害物質的效價強度（potency）不同，導致有些物質微量即可能造成危害。

哪些有害化學物質對孩童可能造成較大的健康效應呢？

面對孩童的多重環境污染物暴露，哪些特定的全氟碳化物及鄰苯二甲酸酯分子產生較大的健康效應？及可能透過什麼分子機制造成危害？要回答這問題，檢測生物效應的方法必須要能夠廣泛量測且夠靈敏。分子層次的改變往往是靈敏的且發生在生理效應之前，且分子改變的訊息可以建議可能分子機制，供後續診斷及治療的基礎，近年來蓬勃發展的代謝體學（metabolomics）及脂質體學（lipidomics）方法提供後基因體學時代健康診斷全面性且有效的平台。

代謝體學是研究生物體內代謝物組成——又稱代謝體（metabolome）改變的學問，這些內生性代謝物（分子量<1000 kDa）包括醣類、脂質、胺基酸以及代謝反應的中間產物；脂質體學則是研究內生性脂溶性代謝物組成的脂質體（lipidome），屬於代謝體學的一部分。體內小分子的擾動可以改變整體的分子代謝網路，藉由代謝體學及脂質體學方法平台，可提供高通量、全面性的分子層級資訊，以更完整探討環境毒物暴露引發不良健康效應及提供可能毒理機轉。

於是我們研究這群孩童血清的代謝體及脂質體，並連結多重環境污染物暴露與體內代謝體及脂質體之間的關係（參圖 4）。我們應用核磁共振儀、極致效能液相層析串聯質譜儀，結合多變量分析與多元線性迴歸來探討孩童暴露到不同濃度的全氟碳化物及鄰苯二甲酸酯時，其血液中代謝體與脂質體的變化趨勢，並利用相關之問卷資料納入統計以闡明血液中代謝體與脂質體改變與環境污染物暴露之可能關聯。

結果顯示，全氟碳化物主要影響孩童的血清脂質成分，其中孩童血清脂質體改變與全氟辛烷磺酸、全氟癸酸（perfluorodecanoic acid）兩種全氟碳化物最為相關，造成的脂質改變可能與肝臟脂質代謝、代謝失調以及全氟碳化物——細胞膜交互作用有關。另外，孩童血清代謝體變化與鄰苯二甲酸單異丁酯（mono isobutyl phthalate）、鄰苯二甲酸單丁酯（mono-n-Butyl phthalate）和鄰苯二甲酸單（2-乙基氧代己基）酯三者濃度有關，這些鄰苯二甲酸酯以及代謝衍生物引起的代謝體改變可能與能量代謝擾動、氧化壓力上升以及脂質代謝改變相關。除此之外，我們也觀察到孩童血清代謝體/脂質體之變化與其性別、身體質量指數（body mass index）以及居住地等其他因子有關。

本研究顯示孩童暴露到的常見環境污染物包括特定種類的全氟  
碳化合物及鄰苯二甲酸酯，並指出造成較大生物反應的污染物種  
類，及建議可能產生的不良健康效應，其結果可提供後續風險評估  
及進一步的毒物監管。由於流行病學研究無法排除一些干擾因子，  
本研究室目前針對孩童研究建議的重要有害污染物，應用動物模式  
做器官專一性的毒理研究，以確認在人體的發現。（本專題策畫/  
流行病學與預防醫學研究所郭柏秀教授）

文章出處：臺大校友雙月刊 /2022 年 3 月號 March 2022

[https://ntualumnibm.ntu.edu.tw/index.php?action=bimonthly\\_page&monthbook\\_id=7  
&id=59](https://ntualumnibm.ntu.edu.tw/index.php?action=bimonthly_page&monthbook_id=7&id=59)