

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

微粒空氣污染物特性、毒性和健康風險之研究--子計畫 四：微粒空氣污染物動物心血管毒性研究 研究成果報告(完整版)

計畫類別：整合型
計畫編號：NSC 95-EPA-Z-002-011-
執行期間：95年03月01日至95年12月31日
執行單位：國立臺灣大學公共衛生學院職業醫學與工業衛生研究所

計畫主持人：鄭尊仁

計畫參與人員：學士級-專任助理：葉哲雯
博士班學生：張淳昭

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 96年01月22日

第一章 前言.....	1
第二章 文獻回顧.....	2
第一節 研究背景.....	2
第二節 懸浮微粒之季節特性.....	5
第三節 懸浮微粒之粒徑效應.....	6
第四節 微粒的成分效應.....	8
第五節 微粒成分效應間的交互作用.....	10
第六節 自主神經系統與心跳速率變異.....	12
第七節 空氣污染與自主神經系統效應.....	12
第八節 空氣污染心血管毒性機轉探討.....	17
第九節 自發性高血壓大鼠.....	18
第十節 氣管內灌注暴露模式.....	19
第三章 研究目的.....	20
第四章 材料與方法.....	21
第一節 自發性高血壓大鼠.....	21
第二節 生理訊號遙測監視系統.....	21
第三節 主要的生物活性成分.....	22
第四節 氣管灌注暴露.....	23
第五節 實驗步驟與流程.....	23
第六節 心跳速率與心跳速率變異性分析.....	24
第七節 統計分析.....	25
第五章 結果.....	26
第六章 討論.....	29
第一節 關於超細粒徑碳黑以及細粒徑碳黑之暴露實驗.....	29
第二節 不同的暴露物質造成的心律調節性變化.....	30
第三節 同一暴露物質在不同階段造成的心律調節性變化.....	31
第四節 同一暴露物質在不同劑量下造成的心律調節性變化.....	31
第五節 同時合併兩種物質暴露的心律調節性交互作用.....	32
第六節 濃縮空氣懸浮微粒的季節效應.....	33
第七節 濃縮空氣懸浮微粒的粒徑效應.....	34
第七章 其他報告與建議.....	35
參考文獻.....	37
附表與附圖.....	57
表 1 由 GEE 模型所估計暴露於 14 nm ufCB 的效應值。.....	57
表 2 由 GEE 模型所估計暴露於 Fe ₂ (SO ₄) ₃ 的效應值。.....	58
表 3 由 GEE 模型所估計暴露於 NiSO ₄ 的效應值。.....	59

表 4 由 GEE 模型所估計暴露於 LPS 和 PAQ 的效應值。	60
表 5 由 GEE 模型所估計同時暴露於 14 nm fCB 以及硫酸鐵和硫酸鎳的效應值。	61
表 6 由 GEE 模型所估計暴露於秋春兩季 PM _{2.5} CAPs 的效應值。	62
表 7 由 GEE 模型所估計暴露於秋春兩季 PM _{2.5-10} CAPs 的效應值。	63
表 8 由 GEE 模型所合併估計暴露於秋、春兩季 CAPs 的平均效應值。 ..	64
圖 1 暴露於 14 nm ufCB 之下 SHR 的原始資料。	65
圖 2 暴露於 Fe ₂ (SO ₄) ₃ 之下 SHR 的原始資料。	66
圖 3 暴露於 NiSO ₄ 之下 SHR 的原始資料。	67
圖 4 暴露於 LPS 和 PAQ 之下 SHR 的原始資料。	68
圖 5 同時暴露於 14 nm fCB 以及硫酸鐵和硫酸鎳之下 SHR 的原始資料。	69
圖 6 暴露於秋春兩季 PM _{2.5} CAPs 的原始資料。	70
圖 7 暴露於秋春兩季 PM _{2.5-10} CAPs 的原始資料。	71
圖 8 暴露於 14nm ufCB 之下 SHR 的粗估效應資料。	72
圖 9 暴露於 Fe ₂ (SO ₄) ₃ 之下 SHR 的粗估效應資料。	73
圖 10 暴露於 NiSO ₄ 之下 SHR 的粗估效應資料。	74
圖 11 暴露於 LPS 和 PAQ 之下 SHR 的粗估效應資料。	75
圖 12 同時暴露於 14 nm fCB 以及硫酸鐵和硫酸鎳之下 SHR 的粗估效應資料。	76
圖 13 暴露於秋春兩季 PM _{2.5} CAPs 之下 SHR 的粗估效應資料。	77
圖 14 暴露於秋春兩季 PM _{2.5-10} CAPs 之下 SHR 的粗估效應資料。	78
圖 15 由 GEE 模型所估計暴露於 14 nm ufCB 的效應值。	79
圖 16 由 GEE 模型所估計暴露於 Fe ₂ (SO ₄) ₃ 的效應值。	80
圖 17 由 GEE 模型所估計暴露於 NiSO ₄ 的效應值。	81
圖 18 由 GEE 模型所估計暴露於 LPS 和 PAQ 的效應值。	82
圖 19 由 GEE 模型所估計同時暴露於 14 nm fCB 以及硫酸鐵和硫酸鎳的效應值。	83
圖 20 同時暴露於 14 nm fCB 以及硫酸鐵和硫酸鎳的預期與實際效應值。	84
圖 21 由 GEE 模型所估計暴露於秋春兩季 PM _{2.5} CAPs 的效應值。	85
圖 22 由 GEE 模型所估計暴露於秋春兩季 PM _{2.5-10} CAPs 的效應值。	86
圖 23 由 GEE 模型所合併估計暴露於秋、春兩季 CAPs 的平均效應值。 ..	87

第一章 前言

在人類流行病學研究報告指出，空氣污染與心血管疾病死亡率及罹病率有關，同時也觀察到空氣污染物可能具有短期和長期的健康危害效應，包括增加心血管疾病的住院率，猝死性心臟病發生率增加等等。另外研究還顯示已經有心血管疾病的個人，空氣污染可能增加這些病人原有心血管疾病急性惡化的風險。回顧流行病學的研究報告，不論生態性研究（以族群為研究對象）或封閉式世代研究（以個人為研究對象），均觀察到空氣污染物與心血管疾病的發生有關。但是實際上空氣污染物中的成分與心血管疾病兩者生物性解釋（biological plausibility）並不十分清楚。其被推論的可能機轉，包括在空氣污染會增加血液黏稠度以及促進血液凝固和血栓形成；另外空氣污染引發缺氧也是被認為與心臟損傷之可能機轉；此外自主神經的失調也被認為是可能的機轉之一。但是實際上生物機轉仍有待進一步的毒理學驗證。

空氣污染懸浮微粒是由許多複雜成分所組成，其中含有元素碳及有機碳化合物、金屬、硫酸鹽、硝酸鹽，矽酸鹽及內毒素等等。一般而言，學界將空氣污染懸浮微粒分為 PM_{2.5}（細微粒，可進入肺泡）及 PM₁₀（可進入上及下呼吸道）兩大類。細微粒懸浮物主要是來自大氣中燃燒的過程（combustion）；然而大微粒懸浮物主要則是由機械性成因所產生，例如壓碎以及表面研磨等等。不同粒徑的懸浮物具有不同物理化學特性，所以可能經由不同的機轉造成不同的病生理效應。因為細微粒懸浮物可以深入肺部，而造成組織傷害。在一些研究報告中顯示，因為細微粒進入肺部組織之後，接觸表面面積較大，所以細微粒懸浮物被認為比大微粒懸浮物更具毒性。PM_{2.5}的粒徑較小且較具毒性，所以由邏輯上及最近的流行病學研究結果推估，PM_{2.5}似乎是死亡率與致病率增加的主要原因。但是PM_{2.5}與心血管疾病之間的關係尚未釐清，所以本研究藉肺高血壓動物的模式來探討空氣污染懸浮微粒暴露與心血管效應之間的關係。

第二章 文獻回顧

第一節 研究背景

流行病學研究指出，當空氣中的懸浮微粒濃度升高時，民眾的總死亡率會隨之增加，其中主要為心臟血管和呼吸道疾病的貢獻(Pope and Dockery, 1999; Samet et al., 2000; Pope et al., 2002)。Pope 等人整理微粒相關流行病學研究結果指出當空氣中 PM_{2.5} 濃度每增加 50 µg/m³ 會增加 25% 的呼吸道疾病死亡，11% 的心血管疾病死亡，且微粒造成的額外死亡中心血管疾病的比例約為呼吸道疾病的二倍 (Pope et al., 2002)。在空氣污染與肺部健康方面，歐洲的研究發現空氣污染物濃度與每天慢性阻塞性肺病住院率有關 (Anderson et al., 1997)；研究亦指出空氣中 SO₂、NO₂、PM₁₀ 及 PM_{2.5} 的濃度與肺功能降低、身體感到不適及咳嗽症狀有關 (Ackermann-Lieblich et al., 1997; Pope et al., 1991)。此外懸浮微粒濃度升高也可增加氣喘和呼吸道病人的住院率及醫療照護設備使用率，懸浮微粒濃度增高與肺功能的降低也有關 (Peters et al., 1997a; Pope and Dockery, 1999; Atkinson et al., 2001)。長期暴露於微粒亦可能與肺癌的發生相關 (Pope et al., 2002)，最近研究更是指出長期懸浮微粒的暴露與與肺癌的發生及小孩肺部發展遲緩有關 (Pope et al., 2002; Gauderman et al., 2004)。流行病學的研究除了發現空氣污染與肺部健康有關外，學界已經注意到空氣懸浮微粒的暴露與心血管疾病的發生及死亡率有關 (Pope et al., 2002; Mann et al., 2002)。研究發現在德國 1985 年空氣污染事件期間，疾病死亡率、住院率及救護車出動率有明顯上升，其中心血管疾病住院率 (19%) 甚至遠大於呼吸道疾病 (9%) (Peters et al., 1997b)；為進一步探討空氣懸浮微粒與特定心血管疾病死因的關係，Hoek 等人發現與空氣污染有關的心血管疾病死亡包括有心臟衰竭、心律不整、腦血管疾病及血栓性栓塞疾病，其中 30% 空氣污染相關之心血管疾病死亡與心臟衰竭有關 (Hoek et al., 2001)；Peters 等人更指出

暴露於大氣懸浮微粒 2 小時即會增加危險族群之心肌梗塞發生率(Peters et al., 2001)；此外，空氣中 PM_{2.5} 濃度每增加 10 µg/m³ 會造成總心血管疾病死亡率危險性增加，其中危險性最高的為缺血性心臟病 (ischemic heart disease)，而心律不整、心臟衰竭或心臟停止 (cardiac arrest) 之死亡危險性亦會隨著微粒濃度增高而增高 (Pope et al., 2004a)。最近的研究更發現懸浮微粒的升高與心跳增加、心跳速率變異性 (heart rate variability) 降低、心律不整、急性心肌梗塞、及鬱血性心臟病 (congestive heart failure) 的增加相關 (Peters et al., 1999; Mann et al., 2002; Gold et al., 2000; Chan et al., 2004)。由於心血管疾病的普及，空氣污染對於心血管疾病死亡率的貢獻可能遠大於呼吸道疾病，因此近年來相關的議題備受重視。美國心臟學會 (America Heart Association) 更是於 2004 年發表聲明呼籲各界重視空氣污染在心血管疾病上的影響 (Brook et al., 2004)，可見微粒空氣污染的心血管致病效應已是公共衛生上相當重要的議題。

為了釐清微粒毒性生物機轉，疾病動物模式在微粒毒性的探討上被廣泛的應用(Kodavanti et al., 1998)。研究發現，急性暴露大氣懸浮微粒 PM_{2.5} 會造成實驗動物肺部發炎及損傷(Gordon et al., 1998; Clarke et al., 2000; Lei et al., 2004a)，進一步的細胞實驗發現，暴露懸浮微粒產生氧化壓力，引起上皮細胞或巨噬細胞產生細胞激素(cytokine)，例如 IL-6、IL-8、TNF-α 等，啟動一連串發炎反應，產生呼吸道疾病(Huang et al., 2003)。肺部發炎反應可釋出之細胞激素，如血小板活化因子及腫瘤壞死因子至循環系統中 (Stanifor et al., 1990)，可能與心肌收縮(Strieter et al., 1993)、心臟血管堵塞及血液黏稠度增加有關(Oberdorster et al., 1996; Gardner et al., 2000)。另外，亦有研究指出，吸入空氣微粒進入肺部後，可能刺激神經末梢，引發自主神經對心血管的影響。我們之前的研究亦發現，暴露實驗動物於濃縮空氣微粒時會造成心跳、血壓的變化(Cheng et al., 2002; Chang et al.,

2003)，甚至心跳速率變異性(Heart Rate Variability, HRV)的改變(Chang et al., 2005)。

過去我們利用微粒濃縮器與實驗動物暴露系統，分別於中壢環檢所與新莊超級測站進行疾病動物的呼吸系統及循環系統毒性試驗，發現濃縮微粒影響心跳、血壓及心跳速率變異性(Cheng et al., 2003; Chang et al., 2003)，並導致肺部發炎反應及損傷、引起氧化壓力，造成 DNA 傷害(Lei et al., 2004b)。此外在沙塵暴微粒毒性試驗方面，也有類似發現(Lei et al., 2004a)。本研究並建立了研究微粒毒性與循環系統毒性的統計模式，研究成果豐富(Cheng et al., 2003)。由最近流行病學的相關研究可見，空氣污染懸浮微粒的生物毒性與其本身的物理、化學、及生物特性是有密切相關的。隨著不同季節空氣污染成分內容的不同，其所造成的人體心血管效應也略有差異，一個針對羅馬地區 6531 位居民長達 30 個月的觀察顯示，在經過調整危險因子之後，4 到 9 月份的總懸浮微粒濃度每提升 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 便可使兩天內促發急性心肌梗塞的機率提高 4.6%，明顯高於 10 月到翌年 3 月的 1.8%(D'Ippoliti et al., 2003)。雖然從新莊超級測站的研究經驗，我們發現在交通尖峰期間，暴露於濃縮微粒的實驗動物有顯著的心肺效應，然而對於不同季節與不同粒徑懸浮微粒的自主神經系統毒理特性並未十分清楚。因此有必要針對影響台北都會區微粒組成的移動污染源，依照其季節與粒徑的大小分別建立實驗動物毒性資料，才能更深入的探討特定污染源的健康效應及劑量反應關係。綜觀之，空氣污染懸浮微粒的粒徑大小實際上影響著其穿透性與滯留體內的能力，因此，在流行病學的觀察研究中發現 $\text{PM}_{2.5}$ 的生物毒性普遍比 PM_{10} 來得明顯。這樣的流行病學觀察結果，除了有待毒理學研究的進一步確認與病生理探討之外，以制度面角度而言，空氣污染相關法規的建立，也亟需對不同季節與不同粒徑懸浮微粒的毒理特性做更深入的探討。

在過去的計畫中，我們研究了超級測站微粒對於動物呼吸及循環毒性、及細胞毒性所造成的影響。根據新莊超級測站所進行的微粒毒性研究結果顯示，微粒中有三大類具有生物活性的成份：細菌內毒素(Endotoxin)、金屬成份、與含碳成份。然而，這三大類具有生物活性的成份如何在生物體內引發心血管效應、各類成分作用的時程先後如何、以及各類成分的作用機轉間是否具有明顯的交互作用等等問題，不僅在國內尚未有類似的研究觸及，可供查考的國外文獻亦屬鳳毛麟角。在僅有的數篇金屬成份相關論文中，亦只以心跳速率和受測個體之核心體溫(Core Temperature)為研究重點，而未觸及與心血管系統恆定息息相關的自主神經系統功能(Campen et al., 2001; 2002)。為了進一步驗證在動物實驗所發現的微粒毒理特性，有必要針對微粒各類生物活性成份所造成的心跳速率變異性的改變、呼吸、心血管效應作進一步的證明，以確認微粒的健康風險並期能更深入地了解其毒理機轉。

第二節 懸浮微粒之季節特性

由最近的流行病學觀察研究報告看來，不同季節中的微粒空氣污染與居民心血管疾病的促發與急性惡化是有相關性的，甚至還有複雜的交互作用存在。Moolgavkar SH 在針對美國兩大城市居民的觀察研究中發現，即令在調整過氣溫和相對溼度後，在不同的季節裡同樣的空氣污染物濃度變化，對心血管疾病的死亡率的影響程度會略有差異出現(Moolgavkar SH, 2003)。相類似的情況也在北美其他地方被報導過，Vedal 等人針對加拿大卑詩省溫哥華地區(Vancouver, BC, Canada)的居民所做為期 3 年的觀察報告(1994 - 1996)顯示，在經過統計模式移除季節性循環效應之後，即使在全年空氣污染指數普遍偏低的情況之下，相同程度的 PM₁₀ 濃度變化在夏季〔5 月到 9 月〕所造成的心血管死亡率變化較不明顯，但是在冬季〔10

月到翌年 4 月〕則有較為顯著的上升趨勢(Vedal S et al., 2003)。然而，這樣的觀察結果並非完全一致，在歐洲大陸 23 個城市所做的大型觀測結果顯示，雖然季節因素可以干擾心血管疾病的死亡率與空氣污染間的相關性，但是大部分的交互作用是發生在諸如 SO₂、NO₂、和 CO 等等氣相污染物質上，至於懸浮微粒 PM₁₀ 對心血管疾病死亡率的相關性，似乎不太受到季節性因子的影響(Gryparis A et al., 2004)。不過，也因為這樣的差異性，才更加顯示這方面研究的重要性。

受限於流行病學研究條件的限制，懸浮微粒真正的季節效應在短時間內仍然有待進一步觀察確認。另外一方面，毒理學的相關研究則已經開始嘗試解答這一個問題了。本於懸浮微粒的心血管效應可能是透過發炎機制所導致的觀點，最近的一個毒理學研究以收集自歐洲四個大城市不同季節的空氣懸浮微粒，在離體的大鼠肺臟巨噬細胞(macrophages isolated from rat lung)上進行暴露實驗，其結果顯示來自不同地區與不同季節的空氣懸浮微粒誘發出 IL-6 和 TNF- α 的情況有明顯的不同，作者們認為來自不同地區與不同季節的空氣懸浮微粒固然在內容成分尚有些許不同，但仍不足以解釋在大鼠肺臟巨噬細胞上誘發出 IL-6 和 TNF- α 的差異，而傾向於歸因於季節性因素(Hetland RB et al., 2005)。

第三節 懸浮微粒之粒徑效應

通常學界將空氣中懸浮微粒依其粒徑的大小區分為三個群落：氣體動力直徑在 0.1 μ m 以下的超細微粒(Ultrafine Particle, UFPs)、介於 0.1 和 2.5 μ m 之間的細粒徑微粒(Fine Particle, 通常以 PM_{2.5} 代表)、和介於 2.5 和 10 μ m 之間的粗粒徑微粒(Coarse Particle, 通常以 PM₁₀ 代表)。這三種懸浮微粒在化學組成份、產生來源、以及在大氣中的生命週期等各方面都有截然不同的表現(Sioutas et al., 2005)。粗粒徑的 PM₁₀ 主要是來自機械性摩擦，也由於粒徑較大因此僅能停留在大氣中數小時。細粒徑的 PM_{2.5} 主要

來自燃燒與核凝集(Nucleation and condensation)的過程，化學成分以硫酸鹽、硝酸鹽、銨離子、以及有機碳和無機碳為主。由於粒徑較小，PM_{2.5}經常可以停留在大氣中達數天之久(Hinds WC. 1999)。過去，受限於知識與技術的問題，懸浮微粒與心血管疾病間的觀察研究主要是集中在易於取得資料的PM₁₀方面，並且也初步證實了PM₁₀的心血管毒性效應(Delfino et al., 2005)。

然而隨著對空氣懸浮微粒的認識越來越清楚，以及偵測技術的精進，學界開始懷疑PM₁₀和PM_{2.5}的健康效應應該有所不同。Simpson 等人估計，在溫暖的季節裡〔11月至翌年3月，澳洲〕，24小時的PM_{2.5}濃度每當提升1 μg/m³便會增加居民的總死亡率0.38%，高於PM₁₀的0.18% (Simpson et al., 2000)。Pope 等人發現，長期暴露細粒徑微粒可能和肺癌的發生及心肺疾病死亡率的增加有關，當每提升10 μg/m³的PM_{2.5}濃度，會增加6%的肺癌發生率以及8%的心肺疾病死亡率，而若是比較吸煙與非吸煙族群，發現每提升10 μg/m³的PM_{2.5}濃度，會增加8%與18%的死亡率(Pope et al., 2002; 2004a; 2004b)。在老年族群裡亦發現增加的PM_{2.5}濃度會影響心跳變異速率以及CRP濃度的改變。PM₁₀亦會有一些心血管效應 (Samet et al., 2000; Schwartz, 2001)：Samet 等人在1987年至1994年做了一個針對美國20個城市空氣污染與死亡率的一個調查，並發現每增加10 μg/m³的PM₁₀會增加0.68%因為心血管或呼吸道疾病所造成的死亡率，Schwartz的研究也發現，PM₁₀濃度的增加亦會造成部分和心血管疾病有關的血液參數 (fibrinogen levels、counts of platelets、white blood cells) 的改變。這一系列的研究指出，PM_{2.5}和PM₁₀兩者在毒性程度上可能存在著顯著的差異。

由於技術和動物模式的問題，目前關於不同粒徑空氣懸浮微粒的心血管效應多半屬於人群觀察研究，至於毒理學的研究報告目前仍然很少。

第四節 微粒的成分效應

如前所述，空氣中懸浮微粒可依其粒徑的大小來區群落，這三種懸浮微粒各有不同的化學組成份、產生來源、以及在大氣中的生命週期等表現。即以相同粒徑的空氣懸浮微粒而言，也會因為季節和產生來源的差異而導致內容成分的不同。這些物理與化學性質的差異是有可能導致空氣懸浮微粒心血管效應的異質性的。在過去的計畫中，我們研究了超級測站微粒對於動物呼吸及循環毒性、及細胞毒性所造成的影響。根據新莊超級測站所進行的微粒毒性研究結果顯示，微粒中有三大類具有生物活性的成份：細菌內毒素(Endotoxin)、過渡金屬成份、與含碳成份。其中有機碳的部分則以多環芳香碳氫化合物(Polynuclear Aromatic Hydrocarbon, PAHs)最具代表性。這樣的觀察結果，和其他的研究報告極為近似(Hetland RB et al., 2005)。

另一方面，由過去的的研究可以發現，空氣懸浮微粒的心血管效應並非一成不變的表現方式。即以代表自主神經系統的心跳速率變異性(Heart Rate Variability, HRV)而言，雖然多數的橫斷式研究(Crosssection Study)顯示空氣懸浮微粒濃度升高會導致居民 RMSSD 的下降(Gold DR et al., 2000; Chan CC et al., 2000; Pope et al., 2004a)，更早期的研究卻也曾經發現在 7 名成年人身上看到在 SDNN 下降的同時卻伴隨著 RMSSD 上升的現象(Pope et al., 1999)。在毒理學的動物實驗方面也同樣遇到類似的問題。Watkinson 等人在 Monocrotaline(MCT)引發肺部高血壓的 SD 大鼠身上發現，空氣污染物質 ROFA (residual oil fly ash)的氣管灌注(Intratracheal Instillation)所引發的心臟血管效應為兩階段性(Biphasic)的表現方式(Watkinson WP et al., 1998)。此類現象，究屬同一種暴露物質所引發效應的不同階段表現，或是不同物質所造成的不同效應，便成為流行病學難以回答的問題了。

為了檢驗此一現象，以動物實驗為主的毒理學研究模式變紛紛提出

其假說並加以驗證。在過渡金屬成分方面，Campen 等人在裝置有生理參數遙測儀(Radiotelemeter)的大鼠身上，以金屬氣膠吸入的方式發現鎳有遲發性(Delayed Onset)的效應，可以導致實驗動物的核心體溫下降、心跳速率降低和心律不整頻率增加的現象(Campen MJ et al., 2001)。同組人員在後續的研究中，在裝置有生理參數遙測儀的肺部高血壓大鼠身上，以金屬硫酸鹽水溶液氣管灌注的方式更確認除了鎳有遲發性的效應之外，鈮(Vanadium, V)則有速發性(Immediate)的效應，而鐵(Iron, Fe)則有在沒有明顯的自身效應之下具有加強鎳和鈮心血管毒性的現象(Campen MJ et al., 2002)。這一系列的研究，的確強化了微粒成分間具有不同但卻交互作用效應的可能性。

在細菌內毒素的研究方面，以氣管灌注方式進行的研究模式早已被確立為可用。Huffman 等人在健康的成年 SD 大鼠身上，以氣管灌注方式證實細菌內毒素可以引發肺炎，以及增加其肺部灌洗液內細胞產製一氧化氮(NO)的能力(Huffman LJ et al., 2003)。細菌內毒素在肺部的發炎效應是可以被一些因子所調控的，的確有些研究也支持了空氣污染的健康效應可以被其他因子所調控的想法與假說。Arimoto 等人在健康的成年 SD 大鼠身上，以不具有明顯增高氧化壓力劑量的柴油引擎微粒(DEP)和細菌內毒素同時進行氣管灌注的結果，觀察到極為明顯的肺部氧化壓力升高的現象(Arimoto et al., 2005)。此一研究便直接支持懸浮微粒內各種組成份間可能存有交互作用的假說。不過，以細菌內毒素進行氣管灌注方式的研究空氣污染效應的資料雖然比較多，但是用在觀察其心血管毒性者則尚未見到。

由於除了有以元素碳為核心的骨架之外，還有更多種類的有機化合物黏附其上，因此柴油引擎微粒是很複雜的粒子。有很多離體的研究顯示，柴油引擎微粒上黏附的有機化合物具有諸如增加氧化壓力(Li et al., 2000)、誘發發炎細胞(Kanemitsu et al., 1998; Yang et al., 1997)等柴油引擎微粒的特性。Quinone 便是這類黏附有機化合物中的一大類(Schuetzle et al.,

1981; Schuetzle 1983)，而其結構屬於 PAHs 家族。Phenanthraquinone 是柴油引擎微粒上黏附的 Quinone 類化合物中最豐富的一種(Schuetzle 1983; Cho et al., 2004)，而且經過測試後證實的確有增加氧化壓力的能力等柴油引擎微粒的特性(Kumagai et al., 2002)，因此被選取為空氣污染相關研究中的暴露替代品(Surrogate)。目前 Phenanthraquinone 與心血管毒性的相關研究還不多見，Phenanthraquinone 在離體實驗中可以阻斷內皮一氧化氮合成酶(Endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的作用，從而抑制乙醯膽鹼(Acetyl Choline, ACh)鬆弛大鼠主動脈環(Aortic Ring)的效應，造成血管收縮；在生體實驗中，單一次腹腔注射的 Phenanthraquinone 也可以因為血管收縮效應而造成 Wistar Rats 的血壓上升達 30 分鐘之久(Kumagai et al., 2001)。至於氣管灌注 Phenanthraquinone 的效應，目前僅見於小鼠身上的研究報告。在 Halothane 全身麻醉之下，6 周大的 ICR Mice 身上氣管灌注 1 μ g 的 Phenanthraquinone 會經由 IL-5 和 Eotaxin 的作用導致肺部發炎細胞的聚集(Hiyoshi et al., 2005a)，並且加強卵蛋白(Ovalbumin)在實驗動物呼吸道所引發的免疫球蛋白分泌與發炎細胞聚集等過敏反應(Hiyoshi et al., 2005b)。這些發現，相當程度地解釋了柴油引擎微粒的呼吸道效應，但是對其心血管效應的解釋則尚未論及。

第五節 微粒成分效應間的交互作用

在實際的日常生活中，空氣污染的暴露方式並非如實驗室中的成分式分別暴露。各個成份暴露間是否有明顯的交互作用，以及其交互作用的詳細情形，是目前學界較少探討道而即需釐清的領域。在少數僅見的幾個動物實驗中，已經有報告顯示同時暴露在兩種以上的成分物質時，會有明顯的加成效應(synergistic effects)發生。如同前述，吸入氣膠化的金屬鎳在健康的 SD 大鼠上，會有遲發性的心跳過慢、心律不整、以及體溫降低的效應發生(Delayed Bradycardia, Arrhythmia and Hypothermia)。而同時暴露

氣膠化的金屬鈣，則會加強此一效應(Potentiate)，使得心跳以及體溫降低的效應更為明顯。這樣的加成效應，支持了懸浮微粒相關的各種過渡金屬之心血管毒性有交互作用的假說(Campen et al., 2001)。另外一方面，各種懸浮微粒相關的過渡金屬之心血管毒性，其交互作用可能也非全然屬於加強性的加成效應。在另外一個研究中，氣管灌注硫酸鈣溶液同樣會在健康的SD大鼠上，產生遲發性的心跳過慢、心律不整、以及體溫降低的效應。硫酸鎳的氣管灌也同樣會加強此一效應，使得心跳以及體溫降低的效應更為明顯。另外一方面，單獨的硫酸鐵氣管灌雖然不會產生明顯效應，然而，同時合併有硫酸鈣的暴露時，硫酸鐵卻有緩和此一效應(Ateenuate)的作用，使得心跳以及體溫降低的效應較為不明顯(Campen et al., 2002)。

不過，懸浮微粒各個成分物質間的交互作用，並非總是明顯而直接的。在一個動物研究中，事先接受腹腔注射(Intraperitoneal Injection)細菌內毒素的F-344大鼠，在吸入超細粒徑碳黑(Ultrafine Carbon Black, ufCB 36 nm)之後，雖然會增加全血的粘稠度(Viscosity)，但卻不會增加其纖維蛋白原(Fibrinogen)和 Interleukin 6 (IL-6)的血中濃度。更複雜的情況則是，這些成分物質間的交互作用還會受到諸多因子的影響，包括實驗動物的品系、年齡、以及呼吸系統的健康狀態等等(Elder et al., 2004)。在一個研究中，年紀大小不同的F-344大鼠和TSK小鼠每天分別接受6小時超細粒徑碳黑(Ultrafine Carbon Black, ufCB 25 nm)和臭氧，以及合併兩者的吸入性暴露。其結果顯示，事先接受腹腔注射細菌內毒素會使其肺部發炎反應最為明顯，但是年紀不同的族群其反應則顯然不同(Elder et al., 2004; 2000)。Arimoto等人在健康的成年SD大鼠身上，以不具有明顯增高氧化壓力劑量的柴油引擎微粒(DEP)和細菌內毒素同時進行氣管灌注的結果，觀察到極為明顯的肺部氧化壓力升高的現象(Arimoto et al., 2005)。此一研究便直接支持懸浮微粒內各種組成份間可能存有交互作用的假說，並且顯示此一交互作用可能是透過強化的氧化壓力來表現的。

第六節 自主神經系統與心跳速率變異

心臟所受到的自律神經纖維來自第十對腦神經者 (Cranial Nerves X, or Vagus Nerves), 屬於副交感神經系統, 主要是分布在心房以及 SA Node, 主要功能是抑制 SA Node 的活性, 從而降低心跳速率; 而來自胸椎神經者屬於交感神經系統, 其分布除了 SA Node 外, 還廣達心室肌肉 (Ventricular Syncytium), 可以加速心跳速率。在自律神經系統的調控下, 心跳速率隨著其身體機能活性的週期性變動而改變, 除明顯之日夜週期變動外, 尚有一些更短週期的變動, 這些心跳速率的變異, 可以以 HRV 加以測量並且予以量化。常用的心跳速率變異分析分為兩種分別為頻率義域 (Frequency Domain) 及時間義域 (Time Domain)。本研究選擇時間義域的分析方式, 所使用的參數包括有 ANN (Average of Normal-to-Normal Beats)、SDNN (Standard Deviation of Normal-to-Normal Beats) 及 RMSSD (Root-Mean-Square of Successive Difference)。ANN 是指正常心跳下 (Normal Sinus Rhythm) 的心搏週期之平均值, 可以代表心跳快慢, 但是對心血管疾病的發生是否有預測的價值, 仍有待學界繼續研究; SDNN 是指正常心跳下的心搏週期分布之標準差, 代表的是整體心跳速率的變異性, SDNN 越大, 其心搏週期在快慢之間的差異也越大, 表示自律神經系統整體調控的功能越好, 是健康個體的表現。反之, SDNN 越小, 其心搏週期在快慢之間的差異也越小, 表示自律神經系統整體調控的功能已趨向惡化; RMSSD 是相鄰正常心律週期的差異值分布上的標準差, 代表的是快速變異的大小, 相當於頻率義域內的 HF 峰值, 也就是副交感神經系統的活性。

第七節 空氣污染與自主神經系統效應

為了釐清懸浮微粒和心血管疾病間的關係, 很多的流行病學研究介

入了可能機轉的探討當中，並且也獲得了一些具體成績。Pope 等人首先提出了缺氧假說來連結空氣污染和心血管疾病死亡的關係，並且在 90 名猶他州谷地的老年居民身上實際測量血中氧氣飽和濃度，雖然後來結果顯示血中氧氣飽和濃度與氣象因子關係性較大，而與空氣污染的相關性較小，此一假說於是被推翻，卻在研究中注意到空氣污染和心跳速率加快的關係 (Pope et al., 1999; Dockery et al., 1999)；此一關係並且得到 Peters 等人的證實，他們在 2681 名 25 到 64 歲的成年人身上〔為 MONICA 研究計劃所蒐羅的研究世代，因此也稱為 MONICA Cohort〕發現，在調整過相關的心血管危險因子和氣象干擾之後，Augsburg 的每一個空氣污染指數〔包括懸浮微粒、SO₂、CO 和總懸浮物等〕都會有加速心跳的潛能 (Peters et al., 1999a)。透過此一假設與否證的過程，流行病學已經將自主神經系統 (Autonomic Nervous System, ANS) 納入了空氣污染的機轉範圍內了。

既已鎖定自主神經系統在空氣污染和心血管疾病死亡率之間的關係後，以心電圖 (Electrocardiogram, ECG) 為工具的研究便成為一大主流，雖然目標瞄準自主神經系統對心血管系統的控制上，所採用的測量卻有兩個途徑：一個注重在心律不整 (Arrhythmia) 的好發率上，另一個則著重在正常心跳之下的心跳速率變異性分析 (Heart Rate Variability, HRV) 上。在關於心律不整的研究方面，Peters 等人以 100 名麻州 (Massachusetts) 東部患有心律不整而裝有心內整流器 (Intracardiac Defibrillator, ICD) 的患者為研究對象，以門診追蹤下載的 ICD 資料和該地區的空气污染指數作資料比對，其結果顯示 NO₂ 的日平均值每增加 26ppb，便會增加 ICD 放電整流的機率達 80%〔OR: 1.8 (1.1 ~ 2.9)〕；其他的污染指標包括 CO 和 PM_{2.5} 等，也都有類似的表現 (Peters et al., 2000)。至此，自主神經系統在空氣污染中的角色又更加重了一些。

另一方面，由於電腦運算速度的大幅提昇，使得心跳速率變異性分析 (HRV) 成為空氣污染研究中成長極快的一個領域。Pope 等人在前述猶他

州谷地居民中，再選出 7 名於空氣污染嚴重的幾天中配帶 24 小時心電圖 (Holter ECG)，以所記錄到的 ECG 進行時間義域(Time Domain)的 HRV 分析，經過固定效應回歸模型(Fixed-Effect Regression Model)配適的結果顯示 PM₁₀ 會降低 HRV 中的 SDNN 和 r-MSSD 兩個參數值，這個結果更加強化自主神經系統的重要性(Pope et al., 1999)。不過，就像所有方法都有其限制般，Holter ECG 在配帶上的不方便性使得學界不得不另尋解決之道。Gold 等人選擇在實驗室中控制的情境之下為 21 名 53 到 87 歲的受試者測量每節 5 分鐘的標準 HRV 片段，在所記錄到的 163 個觀察片段中可以發現 PM_{2.5} 會降低 SDNN 和 r-MSSD(Gold et al., 2000)。Gold 更據此主張懸浮微粒和臭氧是經由自主神經系統中副交感神經的抑制而達到降低 HRV 的效應的。除了時間義域的 HRV 分析之外，頻率義域(Frequency Domain)的 HRV 分析提供了更詳細而即時的變化資料，被視為是自主神經系統的即時線上 (Real-time, On-line)分析技術。Liao 等人對懸浮微粒健康效應的研究，除了使用時間義域的 SDNN 參數之外，更加入了頻率義域的參數，在其觀測 26 名平均 81 歲的受試者長達三週的期間，PM_{2.5} 和 PM₁₀ 降低 HRV 的效應可以同時在時間義域和頻率義域的參數上見到(Liao et al., 1999)。此一結果不僅強化自主神經系統在空氣污染的重要性，更加加強了 HRV 在空氣污染研究方法學上的可行性。

近年來，心跳速率變異性分析在空氣污染研究中成為極為有力的工具，很多探討空氣污染心血管效應的研究均以心跳速率變異性分析為主要的測量工具。以時間義域的測量值 SDNN 為例，他已經被發現在老年人族群身上與空氣中的 PM₁₀(Gong et al., 2004; Liao et al., 2004)、PM_{2.5}(Gold et al., 2000; Liao et al., 1999; Pope et al., 1999b; 2004)、次微米(Submicrometer)微粒(Chan et al., 2004)、以及濃縮空氣微粒(Devlin et al., 2003)濃度有顯著的負相關性。顯示空氣污染微粒可能透過某些尚待釐清的機轉影響自主神經系統，破壞原有的衡定狀態，從而引發心血管系統的功能障礙。而且，

不只是在老年人族群身上可以測量得微粒的心血管效應，最新的研究甚至發現健康而相對年輕的族群，在暴露於職業性的空氣懸浮微粒(Magari et al., 2001; 2002; Riediker et al., 2004)和一般空氣中的次微米微粒之下(Chan et al., 2004)，也會有 SDNN 下降等毒性反應。在最近的研究中，HRV 不僅用作空氣懸浮微粒的心血管毒性評估工具，甚至更進一步地被用來評估體內的解毒作用。Schwartz 等人針對 497 位老年的退伍軍人所做的研究顯示，HRV 不僅與住所附近 PM_{2.5} 觀察值有明顯的負相關性，而且其毒性程度還和個體解毒酵素 Glutathione-S-Transferase M1 (GST M1)的基因型以及是否服用抗氧化類藥劑 Statins 有明顯的交互作用(Schwartz et al., 2005)。此一流行病學證據，不僅加強了 HRV 在空氣污染研究的工具性，並且支持氧化壓力與空氣污染心血管毒性的相關性。不過，我們同時也見到各個流行病學的研究中，HRV 對空氣懸浮微粒的反應並不完全一致(Gold et al., 2000)，因此尚無法斷言其自主神經系統的機轉。

由於流行病學在研究方法上的限制，要釐清自主神經系統所扮演的角色仍需借重毒理學的動物實驗模式來加以探討。有關大氣懸浮微粒對自主神經影響的毒理學研究可以依懸浮微粒種類來加以分類，研究者再利用血壓、心跳速率、心跳變異性甚至是心率不整 (arrhythmias) 等生理參數來探討空氣懸浮微粒對自主神經的影響。目前有關這方面的研究主要是以重油灰渣(residual oil fly ash, ROFA)及大氣濃縮微粒(concentrated ambient particles, CAP)為主。在 ROFA 對於自主神經系統影響的研究中，最早 Watkinson 等人在肺動脈高血壓 (pulmonary hypertension) 大鼠身上發現 ROFA 暴露後有很高的心律不整發生率以及心因性死亡率 (cardiogenic death) (Watkinson et al., 1998)。Campen 等人發現暴露 ROFA 後，不論是在健康或有心肺疾病的動物身上都可以發現有心跳變慢、體溫下降、以及心律不整等現象並呈現劑量反應關係，與健康大鼠相比，疾病動物有較明顯且持續的健康效應(Campen et al., 2000)。Kodavanti 等人給予自發性高血

壓大鼠與健康 Wistar-Kyoto 大鼠 (WKy 大鼠) 濃度為 $5\text{mg}/\text{m}^3$ 的 ROFA 暴露 (每天 6 小時, 連續 3 天), 結果顯示自發性高血壓大鼠在暴露期間有心電圖 ST 段下降 (ST segment depression) 的情形, 而健康 WKy 大鼠則無任何心電圖異常發生 (Kodavanti et al., 2000)。Wellenius 等人以心肌梗塞大鼠進行 ROFA 呼吸暴露, 在暴露期間發現有心室早期收縮 (premature ventricular premature) 的情形且老鼠心跳變異性降低 (Wellenius et al., 2002)。Muggenburg 等人則給予狗呼吸暴露 ROFA, 發現心跳速率有些微降低的情形 (Muggenburg et al., 2000)。為進一步分析 ROFA 的組成對於心血管系統的影響, Campen 等人分別或同時給予大鼠氣膠化之過渡金屬鎳 (Ni) 和鈮 (V) 全身性暴露, 結果顯示在最高濃度之下, 鈮不會改變實驗動物的心跳和體溫, 鎳則在 $1.2\text{ mg}/\text{m}^3$ 的濃度下造成血壓下降、體溫下降、和心律不整; 而在鎳與鈮同時暴露時, $0.5\text{ mg}/\text{m}^3$ 的濃度會造成血壓下降、體溫下降、和心律不整, 且在 $1.3\text{ mg}/\text{m}^3$ 濃度下的效應比單獨只有鎳 $2.1\text{ mg}/\text{m}^3$ 的濃度下的效應還要顯著 (Campen et al., 2001)。

在以濃縮空氣懸浮微粒的心血管毒性研究方面, 近年來許多研究都是利用微粒濃縮器與實驗動物暴露系統來探討濃縮空氣懸浮微粒對心血管系統的影響, 但是研究結果並不一致。Gordon 等人最先在 1998 年發表論文, 研究顯示單一次的濃縮懸浮微粒暴露可以造成心跳速率增加達 2 至 6 小時之久, 而連續三天每天 6 小時的暴露雖未使心跳速率增加的幅度增大, 卻會使心跳速率的增快持續長達 2 至 3 天 (Gordon et al., 1998)。Godleski 等人利用健康及有心肌梗塞 (myocardial infraction, MI) 的狗為實驗動物, 發現在健康狗中, CAPs 暴露會降低心跳速率、增加心跳速率變異性及降低 T alternans, 而在 MI 的狗身上另有 ST 段上移 (ST-segment elevation) 的情形 (Godleski et al., 2000)。Wellenius 等人給予 MI 模式的狗 CAPs 暴露, 同樣的發現有 ST 段上移的情形, 但是心跳速率並沒有顯著的變化。在以肺高血壓大鼠為疾病動物模式的研究中 Gordon 等人發現 CAPs 暴露後不會

有顯著的心率不整事件增加，雖然觀察到有心跳速率的增加，但並非一致發生在所有的實驗動物(Gordon et al., 2000)，而本實驗室則發現在 CAPs 暴露期間肺高血壓大鼠有心跳率及血壓降低的情形 (Cheng et al., 2003)。以在自發性高血壓大鼠為實驗動物，Nadziejko 等人發現 CAPs 暴露會降低心跳速率，但對血壓則沒有顯著影響(Nadziejko et al., 2002)，而本實驗室則發現在 CAPs 暴露期間自發性高血壓大鼠有心跳速率、血壓增加及 QAI 降低 (Chang et al., 2004)以及 SDNN 降低的情形(Chang et al., 2005)。

第八節 空氣污染心血管毒性機轉探討

除了上述關於空氣污染與經自主神經系統調控的心血管毒性相關論文外，尚有很多毒理學的研究投入其他可能性的探討，並且為空氣污染的心血管毒性機轉勾畫出日漸清晰的輪廓。Nemmar 等人的一系列研究是其中的一大主流。Nemmar 等人發現超細微粒（粒徑小於 100nm）可以在實驗動物身上穿過肺泡細胞而進入循環系統中 (Nemmar et al., 2001)，認為懸浮微粒也可能藉由其穿透的特性直接作用於血管內皮細胞及心肌細胞而對心血管系統造成傷害。此一毒性機轉稍後更在人體身上獲得證實 (Nemmar et al., 2002a)。另外，空氣懸浮微粒除了可以經由肺部發炎促發血液凝集之外(Nemmar et al., 2003a; 2003b)，還可以不經由肺部發炎步驟而直接促發血液凝集(Nemmar et al., 2002b)。

美國心臟學會 (America Heart Association) 在 2004 年經過全面性的文獻審查之後，綜合整理出空氣污染懸浮微粒造成心血管毒性的可能機轉，包括：空氣污染物引起周邊呼吸道及肺部的局部發炎反應，與全身性發炎所引發的血管內皮細胞損傷及其後續的血液凝集反應，進而釋出細胞激素，如血小板活化因子及腫瘤壞死因子 (TNF- α) 至循環系統中，導致血液黏稠度的增加 (Gardner et al., 2000)。此外，肺部發炎所釋放出的細胞激素 (IL-6 和 TNF- α) 及系統內氧化壓力的產生也可能導致肝臟的肝細

胞釋放凝血因子纖維蛋白原 (fibrinogen) (Akira et al., 1992)，這些變化可能造成個體心肌受損致死；超細微粒也可以直接進入循環系統中，直接作用於血管內皮細胞及心肌細胞，而對心血管系統造成傷害；空氣微粒進入呼吸道後，可能刺激肺部產生反射作用 (pulmonary reflexes)，影響自主神經對心血管的控制，導致自主神經系統的衡定性失調，產生心跳血壓與心跳速率變異 (heart rate variability) 等變化，經由對自主神經系統產生的刺激與抑制作用，其結果則可能造成心臟收縮能力異常以及致死性心律不整 (Brook et al, 2004)。

爲了能將有限資源做更有效的應用，本研究承續過去對主神經系統的研究成果，將只聚焦於空氣污染微粒所導致的自主神經系統衡定性失調。針對其中仍然有待釐清的主題，諸如不同暴露物的毒性程度與毒性時程，以及族群易感性等問題，繼續深入探討其心血管毒性。

第九節 自發性高血壓大鼠

自發性高血壓大鼠 (Spontaneously Hypertensive Rats, 以下簡稱 SHR) 是 1959 年由日本京都大學 Okamoto 和 Aoki 兩位教授，為了模擬人體的原發性高血壓 (Essential Hypertension)，而以血壓偏高的 Wistar Rats 經由數代純種培養 (Brother-Sister Mating, BSM) 所得到的一個品系。多年來經由美、日以及各國專家學者的培育和驗證，發現不論是在基因決定性 (Genetic Components)、病生理機轉 (Pathogenic Mechanisms)、發病過程 (Course of Hypertension)、主要的心血管併發症 (Major Cardiovascular Complications)、血流循環動力學變化 (Hemodynamic Changes)、鹽分攝取量的相關性 (Aggravating Effects of Salt)、以及降血壓藥物的療效 (Response to Antihypertensive Drugs) 等各方面都和人類的原發性高血壓有相當類似的表現，因此是實驗室中有關人類高血壓族群相當良好的一個動物模型 (Louis et al., 1990; SHR, 1976)。我們亦發現，SHR 應用於微粒與心血管系統之毒

性，對於心跳及心跳速率變異性的反應敏感，為適合的動物模式(Chang et al., 2003)。

一般而言，SHR 的子代有 100% 的高血壓盛行率，其收縮壓在五週大時便可以高達 150 mmHg 以上的高水準，並且終其一生維持高血壓的狀態，在某些特定的族群理甚至可以發展出 300 mmHg 以上的收縮壓。其高血壓的心血管併發症與人類極為類似，以心肌病變(Myocardial Lesions)為最多，其他尚有腦病變、腎病變以及血管病變等。這些併發症通常要到 3 個月大以後才逐漸顯現，不過也由於這些高盛行率的心血管併發症造成 SHR 的平均壽命只有 18 個月，比其同源的近親 Wistar-Kyoto Rats (WKY) 24 個月的平均壽命顯然較短。

美國環保署一系列的研究以 SHR 為高血壓模式進行微粒毒性試驗，與其 WKY 對照組比較，暴露 ROFA 後，SHR 會有較敏感的肺部發炎反應、較強的抗氧化反應、心電圖中的 ST segment 急性下降 (Kodavanti et al., 2000)，更進一步的研究發現，急性暴露 ROFA 後，SHR 血漿中纖維蛋白原會有上昇的現象，而 WKY 並沒有顯著的變化(Kodavanti et al., 2002)。我們過去的研究也發現，SHR 暴露在濃縮微粒後，心跳、血壓及心跳速率變異性的改變相當敏感 (Chang et al., 2004)，因此 SHR 應可作為模擬人類高血壓族群的動物模式。

第十節 氣管內灌注暴露模式

研究空氣污染物在生物體上的效應時，經由呼吸道吸入是很常用的暴露模式。但是吸入性暴露有其限制性，除了造價成本高昂以及操作的高技術性和費時之外，更大的問題是所要暴露的物質在總量上並不豐富，不足以將之氣膠化(Aerosolization)以供呼吸道吸入，更遑論此一暴露模式的效率低落問題。而當所要研究的物質具有高度毒性時，吸入性暴露系統所

造成的操作人員危害更是值得重視。另一方面，氣管內灌注暴露模式則有相對的優點。除了暴露劑量可以精確估計、操作簡便、對週邊人員的危害性較小等執行上的優點之外，在研究設計上氣管內灌注可以解決一些實驗動物與人體差異的問題。例如長纖維狀(long fibers)或高度水溶性的空氣污染物在大鼠等不用口部呼吸的實驗動物身上，會因為鼻部的阻撓而無法達到肺部；但這類空氣污染物在可以同時運用口與鼻呼吸的人類身上，卻是值得研究的(Driscoll et al., 2000)。基於上述考量，本團隊決定採用氣管灌注模式進行研究。

第三章 研究目的

在過去的研究中，我們已成功的建立疾病動物模式及濃縮微粒呼吸暴露系統來探討空氣中懸浮微粒對呼吸、循環系統的影響，並且運用統計模式進行分析。因此，我們將以相關經驗，針對台北都會區移動污染源探討其心血管系統毒性，本計畫預計以兩年的時間，透過微粒毒理的探討，進一步了解微粒造成心血管疾病的自主神經系統相關機轉，同時也可應用於風險評估及標準制定，以保護易感族群，並提供環保署修訂空氣品質的參考。研究目的包括：

1. 以新莊超級測站的微粒特性為例，探討自發性高血壓大鼠動物暴露於不同季節與粒徑的超級測站濃縮微粒以及模擬超級測站濃縮微粒成分之心血管毒性效應。建立起國內關於不同季節與不同粒徑懸浮微粒的實驗動物自主神經系統毒性資料，藉以提供風險評估及法規控制有用的資訊。

2. 研究自發性高血壓大鼠暴露於模擬超級測站濃縮微粒成分之心血管毒性效應，探討其暴露於微粒空氣污染後之心血管毒性。

3. 研究在自發性高血壓大鼠上，兩種以上成分物質暴露所導致的交互作用。

4. 建立實驗室內疾病動物之空氣污染物研究模式。

第四章 材料與方法

第一節 自發性高血壓大鼠

9 週大體重約 200g 的自發性高血壓大鼠購自於國科會國家實驗動物及研究中心，在 11 週大進入實驗之前飼養於台大醫學院動物中心。實驗動物餵養以普通大鼠飼料(Lab Diet 5001)，並且供應充足飲水。飼養環境有恆定的溫溼度控制，定期更換木屑墊底，以及固定的光週期控制系統。在進入實驗之前接受定期的體重與健康檢查，已確定實驗動物的健康狀態。

第二節 生理訊號遙測監視系統

生理訊號遙測監視器 (model TL11M2-C50-PXT, Data Sciences International, St. Paul, MN, USA)以手術方式將感測與發報器植入實驗動物體內後，可以將實驗動物包括體溫 (Body Temperature)、心電圖 (Electrocardiography, ECG)和體位運動狀態等生理資訊利用無線電波頻 (Radio frequency)收發原理傳出體外。利用體外收訊器，將所接受到的生理訊號收集到 IBM 個人電腦相容機型電腦裡以供在線監視與離線分析之用。生理訊號遙測監視系統被譽為現代生理學研究的尖端科技，可以在清醒而自由活動的實驗動物身上監視其生理訊息而不會加重其壓力反應 (Stress Responses)。對研究者而言，特別是在生理學與毒理學領域中，這套系統可以有效地量測分子、細胞、乃至組織對生物體所產生的生理與病理反應，從而提高將研究結果推論到人體身上時的有效性與安全性。到目前為止，已經有足夠的證據顯示使用生理訊號遙測監視系統的有效性。除了能夠收集大量生理資訊以做在線和離線分析之外，這個系統還能有效地照顧到實驗動物的權益〔減少實驗動物量以及減少收集訊號所帶來的痛

苦」，並且大量降低實驗成本(Kramer and Kinter, 2003)。

實驗持續的期間以美國 D.S.I 公司無線電信號收集器(Radiotelemetry)，以無間斷式全天候收集生理訊號，包括活動量、體溫、心電圖三個參數。心電圖的取樣頻率為 1000Hz，活動量和體溫的取樣頻率為 250Hz，其數位資料由 IBM 個人電腦相容機型儲存於硬碟以供事後分析(off-line analysis)。

第三節 主要的生物活性成分

根據新莊超級測站所進行的微粒毒性研究結果顯示，微粒中有三大類具有生物活性的成份：金屬成份、細菌內毒素(Endotoxin)、與含碳成份。我們以此三大類成分懸浮液 0.25cc，以氣管灌注模式在自發性高血壓大鼠身上分別測試其所產生的心血管毒性。我們以金屬成份硫酸鎳($[\text{NiSO}_4]= 263 \mu\text{g}/0.25\text{ml}$ 以及 $526 \mu\text{g}/0.25\text{ml}$)和硫酸鐵($[\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3]= 105 \mu\text{g}/0.25\text{ml}$ 以及 $210 \mu\text{g}/0.25\text{ml}$) (Campen et al., 2002)和細菌內毒素(Endotoxin 500 μg in Normal Saline 0.25cc, LPS, *Escherichia coli* O26:B6, contains not less than 500 EU/mg from Sigma, St. Louis, MO) (Arimoto et al., 2005)水溶液進行氣管灌注實驗。另外一方面，Phenanthraquinone (PAQ, 15 μg in Normal Saline 0.25cc) (Hiyoshi et al., 2005b)懸浮液將被用來代表 PAH 的成分進行測試。此外，參照本實驗室過去的研究成果，我們也以超細粒徑碳黑(ultrafine Carbon Black, 14 nm, [ufCB]= 2870 $\mu\text{g}/\text{kg}$)同時合併低劑量的硫酸鐵和硫酸鎳進行暴露實驗。

另外，爲了建立起國內關於不同季節與不同粒徑懸浮微粒的實驗動物自主神經系統毒性資料，藉以提供風險評估及法規控制有用的資訊，我們參照本實驗室過去的研究成果，探討了自發性高血壓大鼠動物暴露於不同季節與粒徑的超級測站濃縮微粒以及模擬超級測站濃縮微粒成分之心血管毒性效應。取自環保署新莊超級測站的濃縮空氣微粒，依照不同的季

節〔秋季微粒為 2005 年 9 月到 11 月所收集者，春季微粒為 2006 年 2 月到 4 月所收集者〕，以及不同粒徑〔細粒徑為 $PM_{2.5}$ 以下的微粒，粗粒徑為 $PM_{2.5}$ 到 PM_{10} 之間的微粒〕分別予以處理，並懸浮於 0.25cc 的 PBS 中，以每隻 SHR 200 μg 的劑量進行氣管灌注的暴露實驗。

此外，為了便於表述各類測試物質的相對毒性，我們也以柴油引擎微粒標準品(Diesel Exhaust Particles, DEPs)暴露所得的心血管毒性當作比對標準。標準柴油引擎微粒，購自美國國家標準局(NIST SRM 2975, National Institute of Science and Technology)，將微粒配置成懸浮溶液(in normal saline)，為了減少柴油引擎微粒在懸浮溶液中凝結(aggregation)，在溶液配置及氣管灌注前，於超音波震盪器震盪 15 分鐘，並在 1 分鐘之內完成均勻混和。實驗組各給予氣管灌注 500 μg in Normal Saline 的懸浮溶液 0.25cc。

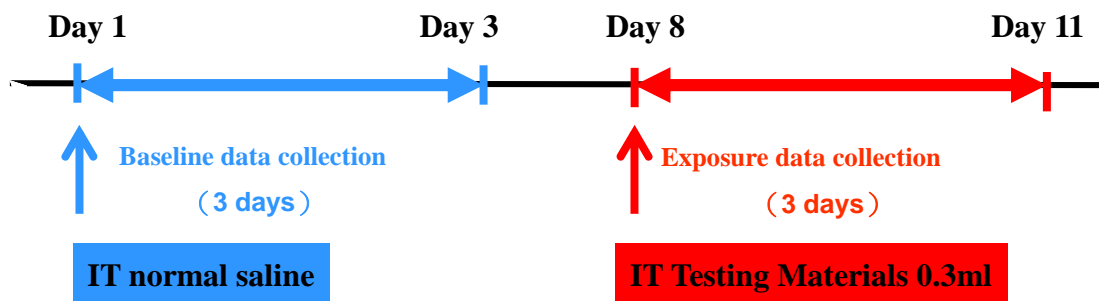
第四節 氣管灌注暴露

實驗動物在吸入性麻醉氣體 Sevoflurane®全身麻醉之下，採仰角 60 度仰臥姿勢固定四肢。另以器械張開實驗動物之口腔，以 14 號鐵氟龍靜脈留置管經由口腔伸入氣管內。以小型抽吸球(Suction Ball)少量灌氣數次，並觀察實驗動物胸部氣動的方式來確認灌注管在氣道中的位置(Mauderly 1977)。各實驗動物以 1cc 空針將待測懸浮溶液 0.3ml 灌注進入氣管內。再以抽吸球灌氣數次，以求灌注物均勻抵達深部肺頁組織，並防止實驗動物因氣道異物窒息致死。移除灌注管後，將實驗動物至於溫暖烤燈下進行麻醉恢復。

第五節 實驗步驟與流程

如下圖所示，自發性高血壓大鼠於植入生理訊號遙測監視器後至少休養 10 天以上才進入實驗(Day 1)。以 self-control 實驗設計進行短期暴露，

於實驗的第一週接受生理食鹽水 0.25cc 之氣管灌注。並於氣管灌注後以美國 D.S.I 公司無線電信號收集器(Radiotelemetry)，以無間斷式全天候收集生理訊號達 72 小時作為基線數據(Baseline Data)。於實驗第二週的同一時段 (Day 8)接受待測微粒懸浮液 0.25cc 之氣管灌注，並收集其生理訊號 72 小時作為暴露數據(Exposure Data)。自發性高血壓大鼠於暴露數據收集完畢之後，在 Pentobarbitol 進行全身麻醉之下以腹主動脈採集血樣方式犧牲。



其中的待測微粒懸浮液包括：硫酸鎳 263 μg 以及 526 μg in PBS 0.25cc 和硫酸鐵 105 μg 以及 210 μg in PBS 0.25cc 水溶液；細菌內毒素 500 μg in PBS 0.25cc 和 PAQ 懸浮液 15 μg in PBS 0.25cc；超細粒徑碳黑 2870 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 同時合併硫酸鎳 263 μg 以及硫酸鐵 105 μg 的暴露；秋季細粒徑濃縮空氣懸浮微粒 [Fall $\text{PM}_{2.5}$] 200 μg ；秋季粗粒徑濃縮空氣懸浮微粒 [Fall $\text{PM}_{2.5-10}$] 200 μg ；春季細粒徑濃縮空氣懸浮微粒 [Spring $\text{PM}_{2.5}$] 200 μg ；春季粗粒徑濃縮空氣懸浮微粒 [Spring $\text{PM}_{2.5-10}$] 200 μg ；以及柴油引擎微粒標準品 500 μg in PBS 0.25cc。

第六節 心跳速率與心跳速率變異性分析

實驗持續的期間以無間斷式全天候收集生理訊號，包括活動量、體溫、心電圖三個參數。心電圖的取樣頻率為 1000Hz，活動量和體溫的取樣

頻率為 250Hz，其數位資料由 IBM 個人電腦相容機型儲存於硬碟以供事後分析(off-line analysis)。

心跳速率以套裝軟體 Dataquest A.R.T.TM Analysis (A.R.T.TM Analysis version 2.20 Data Sciences International, St. Paul, MN, USA)將所收得訊號運算而得。同一軟體並可以測量 ECG 中每個 RR Intervals 間距，我們將以自行開發的軟體程式計算其時間義域的心跳速率變異性參數 SDNN 和 rMSSD，此一程式在過去的研究中已經被證實為有效可靠(Chang et al., 2005)。

第七節 統計分析

由於疾病動物之間存在著相當大的歧異性，傳統的個案-對照式研究架構(Case-Control Study Design)需要很大的樣本數才能在極強的背景雜音下顯現出相對而言較小的暴露效應。再加上晝夜循環性的關係，使得傳統式的數據分析更顯得效度受限。因此本研究採用自我控制式研究架構(Self-Control Study Design)。每一隻實驗動物在第一週先接受測試物載體(Vehicle)的氣管灌注，並收集 72 小時資料作為控制組。同一隻實驗動物在第二週的同一時段接受測試物的氣管灌注，並收集 72 小時資料作為對照組。

心電圖所擷取到的正常 RR 波時間距(NN intervals)參數資料以 D.S.I. 公司出品之 A.R.T. 2.20®軟體輸出。並藉以計算時間義域的心跳速率變異性參數 SDNN 和 rMSSD。基於資料對稱性的需求，SDNN 和 rMSSD 先經過自然對數轉換(Natural Logarithm Transformation)，分別定義為 LnSDNN 和 LnRMSSD 後，才進入資料分析階段。每 6 小時計算一筆平均正常 RR 波時間距(Average NN Intervals, ANN)，LnSDNN 和 LnRMSSD 三個參數原始資料的平均值及其 5 到 95 百分比資料點分佈帶，以作為初步分析的參考。其時間圖如圖 1 至圖 7 所示。

每隻 SHR 在當實驗組與對照組時的 ANN, LnSDNN 和 LnRMSSD 三個參數原始資料均扣除掉自己控制組資料的每小時平均值, 所得之所有殘差(Pooled Residual)定義為粗估效應(Crude Effects)。每 6 小時計算一筆 ANN, LnSDNN 和 LnRMSSD 三個參數粗估效應的平均值及其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。其時間圖如圖 8 至圖 14 所示。

我們再以 Generalized Estimation Equation (GEE)模型配適來估計調整過時間和個別差異之後的暴露效應。以 SAS 8.0 版進行統計分析與模型配適的結果如表 1 至表 8 以及圖 15 至圖 23 所示。

為了便於比較同時暴露高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鐵和鎳的交互作用, 我們以每 6 個小時為基礎, 將各個成分效應的實際值以時間性加成(Temporal Summation)的方法計算其加總值, 將此加總值定義為聯合暴露的預期值; 而將各個成分效應的變異值(Variance)以時間性加成的方法計算其總變異量, 藉以估計其信賴區間。並將之與同時暴露高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鐵和鎳的實際值作一比較。其結果如圖 20 所示。

第五章 結果

原始資料的分佈情形如圖 1 至圖 7 所示。黑色線為控制組資料, 灰色線為暴露組資料。符號本體表示平均值, 上下影線表示標準誤(SE), 上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。ANN, LnSDNN 和 LnRMSSD 三個參數的原始資料, 不論是控制組資料或是暴露組資料, 均顯示有明顯的晝夜循環性(Circadian Cycle)。跟一些強烈的暴露反應比較起來, LnSDNN 和 LnRMSSD 兩個參數的晝夜循環性顯得較為平緩。其中圖 1 灰線顯示, 經過 ufCB 暴露之後, 其晝夜循環性有較趨平緩的趨勢。這一趨勢在 ANN 中更是明顯。另外, 如圖 4 灰線所示, 經過 LPS 暴露之後, ANN 有明顯增加的現象, 顯示有心跳速率降低的效應, 而且持續達 72 小時。而圖 5 灰線則顯示, 經過高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鐵合併暴露之

後，ANN 有降低的趨勢；同一圖形也顯示，經過高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鎳合併暴露之後，ANN 在最初 24 小時有升高的趨勢，而在其後的時段中則為 ANN 降低的趨勢。

粗估效應的分佈情形如圖 8 至圖 14 所示。黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示平均值，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。其圖形顯示已經相當程度地將晝夜循環性的影響移除，對於後續暴露效應估計的正確性提供一個良好的診斷。

模型配適的結果如表 1 至表 8、圖 15 至圖 19 以及圖 21 至圖 23 所示。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 95% 信賴區間。如圖 15 所示，不論是低劑量(1435 $\mu\text{g}/\text{kg}$)或高劑量(2870 $\mu\text{g}/\text{kg}$)的暴露，在觀察的 72 小時內，ufCB 均造成 ANN 三相式的反應：前 18 小時上升，18 到 36 小時下降，以及 36 小時後的恢復正常值。LnSDNN 在 24 小時附近有個峰值，之後即逐漸恢復正常值。LnRMSSD 則在暴露之後有增加的趨勢，但隨即在 12 小時內逐漸恢復正常值。

如圖 16 所示，硫酸鐵在低劑量(105 μg)的暴露之下，在觀察 72 小時的最後階段有 ANN 和 LnSDNN 上升的情形；而 LnRMSSD 則是幅度較小，但卻持續的上升，並在觀察 72 小時的後半段達到統計顯著的水準。另外一方面，硫酸鐵在高劑量(210 μg)的暴露之下，造成 ANN 和 LnRMSSD 兩相式(Biphasic)的變化：在暴露的最初的 24 小時為顯著上升階段，而在最後的 24 小時為顯著下降階段。但是，在 LnSDNN 的表現則為雙峰式的，即在暴露的最初的 24 小時和最後的 24 小時均為顯著上升。

如圖 17 所示，硫酸鎳在低劑量(263 μg)的暴露之下，除了在暴露後 60 小時附近有顯著的 LnRMSSD 上升之外，在觀察 72 小時內，ANN 和 LnSDNN 均無大而顯著的變化發生。另外一方面，硫酸鐵在高劑量(526 μg)的暴露之下，造成 ANN、LnSDNN 和 LnRMSSD 全部三個 HRV 參數的兩

相式(Biphasic)變化：在暴露的最初的 24 小時為顯著上升階段，而在最後的 24 小時為顯著下降階段。

如圖 18 所示，LPS 的暴露之下，ANN 雖然全程都有顯著上升的現象，但是其他 LnSDNN 和 LnRMSSD 兩個 HRV 參數並未見到顯著的變化。另外一方面，PAQ 的暴露則會在 6 到 12 小時內產生 ANN、LnSDNN 和 LnRMSSD 全部三個 HRV 參數幅度小但卻顯著的下降。12 小時後則逐漸恢復正常值。

如圖 19 左欄所示，經過高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鐵合併暴露之後，前面 36 小時的 ANN、LnSDNN、以及 LnRMSSD 等三方面反應較為和緩，而在其後的 36 小時則有較大的波動，但其主要趨勢為 ANN 降低。圖 19 右欄則顯示，經過高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鎳合併暴露之後，前面 24 小時有 ANN 和 LnSDNN 上升的現象，後面 24 小時則有 ANN 下降，而 LnSDNN 無顯著變化的現象；另外一方面，LnRMSSD 則始終沒有明顯的變化趨勢。

如圖 20 所示，高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鐵和硫酸鎳合併暴露的實際結果，與其各成分效應時間性加成(Temporal Summation)的預期結果之間有相當大的歧異性存在。在前面的 36 小時之中，其反應趨勢大致上與其預期結果接近，但卻有硫酸鐵緩和其效應而硫酸鎳加強其效應的現象。在最後面的 24 小時之中，高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鐵和鎳合併暴露的實際 ANN、LnSDNN 和 LnRMSSD，有比預期的值來得小的趨勢存在。

如圖 21 所示，春秋兩季的細粒徑濃縮空氣懸浮微粒(PM_{2.5})在氣管灌注後，在 SHR 身上所表現出來的 HRV 變化相當一致。在 ANN 方面，雖然春季 PM_{2.5} 的效應較秋季者不明顯，但是他們都有延長 ANN 的趨勢，而且此一趨勢甚至長達 72 小時。在 LnSDNN 和 LnRMSSD 方面，春秋兩季的細粒徑濃縮空氣懸浮微粒都有持續性增加其值的趨勢。

另外一方面，如圖 22 所示，春秋兩季的粗粒徑濃縮空氣懸浮微粒 (PM_{2.5-10}) 在氣管灌注後，在 SHR 身上所表現出來的 HRV 變化也相當一致。在 ANN 方面，雖然其效應較少達到統計上的顯著水準，但是他們都有延長 ANN 的趨勢。與 ANN 效應相反地，在 LnSDNN 和 LnRMSSD 方面，春秋兩季的細粒徑濃縮空氣懸浮微粒都有持續性縮減其值的趨勢。

由圖 21 和圖 22 可見，濃縮空氣懸浮微粒的季節性效應並不明顯。亦即，同樣的粒徑之下不同季節所採得的濃縮空氣懸浮微粒在 SHR 的 HRV 效應極為近似。因此我們進一步將同一粒徑濃縮空氣懸浮微粒的效應進行合併分析，其結果如圖 23 所示。經此一資料合併分析的結果顯示，粗細兩種粒徑的濃縮空氣懸浮微粒的 HRV 效應並不相同。細粒徑的 PM_{2.5} 在暴露 24 小時後，顯著地延長 ANN 的數值，並且持續此一效應到觀察結束；另外一方面，PM_{2.5} 也會增加 LnSDNN 和 LnRMSSD 的數值，尤其是 LnRMSSD 方面，其效應可達到統計顯著的水準。另外一方面，雖然粗粒徑的 PM_{2.5-10} 也有延長 ANN 數值的趨勢，但與 PM_{2.5} 比較就顯得程度較輕微，也較不顯著；而在 LnSDNN 和 LnRMSSD 方面，雖然 PM_{2.5-10} 的效應因為標準差較大而顯得較不顯著，但是卻有減少其數值的趨勢。

第六章 討論

在本研究中，我們發現不同的暴露物質會造成自發性高血壓大鼠不同的心律調節性(Cardioregulatory)變化，而同一種物質的暴露也會在不同的階段造成不同的心律調節性變化。而同一種物質的暴露，在不同劑量的暴露之下，也會造成不同的心律調節性變化。

第一節 關於超細粒徑碳黑以及細粒徑碳黑之暴露實驗

為了便於比較自發性高血壓大鼠在氣管灌注暴露之下的心律調節性變化效應，本研究借用本實驗室在其他相關研究中所做的超細粒徑碳黑以

及細粒徑碳黑之暴露實驗結果，以資比較與印證，特此說明。其結果如表 1、圖 1、圖 8、以及圖 15 所示。其實驗結果，也運用於高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鐵和鎳合併暴露的預期結果之推算上，如圖 20 之灰色線所示。

第二節 不同的暴露物質造成的心律調節性變化

在本研究中，我們發現不同的暴露物質造成的心律調節性變化並不全然相同。高劑量之下硫酸鐵(210 μg)和硫酸鎳(526 μg)，會在前面的 36 小時產生 ANN、LnSDNN 和 LnRMSSD 三個 HRV 參數值上升的現象；而在後面的 36 小時，除了暴露在硫酸鐵會有 LnSDNN 再度上升的現象之外，其他的 HRV 反應均為向降趨勢。而此一長達 72 小時以上的兩相式反應，不同於超細粒徑碳黑的 36 小時兩相式反應。

另外一方面，LPS 氣管灌注暴露之後，雖然在 LnSDNN 和 LnRMSSD 等兩個 HRV 參數值沒有明顯的變化趨勢，但在 ANN 方面卻有長期持續上升的效應。而 PAQ 氣管灌注暴露之後，則會在 6 到 12 小時內產生 ANN、LnSDNN 和 LnRMSSD 全部三個 HRV 參數幅度小但卻顯著的單相式下降，12 小時後則逐漸恢復正常值。這些反應模式，顯然與高劑量之下硫酸鐵和硫酸鎳產生的反應不同。

此外，粗細兩種粒徑的濃縮空氣懸浮微粒的 HRV 效應也不相同。細粒徑的 $\text{PM}_{2.5}$ 在暴露 24 小時後，顯著地延長 ANN 的數值，增加 LnSDNN 和 LnRMSSD 的數值，尤其是 LnRMSSD 方面，其效應可達到統計顯著的水準，並且持續此一效應到觀察結束。而雖然粗粒徑的 $\text{PM}_{2.5-10}$ 也有延長 ANN 數值的趨勢，但與 $\text{PM}_{2.5}$ 比較就顯得程度較輕微，也較不顯著；另外， $\text{PM}_{2.5-10}$ 在 LnSDNN 和 LnRMSSD 方面的效應，雖然因為標準差較大而顯得較不顯著，但是卻有減少其數值的趨勢。

因此我們認為，在氣管灌注的模式之下，不同的暴露物質會造成自

發性高血壓大鼠造成不同的心律調節性變化。

第三節 同一暴露物質在不同階段造成的心律調節性變化

在本研究中，我們發現相較於 LPS 和 PAQ 的單相式心律調節性變化，高劑量的硫酸鐵和硫酸鎳，在不同的階段會造成自發性高血壓大鼠不同的心律調節性顯著變化。儘管兩相式的體溫調節性(Thermoregulatory)變化和心律調節性變化也曾經在其他的動物研究中被觀察到，但絕大多數屬於混合物，例如 Residual Oil Fly Ash (ROFA)，的暴露所造成(Campen et al., 2000)。其效應可能來自各種不同組成分效應的時間性加成(Temporal Summation)的結果(Campen et al., 2001)，而不同於本研究之由單一暴露物質所引發者。本研究是第一個由單一暴露物質引發兩相式心律調節性變化的毒理學證據。

同一暴露物質在不同階段造成的心律調節性變化，可能導因於生物體不同病生理機轉反應時間的不同，例如自主神經系統神經末梢的刺激、抗氧化壓力的久暫、以及局部性與全身性發炎反應的產生等等。不過，這方面的推測仍有待進一步的研究來加以證實。

第四節 同一暴露物質在不同劑量下造成的心律調節性變化

在本研究中，我們發現不同類型的暴露物質，在不同的濃度劑量下所產生的心律調節性變化並不相同。在水溶液方面，低劑量的硫酸鐵和硫酸鎳所產生的心律調節性變化較不明顯，甚至未達顯著水準。但是，兩倍化的高劑量硫酸鐵和硫酸鎳所產生的心律調節性變化卻極為明顯。而在懸浮液方面，高低兩劑量的超細粒徑碳黑(ufCB)雖然變化的趨勢相同，但是低濃度劑量的超細粒徑碳黑所產生的心律調節性變化，反而比高濃度劑量所產生的變化還要大而顯著。即以大部分未達顯著水準的細粒徑碳黑(fCB)所產生的心律調節性變化而言，低濃度劑量的細粒徑碳黑所產生的心律調

節性變化也比高濃度劑量所產生的變化還要大。

造成高濃度懸浮液無法像高濃度水溶液那樣引發更明顯心律調節性變化的原因，可能與懸浮微粒的凝集(Aggregation)有關。在本研究中，所有的暴露物質，包括懸浮液和水溶液，都在氣管灌注之前接受 15 分鐘以上的超音波震盪(Ultra-sonication)，並且在停止超音波震盪後 1 分鐘內完成氣管灌注。但是，即使是這樣的處置，並無法保證懸浮微粒的充分離散。在最近的一篇研究報告中，超細粒徑碳黑甚至在氣膠相中也無法保持充分離散，因而造成觀察結果與濃度校正值之間的偏差(Gilmour et al., 2004)。而這一現象，會隨著濃度的升高而更加明顯。雖然在其他類似研究中，介面活性劑曾經被用來解決類似的問題，但是介面活性劑的使用可能換改變懸浮微粒的理化特性，而且其本身也可能引發心律調節性變化。因此，我們在本研究中決定不予採用介面活性劑。

第五節 同時合併兩種物質暴露的心律調節性交互作用

高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鐵和硫酸鎳合併暴露的實際效應，與其成分單獨暴露之下的效應並不相同。根據本實驗室過去的經驗，高劑量超細粒徑碳黑在自發性高血壓大鼠進行氣管灌注後，在觀察的 72 小時內，會造成 ANN 三相式的反應：前 18 小時上升，18 到 36 小時下降，以及 36 小時後的恢復正常值。LnSDNN 在 24 小時附近有個峰值，之後即逐漸恢復正常值。LnRMSSD 則在暴露之後有增加的趨勢，但隨即在 12 小時內逐漸恢復正常值。而在本研究中，除了 LnRMSSD 會有幅度較小，但卻持續的增加，並在觀察 72 小時的後半段達到統計顯著的水準之外，低劑量硫酸鐵氣管灌注在自發性高血壓大鼠，基本上並沒有顯著效應。同樣的，低劑量硫酸鎳氣管灌注在自發性高血壓大鼠，在 ANN、LnSDNN、和 LnRMSSD 等三個 HRV 參數上也沒有顯著的效應存在。但是，高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鐵的合併暴露之後，前面 36 小時的 ANN、

LnSDNN、以及 LnRMSSD 等三方面反應較為和緩，而在其後的 36 小時則有較大的 ANN 波動。而經過高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鎳合併暴露之後，前面 24 小時有 ANN 和 LnSDNN 上升的現象，最後 24 小時則有 ANN 下降，而 LnSDNN 無顯著變化的現象；另外一方面，LnRMSSD 則始終沒有明顯的變化趨勢。

另外一方面，高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鐵和硫酸鎳合併暴露的實際效應，也與其不同組成分效應的時間性加成的結果的不相同。如圖 20 所示，在前面的 36 小時之中，其反應趨勢大致上與其預期結果接近，但卻有硫酸鐵緩和其效應而硫酸鎳加強其效應的現象。在最後面的 24 小時之中，高劑量超細粒徑碳黑和低劑量硫酸鐵和鎳合併暴露的實際 ANN、LnSDNN 和 LnRMSSD，有比預期的值來得小的趨勢存在。

雖然流行病學的研究提供了嚴謹的證據，支持了空氣懸浮微粒和心血管疾病罹病率和死亡率之間的相關性，但是，這樣的觀察結果卻往往受到質疑。主要的癥結所在，是因為在某些毒理學方面的測試結果顯示，相對應劑量的成分在單獨暴露之下，往往無法造成顯著的效應。針對此一流行病學與毒理學之間的歧異性，我們的假設是，同時合併兩種以上成分的暴露時，各個成分會透過交互作用來彼此強化，進而產生更強的心血管效應。在本研究中，我們發現，超細粒徑碳黑和硫酸鐵與硫酸鎳合併暴露時，可以產生更強的心律調節性作用，顯示其中有明顯的交互作用，足以支持此一假設。

第六節 濃縮空氣懸浮微粒的季節效應

由流行病學觀察研究報告來看，不同季節中的微粒空氣污染與居民心血管疾病的促發與急性惡化是有相關性的，甚至還有複雜的交互作用存在。在不同的季節裡同樣的空氣污染物濃度變化，對心血管疾病的死亡率的影響程度會略有差異 (Moolgavkar SH, 2003; Vedal S et al., 2003)。然而，

這樣的觀察結果並非完全一致，稍後所做的大型觀測結果顯示，雖然季節因素可以干擾心血管疾病的死亡率與空氣污染間的相關性，但是大部分的作用是發生在氣相污染物質上，至於懸浮微粒 PM_{10} 對心血管疾病死亡率的相關性，則不太受到季節性因子的影響(Gryparis A et al., 2004)。不過，也因為這樣的差異性，才更加顯示這方面研究的重要性，並促使毒理學的相關研究嘗試解答這一個問題。最近的一個毒理學研究以收集自歐洲四個大城市不同季節的空氣懸浮微粒，在離體的大鼠肺臟巨噬細胞上進行暴露實驗，其結果顯示來自不同地區與不同季節的空氣懸浮微粒誘發出發炎因子的情況有明顯的不同，作者們認為來自不同地區與不同季節的空氣懸浮微粒固然在內容成分尚有些許不同，但仍不足以解釋此一差異，而傾向於歸因於季節性因素(Hetland RB et al., 2005)。

本研究的結果顯示，春秋兩季的細粒徑濃縮空氣懸浮微粒($PM_{2.5}$)在氣管灌注後，在 SHR 身上所表現出來的 HRV 變化相當一致。而春秋兩季的粗粒徑濃縮空氣懸浮微粒($PM_{2.5-10}$)，在 SHR 身上所表現出來的 HRV 變化也相當一致。亦即，濃縮空氣懸浮微粒的季節性效應並不明顯。我們認為，這可能與新莊超級測站本身的性質有關。測站本身位處交通繁忙地段，所收集到的懸浮微粒也以交通事業廢氣微粒為主要成分，除了黃沙期間受到大氣強烈干擾之外，其組成成分相對穩定，因此我們看到的 HRV 效應沒有很明顯的季節性變異。不過，這是基於過去對細粒徑濃縮空氣懸浮微粒($PM_{2.5}$)長期觀測結果的推測，至於粗粒徑濃縮空氣懸浮微粒($PM_{2.5-10}$)的內容成分是否受到季節性因素的影響，仍需進一步的觀察來確定。

第七節 濃縮空氣懸浮微粒的粒徑效應

隨著對空氣懸浮微粒的認識越來越清楚，以及偵測技術的精進，學界開始注意到 PM_{10} 和 $PM_{2.5}$ 的健康效應有所不同。根據過去的流行病學研究， PM_{10} 和 $PM_{2.5}$ 在很多方面有不同的健康效應，包括增加居民的總死亡

率(Simpson et al., 2000)、增加肺癌的發生率(Pope et al., 2002; 2004a; 2004b)。增加因為心血管或呼吸道疾病所造成的死亡率 (Samet et al., 2000; Schwartz, 2001)。這一系列的研究指出，PM_{2.5} 和 PM₁₀ 兩者在毒性程度上可能存在著顯著的差異。但是由於技術和動物模式的問題，目前關於不同粒徑空氣懸浮微粒的心血管效應多半屬於人群觀察研究，至於毒理學的研究報告目前仍然很少。

本研究的結果顯示，粗細兩種粒徑的濃縮空氣懸浮微粒的 HRV 效應並不相同。在 ANN 的數值方面，細粒徑的 PM_{2.5} 在暴露 24 小時後，顯著地延長 ANN 的數值，並且持續此一效應到觀察結束；而雖然粗粒徑的 PM_{2.5-10} 也有延長 ANN 數值的趨勢，但與 PM_{2.5} 比較就顯得程度較輕微，也較不顯著。在 LnSDNN 和 LnRMSSD 的數值方面，細粒徑的 PM_{2.5} 在暴露後會增加 LnSDNN 和 LnRMSSD 的數值；而雖然 PM_{2.5-10} 的效應因為標準差較大而顯得較不顯著，但是卻有減少其數值的趨勢。我們認為，在化學組成份、產生來源、以及在大氣中的生命週期等各方面都有截然不同的粗細兩種粒徑濃縮空氣懸浮微粒，進入生物體內後，的確有很大的機會誘發出不同的病生理機制，進而導致不同的生理反應。另外，PM_{2.5-10} 的 HRV 效應雖然較小，符合流行病學過去認為粗粒徑空氣懸浮微粒效應較弱的基本印象，但是其趨勢卻有因為標準差較大而顯得較不顯著的現象。若有更大規模的研究，有機會看到更顯著的效應。

第七章 其他報告與建議

本研究計劃自九十五年四月份開始以來，即積極循著前一階段的成果，繼續在動物心血管效應的方向上探討空氣懸浮微粒的心律調節性毒性。以平均將近一個月一梯次的方式，完成八梯次 64 隻 SHR 的暴露與收訊工作。初期規劃為硫酸鐵 105 µg/animal、硫酸鎳 263 µg/animal、細菌內毒素 500 µg/animal、PAQ 15 µg/animal、以及秋季(2005 年九月到十一月)

和春季(2006 年二月到四月)兩個季節，PM_{2.5} 以及 PM₁₀ 各兩個粒徑 200 µg/animal 的等物質的暴露。經過初步的數據分析，發現硫酸鐵、和硫酸鎳的效應未達預期程度，因此各再追加一次的兩倍劑量暴露實驗，從而獲致目前的成果。另外，我們也進行了超細粒徑碳黑 2870 µg/kg 和硫酸鐵 105 µg/animal 或硫酸鎳 263 µg/animal 合併暴露的動物實驗，以探討其交互作用。

我們發現不同的暴露物質造成不同的心律調節性變化、同一暴露物質在不同階段造成不同的心律調節性變化、同一暴露物質在不同劑量下造成不同的心律調節性變化、同時合併兩種物質暴露的心律調節性交互作用等現象。接續目前的成果，我們認為在其他疾病動物模式上繼續探索，可以進一步確立這些效應的可信性，並且探討出造成這些病生理現象的生物性基礎。另外，在本研究中我們也發現濃縮空氣懸浮微粒的粒徑效應。過去，學界研究空氣懸浮微粒的健康效應，多半側重在細粒徑空氣懸浮微粒方面，而較少探討到粗粒徑空氣懸浮微粒的健康效應。但是，近年來的研究潮流，則傾向於認為粗粒徑空氣懸浮微粒也有值得重視的健康效應。因此，我們也建議在超級測站的監視系統中加入 PM_{2.5-10} 的成分分析，如此不僅更加完備空氣品質監測的內容，而且可以提供後續包括流行病學與毒理學相關研究的數據基礎。

參考文獻

Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, Bongard JP, Brandli O, Domenighetti G, Elsasser S, Grize L, Karrer W, Keller R, Keller-Wossidlo H, Kunzli N, Martin BW, Medici TC, Perruchoud AP, Schoni MH, Tschopp JM, Villiger B, Wuthrich B, Zellweger JP, Zemp E. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med.* 155:122-9. 1997.

Akira S and Kishimoto T. IL-6 and NF-IL6 in acute phase response and viral infection. *Immunol Rev.* 127:25-50. 1992.

Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med.* 14 (suppl 5):S1-S85, 1997.

Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, Zmirou D, Touloumi G, Wojtyniak B, Ponka A, Bacharova L, Schwartz J, Katsouyanni K. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J.* 10:1064-71. 1997.

Arimoto T, Kadiiska MB, Sato K, Corbett J, Mason RP. Synergistic production of lung free radicals by diesel exhaust particles and endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med.* 171:379-87. 2005.

Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, Boumghar A, Forastiere F, Forsberg B, Touloumi G, Schwartz J,

- Katsouyanni K. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1860-1866, 2001.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 15: 287:2570-2581, 2002.
- Bitkover CY, Hansson LO, Valen G, Vaage J. Effects of cardiac surgery on some clinically used inflammation markers and procalcitonin. *Scand Cardiovasc J* 34:307-314 2000.
- Blasig IE, Blasig R, Lowe H. Myocardial lipid peroxidation during isoproterenol -induced blood flow reduction in rat myocardium. *Biomed Biochim Acta*. 43: S171-4. 1984.
- Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC Jr, Tager I. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation*. 109:2655-71. 2004.
- Campen MJ, Costa DL, Watkinson WP. Cardiac and thermoregulatory toxicity of residual oil fly ash in cardiopulmonary-compromised rats. *Inhal Toxicol*, 12 (supplement 2) : 7-22. 2000.
- Campen MJ, Nolan JP, Schladweiler MC, Kodavanti UP, Evansky PA, Costa DL, Watkinson WP. Cardiovascular and thermoregulatory effects of inhaled PM-associated transition metals: a potential interaction between nickel and vanadium sulfate. *Toxicol Sci*. 64:243-52. 2001.

- Campen MJ, Nolan JP, Schladweiler MC, Kodavanti UP, Costa DL, Watkinson WP. Cardiac and thermoregulatory effects of instilled particulate matter-associated transition metals in healthy and cardiopulmonary-compromised rats. *J Toxicol Environ Health A*. 65:1615-31. 2002.
- Chan CC, Chuang KJ, Shiao GM, Lin LY. 2004. Personal exposure to submicrometer particles and heart rate variability in human subjects. *Environ. Health Perspect*. 112:1063-1067. 2004.
- Chang CC, Hwang JS, Chan CC, Wang PY, Hu YW, Cheng TJ. Effects of concentrated ambient particles on heart rate, blood pressure, and cardiac contractility in spontaneously hypertensive rats. *Inhal Toxicol*. 16:421-9. 2004.
- Chang CC, Hwang JS, Chan CC, Wang PY, Hu YW, Cheng TJ. Effects of Concentrated Ambient Particles on Heart Rate Variability in Spontaneously Hypertensive Rats. *J Occup Health* (Accepted 2005)
- Cheng TJ, Hwang JS, Wang PY, Tsai CF, Chen CY, Lin SH, Chan CC. Effects of concentrated ambient particles on heart rate and blood pressure in pulmonary hypertensive rats. *Environ Health Perspect* 111: 147-50, 2003.
- Cho A, Stefano E, You Y, Rodriguez C, Schmitz D, Kumagai Y, Miguel A, Eiguren-Fernandez A, Kobayashi T, Avol E, Froines J. Determination of Four Quinones in Diesel Exhaust Particles, SRM 1649a, and Atmospheric PM_{2.5} *Aerosol Sci Technol* 38: 68-81. 2004.
- Clarke RW, Coull B, Reinisch U, Catalano P, Killingsworth R, Koutrakis P,

- Kavouras I, Murthy GGK, Lawrence J, Lovett E, Wolfson M, Verrier RL, Godleski, JJ. Inhaled concentrated ambient particles are associated with hematologic and bronchoalveolar lavage changes in canines, *Environ Health Perspect* 108: 1179-1187, 2000.
- Delfino RJ, Sioutas C, Malik S. Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health. *Environ Health Perspect.* 113:934-46. 2005.
- Devlin RB, Ghio AJ, Kehrl H, Sanders G, Cascio W. Elderly humans exposed to concentrated air pollution particles have decreased heart rate variability. *Eur. Respir. J. Suppl.* 40:76s-80s. 2003.
- D'Ippoliti D, Forastiere F, Ancona C, Agabiti N, Fusco D, Michelozzi P, Perucci CA. Air pollution and myocardial infarction in Rome: a case-crossover analysis. *Epidemiology.* 14:528-35. 2003.
- Dockery DW, Pope CA III, Kanner RE, Martin Villegas G, Schwartz J. Daily changes in oxygen saturation and pulse rate associated with particulate air pollution and barometric pressure. *Health Effects Inst Rep* 83:1-19, 1999.
- Driscoll KE, Costa DL, Hatch G, Henderson R, Oberdorster G, Salem H, Schlesinger RB. Intratracheal instillation as an exposure technique for the evaluation of respiratory tract toxicity: uses and limitations. *Toxicol Sci.* 55:24-35. 2000
- Duncker DJ, Klassen CL, Ishibashi Y, Herrlinger SH, Pavek TJ, Bache RJ. Effect of temperature on myocardial infarction in swine. *Am J Physiol* 270: H1189 – H1199. 1996.

- El-Demerdash E, Awad AS, Taha RM, El-Hady AM, Sayed-Ahmed MM.
Probucol attenuates oxidative stress and energy decline in
isoproterenol-induced heart failure in rat. *Pharmacol Res.* 51(4):311-8.
2005.
- Elder AC, Gelein R, Finkelstein JN, Cox C, Oberdorster G. Pulmonary
inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age,
ozone exposure, and bacterial toxin. *Inhal Toxicol.* 12(Suppl 4):227-246.
2000.
- Elder AC, Gelein R, Azadniv M, Frampton M, Finkelstein J, Oberdorster G.
Systemic effects of inhaled ultrafine particles in two compromised, aged
rat strains. *Inhal Toxicol.* 16(6-7):461-471. 2004.
- Fleckenstein A, Janke J, Doring HJ, Leder O. Myocardial fiber necrosis due to
intracellular Ca overload-a new principle in cardiac pathophysiology.
Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab. 4:563-80. 1974.
- Fleckenstein A, Kanke J, Doring HJ, Leder O. Key role of Ca in the production
of noncoronarogenic myocardial necroses. *Recent Adv Stud Cardiac
Struct Metab.* 6:21-32. 1975.
- Fozzard HA. Validity of myocardial infarction models. *Circulation.* 52(6
Suppl):III131-46. 1975.
- Gardner SY., James R.L., Costa DL., Oil fly ash-induced elevation of plasma
fibrinogen levels in rats. *Toxicol Sci.* 56:175-180, 2000.
- Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K,
McConnell R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport E, Margolis H, Bates D,
Peters J. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18

- years of age. *N Engl J Med.* 351:1057-67. 2004.
- Gilmour PS, Ziesenis A, Morrison ER, Vickers MA, Drost EM, Ford I, Karg E, Mossa C, Schroepel A, Ferron GA, Heyder J, Greaves M, MacNee W, Donaldson K. Pulmonary and systemic effects of short-term inhalation exposure to ultrafine carbon black particles. *Toxicol Appl Pharmacol.* 195:35-44. 2004.
- Godleski JJ, Verrier RL, Koutrakis P, Catalano P, Coull B, Reinisch U, Lovett EG, Lawrence J, Murthy GG, Wolfson JM, Clarke RW, Nearing BD, Killingsworth C. Mechanisms of morbidity and mortality from exposure to ambient air particles. *Res Rep Health Eff Inst.* (91):5-88. 2000.
- Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, Allen G, Verrier M, Cherry R, Verrier R. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 101:1267-1273. 2000.
- Goldberg MS, Burnett RT, Bailar JC III, et al., The association between daily mortality and ambient air particle pollution in Montreal, Quebec. 2. Cause-specific mortality. *Environ Res.* 86:26-36, 2001.
- Gong H Jr, Linn WS, Terrell SL, Clark KW, Geller MD, Anderson KR, Cascio WE, Sioutas C. Altered heart-rate variability in asthmatic and healthy volunteers exposed to concentrated ambient coarse particles. *Inhal. Toxicol.* 16:335-343. 2004.
- Gordon T, Nadziejko C, Chen LC, Schlesinger R. Effects of concentrated ambient particles in rats and hamsters: an exploratory study. *Res Rep Health Eff Inst.* 93:5-34. 2000.
- Gordon T, Nadziejko C, Schlesinger R, Chen LC. Pulmonary and

- cardiovascular effects of acute exposure to concentrated ambient particulate matter in rats, *Toxicol Lett* 96-97: 285-288, 1998.
- Grund F, Sommerschild HT, Kirkeboen KA, Ilebekk A. A new approach to normalize myocardial temperature in the open-chest pig model. *J Appl Physiol* 84: 2190 – 2197 1998.
- Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, Samoli E, Medina S, Anderson HR, Niciu EM, Wichmann HE, Kriz B, Kosnik M, Skorkovsky J, Vonk JM, Dortbudak Z. Acute effects of ozone on mortality from the "air pollution and health: a European approach" project. *Am J Respir Crit Care Med.* 170:1080-7. 2004.
- Hale SL, Dave RH, Kloner RA. Regional hypothermia reduces myocardial necrosis even when instituted after the onset of ischemia. *Basic Res Cardiol* 92:351–357 1997.
- Handforth CP. Isoproterenol-induced myocardial infarction in animals. *Arch Pathol.* 73:161-5 1962.
- Hetland RB, Cassee FR, Lag M, Refsnes M, Dybing E, Schwarze PE. Cytokine release from alveolar macrophages exposed to ambient particulate matter: Heterogeneity in relation to size, city and season. *Part Fibre Toxicol.* 2:4. 2005
- Hinds WC. *Aerosol Technology.* 2nd ed. New York:John Wiley & Sons. 1999.
- Hiyoshi K, Takano H, Inoue K, Ichinose T, Yanagisawa R, Tomura S, Cho AK, Froines JR, Kumagai Y. Effects of a single intratracheal administration of phenanthraquinone on murine lung. *J Appl Toxicol.* 25:47-51. 2005a.

- Hiyoshi K, Takano H, Inoue KI, Ichinose T, Yanagisawa R, Tomura S, Kumagai Y. Effects of phenanthraquinone on allergic airway inflammation in mice. *Clin Exp Allergy*. 35:1243-8. 2005b.
- Hoek G, Brunekreef B, Fischer P, van Wijnen J. The association between air pollution and heart failure, arrhythmia, embolism, thrombosis, and other cardiovascular causes of death in a time series study. *Epidemiology*. 12:355-7. 2001.
- Hosenpud JD, Yung NN, Morton MJ. Left ventricular pressure-volume relations shift to the left after long-term loss of pericardial restraint. *Circulation* 68:155–163 1983.
- Huang SL, Hsu MK, Chan CC. Effects of submicrometer particle compositions on cytokine production and lipid peroxidation of human bronchial epithelial cells. *Environ Health Perspect*. 111:478-82. 2003.
- Huffman LJ, Prugh DJ, Millecchia L, Schuller KC, Cantrell S, Porter DW. Nitric oxide production by rat bronchoalveolar macrophages or polymorphonuclear leukocytes following intratracheal instillation of lipopolysaccharide or silica. *J Biosci*. 28:29-37. 2003.
- Ithayarasi AP, Padmavathy VN, Shyamala Devi C. Effect of alpha-tocopherol on isoproterenol induced myocardial infarction in rats--electrocardiographic biochemical and histological evidences. *Indian J Physiol Pharmacol*. 40:297-302. 1996.
- Kanemitsu H, Nagasawa S, Sagai M, Mori Y. Complement activation by diesel exhaust particles (DEP). *Biol Pharm Bull*. 21:129-32. 1998.
- Kang YJ, Li Y, Zhou Z, Roberts AM, Cai L, Myers SR, Wang L, Schuchke DA.

- Elevation of serum endothelins and cardiotoxicity induced by particulate matter (PM_{2.5}) in rats with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol.* 2(4):253-61. 2002.
- Kodavanti UP, Costa DL, Bromnerg PA. Rodent models of cardiovascular disease: their potential applicability in studies of air pollutant susceptibility, *Environ Health Perspect* 106 (suppl1), 111-130, 1998
- Kodavanti UP, Schladweiler MC, Ledbetter AD, Hauser R, Christiani DC, McGee J, Richards JR, Costa DL. Temporal association between pulmonary and systemic effects of particulate matter in healthy and cardiovascular compromised rats. *J Toxicol Environ Health A.* 65:1545-69. 2002.
- Kodavanti UP, Schladweiler MC, Ledbetter AD, Watkinson WP, Campen MJ, Winsett DW, Richards JR, Crissman KM, Hatch GE, Costa DL. The spontaneously hypertensive rat as a model of human cardiovascular disease: evidence of exacerbated cardiopulmonary injury and oxidative stress from inhaled emission particulate matter. *Toxicol Appl Pharmacol.* 164:250-63. 2000.
- Kramer K, Kinter LB. Evaluation and applications of radiotelemetry in small laboratory animals. *Physiol Genomics.* 13:197-205. 2003.
- Kumagai Y, Hayashi T, Miyauchi T, Endo A, Iguchi A, Kiriya-Sakai M, Sakai S, Yuki K, Kikushima M, Shimojo N. Phenanthraquinone inhibits eNOS activity and suppresses vasorelaxation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 281: R25-30. 2001.
- Kumagai Y, Koide S, Taguchi K, Endo A, Nakai Y, Yoshikawa T, Shimojo N.

- Oxidation of proximal protein sulfhydryls by phenanthraquinone, a component of diesel exhaust particles. *Chem Res Toxicol.* 15:483-9. 2002.
- Lei YC, Chan CC, Wang PY, Cheng TJ. Effects of dust storm particles on inflammation markers in peripheral blood and bronchoalveolar lavage in pulmonary hypertensive rats. *Environ Res.* 95:71-6. 2004a.
- Lei YC, Chen MC, Wang PY, Chan CC, Cheng TJ. Effects of concentrated ambient particles on airway hyperresponsiveness and inflammation in pulmonary hypertensive rats. *Inhal Toxicol.* 16:785-92. 2004b.
- Lei YC, Hwang JS, Chang CC, Lee CT, Cheng TJ. Enhanced oxidative stress and endothelial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats exposed to fine particles. *Environ Res.* (in press), 2005.
- Li N, Venkatesan MI, Miguel A, Kaplan R, Gujuluva C, Alam J, Nel A. Induction of heme oxygenase-1 expression in macrophages by diesel exhaust particle chemicals and quinones via the antioxidant-responsive element. *J Immunol.* 165: 3393-401. 2000.
- Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect* 107:521-525, 1999.
- Liao D, Duan Y, Whitsel EA, Zheng ZJ, Heiss G, Chinchilli VM, Lin HM. Association of higher levels of ambient criteria pollutants with impaired cardiac autonomic control: a population-based study. *Am. J. Epidemiol.* 159:768-777. 2004.

- Litvak J, Siderides LE, Vineberg AM. The experimental production of coronary artery insufficiency and occlusion. *Am Heart J.* 53:505-18. 1957.
- Louis WJ, Howes LG. Genealogy of the spontaneously hypertensive rat and Wistar-Kyoto rat strains: implications for studies of inherited hypertension. *J Cardiovasc. Pharmacol.* 16(suppl 7): S1-S5. 1990.
- Magari SR, Hauser R, Schwartz J, Williams PL, Smith TJ, Christiani DC. 2001. Association of heart rate variability with occupational and environmental exposure to particulate air pollution. *Circulation* 104:986-991. 2001.
- Magari SR, Schwartz J, Williams PL, Hauser R, Smith TJ, Christiani DC. The association between personal measurements of environmental exposure to particulates and heart rate variability. *Epidemiology* 13:305-310. 2002.
- Mann JK, Tager IB, Lurmann F, Segal M, Quesenberry CP Jr, Lugg MM, Shan J, Van Den Eeden SK. Air pollution and hospital admissions for ischemic heart disease in persons with congestive heart failure or arrhythmia. *Environ Health Perspect.* 110: 1247-1252, 2002
- Mauderly JL. Bronchopulmonary lavage of small laboratory animals. *Lab. Anim. Sci.* 27: 255–261, 1977
- Moolgavkar SH. Air pollution and daily mortality in two U.S. counties: season-specific analyses and exposure-response relationships. *Inhal Toxicol.* 15:877-907. 2003.
- Muggenburg BA, Barr EB, Cheng YS, Seagrave JC, Tilley LP, Mauderley JL. Effect of inhaled residual oil fly ash on the electrocardiogram of dogs. *Inhal Toxicol.* 12 Suppl 4:189-208. 2000.

- Nadziejko C, Fang K, Chen LC, Cohen B, Karpatkin M, Nadas A. Effect of concentrated ambient particulate matter on blood coagulation parameters in rats. *Res Rep Health Eff Inst.* 111:7-29. 2002.
- Nemmar A, Hoet PHM, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaserts MF, Vanbilloen H, Mortelmans L, Nermery B. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 105:411-414, 2002a.
- Nemmar A, Hoylaserts MF, Hoet PHM, Dinsdale D, Smith T, Xu H, Vermylen J, Nermery B. Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an in vivo hamster model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166:998-1004. 2002b.
- Nemmar A, Vanbilloen H, Hoylaserts MF, Hoet PHM, Vanquickenborne B, Nermery B. Passage of intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the systemic circulation in hamster. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164:1665-1668. 2001.
- Nemmar A, Peter HM, Dinsdale D, Vermylen J, Hoylaerts MF, Nemery B. Diesel exhaust particles in lung acutely enhance experimental peripheral thrombosis. *Circulation* 107: 1202-1208. 2003a.
- Nemmar A, Nemery B, Hoet PHM, Vermylen J, Hoylaerts MF. Pulmonary inflammation and thrombogenicity caused by diesel particles in hamster: role of histamine. *Am J Respir Crit Care Med.* 168(11):1366-72. 2003b.
- Nirmala C, Puvanakrishnan R. Protective role of curcumin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem.* 159(2):85-93. 1996.

Oberdorster G, Finkelstein J, Ferin J, Godleski JJ, Chang LY, Gelein R, Johnson C, Crapo JD. Ultrafine particles as a potential environmental hazard. Studies with model particles. *Chest* 109:68S-69S, 1996.

Oudit GY, Crackower MA, Eriksson U, Sarao R, Kozieradzki I, Sasaki T, Irie-Sasaki J, Gidrewicz D, Rybin VO, Wada T, Steinberg SF, Backx PH, Penninger JM. Phosphoinositide 3-kinase gamma-deficient mice are protected from isoproterenol-induced heart failure. *Circulation*. 108:2147-52. 2003.

Pinelli A, Trivulzio S, Tomasoni L, Brenna S, Bonacina E, Accinni R. Isoproterenol - induced myocardial infarction in rabbits Protection by propranolol or labetalol: a proposed non-invasive procedure. *Eur J Pharm Sci*. 23(3):277-85. 2004.

Peters A, Dockery DW, Heinrich J, Wichmann HE. Medication use modifies the health effects of particulate sulfate air pollution in children with asthma. *Environ. Health. Perspect*. 105: 430-435, 1997a.

Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and triggering of myocardial infarction. *Circulation* 103:2810-2815, 2001.

Peters A, Doring A, Wichmann HE, Koenig W. Increased plasma viscosity during the 1985 air pollution episode: a link to mortality? *Lancet*. 349:1582-1587. 1997b.

Peters A, Liu E, Verrier RL, Schwartz J, Gold DR, Mittleman M, Baliff J, Oh A, Allen G, Monahan K, et al. Air pollution and incidence of cardiac

- arrhythmia. *Epidemiology* 11:11-17, 2000.
- Peters A, Perz S, Doring A, Stieber J, Koenig W, Wichmann HE. Increases in heart rate during an air pollution episode. *Am J Epidemiol* 150: 1094-1098, 1999a.
- Pope CA, Dockery DW, Kanner RE, Villegas GM, Schwartz J. Daily changes in oxygen saturation and pulse rate associated with particulate air pollution and barometric pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 159:365-372, 1999c.
- Pope III CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K.. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution, *JAMA* 287: 1132-1141, 2002.
- Pope CA 3rd, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Godleski JJ. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*. 109:71-7. 2004a.
- Pope III CA, Hansen ML, Long RW, Nielsen KR, Eatough NL, Wilson WE, Eatough DJ. Ambient particulate air pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. *Environ. Health Perspect.* 112:339-345. 2004b.
- Pope III CA, Verrier RL, Lovett EG, Larson AC, Raizenne ME, Kanner RE, Schwartz J, Villegas GM, Gold DR, Dockery DW. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am. Heart J.* 138(5 Pt 1):890-899. 1999b.
- Pope III CA, Dockery DW. Epidemiology of particle effects. In: *Air Pollution and Health* (Holgate ST, Samet JM, Koren HS, Maynard RL, eds.). London: Academic Press 673-705. 1999.

- Pope CA 3rd, Dockery DW, Spengler JD, Raizenne ME. Respiratory health and PM10 pollution. A daily time series analysis. *Am Rev Respir Dis.* 144:668-74. 1991.
- Raab W, Van Lith P, Lepeschkin E, Herrlich HC. Catecholamine-induced myocardial hypoxia in the presence of impaired coronary dilatability independent of external cardiac work. *Am J Cardiol.* 9:455-70. 1962.
- Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med.* 10:820-824, 1993.
- Rathore N, John S, Kale M, Bhatnagar D. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in isoproterenol induced oxidative stress in rat tissues. *Pharmacol Res.* 38(4):297-303. 1998.
- Riediker M, Cascio WE, Griggs TR, Herbst MC, Bromberg PA, Neas L, Williams RW, Devlin RB. Particulate matter exposure in cars is associated with cardiovascular effects in healthy young men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 169:934-940. 2004.
- Remiao F, Carmo H, Carvalho FD, Bastos ML. Inhibition of glutathione reductase by isoproterenol oxidation products. *J Enzyme Inhib.* 15(1):47-61. 2000.
- Robotham JL, Stuart RS, Borkon AM, Doherty K, Baumgartner W. Effects of changes in left ventricular loading and pleural pressure on mitral flow. *J Appl Physiol* 65:1662–1675 1988.
- Rote WE 2nd, Connor JD. Autonomic mechanisms in heart rate variability after isoproterenol-induced myocardial damage in rats. *J Auton Nerv Syst.* 38:37-44. 1992.
- Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandstrom T, Holgate ST, Frew A. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood

- after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 159: 702-709, 1999.
- Samet JM, Dominici F, Curriero FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994, *N Engl J Med* 343: 1742-1749, 2000.
- Seaton A, Soutar A, Crawford V, Elton R, McNerlan S, Cherrie J, Watt M, Agius R, Stout R. Particulate air pollution and the blood. *Thorax.* 54: 1027-1032, 1999.
- Schuetzle D. Sampling of vehicle emissions for chemical analysis and biological testing. *Environ Health Perspect.* 47:65-80. 1983.
- Schuetzle D, Lee FS, Prater TJ. The identification of polynuclear aromatic hydrocarbon (PAH) derivatives in mutagenic fractions of diesel particulate extracts. *Int J Environ Anal Chem.* 9:93-144. 1981.
- Schwarz ER, Fleischhauer J, Montino H, Chakupurakal R, Foresti M, Schuetz T, Sack S, Mohri M, Arras M, Schaper W, Hanrath P. Infarct Size Reduction by Ischemic Preconditioning Is a Monophasic, Short-Lived Phenomenon in Anesthetized Pigs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 3(1):63-70. 1998.
- Schwartz J. Air pollution and blood markers of cardiovascular risk. *Environ Health Perspect* 109:405-409, 2001.
- Schwartz J, Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Weiss ST, Kelsey K. Glutathione-S-transferase M1, Obesity, Statins, and Autonomic Effects of Particles. *Am J Respir Crit Care Med.* doi:10.1164/rccm.200412-1698OC 2005.

- Schwartz LM, Verbinski SG, Vander Heide RS, Reimer KA. Epicardial temperature is a major predictor of myocardial infarct size in dogs. *J Mol Cell Cardiol* 29:1577–1583. 1997.
- Schwartz PJ, Stone HL. Tonic influence of the sympathetic nervous system on myocardial reactive hyperemia and on coronary blood flow distribution in dogs. *Circ Res.* 41(1):51-8. No abstract available. 1977.
- Simpson R, Denison L, Petroschevsky A, Thalib L, Williams G. Effects of ambient particle pollution on daily mortality in Melbourne, 1991-1996. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 10:488-96. 2000.
- Sioutas C, Delfino RJ, Singh M. Exposure assessment for atmospheric ultrafine particles (UFPs) and implications in epidemiologic research. *Environ Health Perspect.* 113:947-55. 2005.
- Song Y, Wu L, Shryock JC, Belardinelli L. Selective attenuation of isoproterenol-stimulated arrhythmic activity by a partial agonist of adenosine A1 receptor. *Circulation.* 105(1):118-23. 2002.
- Spontaneously Hypertensive (SHR) Rats: Guidelines for Breeding, Care, and Use, 1976
- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes.* 52:812-817, 2003.
- Stanifor TJ., Kunkel SL., Basha MA., Chensue SW., Lynch III JP., Toews GB.,

- Westwick J, Strieter RM., Interleukin-8 gene expression by pulmonary epithelial cell line. A model for cytokine networks in the lung. *J. Clin. Invest.* 86-1945-1953, 1990.
- Strieter RM., Kunkel SL., Bone RC. Role of tumor necrosis factor- α in disease and inflammation. *Crit. Care Med.* 21-S447-463, 1993
- Tsien RW, Bean BP, Hess P, Lansman JB, Nilius B, Nowycky MC. Mechanisms of calcium channel modulation by beta-adrenergic agents and dihydropyridine calcium agonists. *J Mol Cell Cardiol.* 18(7):691-710. 1986.
- Vedal S, Brauer M, White R, Petkau J. Air pollution and daily mortality in a city with low levels of pollution. *Environ Health Perspect.* 111:45-52. 2003.
- Vural P, Cevik A, Curgunlu A, Canbaz M. Effects of diabetes mellitus and acute hypertension on plasma nitric oxide and endothelin concentrations in rats. *Clinica Chimica Acta.* 320:43-47, 2002.
- Wang SY, Sheldon RS, Bergman DW, Tyberg JV. Effects of pericardial constraint on left ventricular mechanoreceptor activity in cats. *Circulation* 92:3331–3336 1995.
- Wartier DC, Lamping KA, Pelc LR, Gross GJ. A canine model of thrombin-induced coronary artery thrombosis: effects of intracoronary streptokinase on regional myocardial blood flow, contractile function, and infarct size. *J Pharmacol Methods.* 18(4):305-18. 1987.
- Watkinson WP, Campen MJ, Costa DL. Cardiac arrhythmia induction after

- exposure to residual oil fly ash particles in a rodent model of pulmonary hypertension. *Toxicol Sci.* 41:209-16. 1998
- Wellenius GA, Batalha JR, Diaz EA, Lawrence J, Coull BA, Katz T, Verrier RL, Godleski JJ. Cardiac effects of carbon monoxide and ambient particles in a rat model of myocardial infarction. *Toxicol Sci.* 80(2):367-76. 2004.
- Wellenius GA, Coull BA, Godleski JJ, Koutrakis P, Okabe K, Savage ST, Lawrence JE, Murthy GG, Verrier RL. Inhalation of concentrated ambient air particles exacerbates myocardial ischemia in conscious dogs. *Environ Health Perspect.* 111(4):402-8. 2003.
- Wellenius GA, Saldiva PH, Batalha JR, Krishna Murthy GG, Coull BA, Verrier RL, Godleski JJ. Electrocardiographic changes during exposure to residual oil fly ash (ROFA) particles in a rat model of myocardial infarction. *Toxicol Sci.* 66(2):327-35. 2002.
- Yang HM, Ma JY, Castranova V, Ma JK. Effects of diesel exhaust particles on the release of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha from rat alveolar macrophages. *Exp Lung Res.* 23:269-84. 1997.
- Yokota S, Furuya M, Seki T, Marumo H, Ohara N, Kato A. Delayed exacerbation of acute myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmia by tracheal instillation of diesel exhaust particles. *Inhal Toxicol.* 16:319-31. 2004.
- Zanobetti A, Schwartz J, Gold DR. Are diabetes more susceptible to the health effects of airborne particles? *Am J Respir Crit Care Med* 164:831-833, 2001.

Zanobetti A, Schwartz J. Cardiovascular damage by airborne particles: are diabetes more susceptible? *Epidemiology* 13:588-592. 2002.

附表與附圖

表 1 由 GEE 模型所估計暴露於 14 nm ufCB 的效應值。

Low dose group 為 1435 μ g/kg. High dose group 為 2870 μ g/kg.

Variable	since Expo	Low dose group (n=4)			High dose group (n=4)		
		Beta	S.E.	<i>p</i>	Beta	S.E.	<i>p</i>
\wedge ANN	Hour 01	0.012	0.005	0.025	0.000	0.004	0.976
	Hour 07	0.012	0.002	<.0001	0.017	0.014	0.237
	Hour 13	0.008	0.003	0.015	0.011	0.008	0.146
	Hour 19	0.005	0.003	0.037	0.008	0.005	0.122
	Hour 25	-0.013	0.001	<.0001	-0.017	0.002	<.0001
	Hour 31	-0.016	0.005	0.001	-0.016	0.002	<.0001
	Hour 37	-0.004	0.001	<.0001	0.003	0.002	0.147
	Hour 43	0.011	0.002	<.0001	0.007	0.004	0.038
	Hour 49	-0.007	0.003	0.028	-0.006	0.001	<.0001
	Hour 55	-0.003	0.002	0.134	0.001	0.003	0.758
	Hour 61	0.006	0.004	0.157	0.005	0.001	<.0001
	Hour 67	0.006	0.002	0.001	0.010	0.003	0.001
	Hour 73	0.002	0.002	0.309	0.000	0.002	0.859
\triangle LnSDNN	Hour 01	0.072	0.048	0.135	-0.004	0.056	0.949
	Hour 07	-0.058	0.039	0.143	0.011	0.143	0.941
	Hour 13	0.015	0.030	0.629	-0.037	0.052	0.475
	Hour 19	0.162	0.050	0.001	0.059	0.057	0.302
	Hour 25	0.102	0.030	0.001	0.151	0.044	0.001
	Hour 31	0.017	0.036	0.629	0.076	0.020	0.000
	Hour 37	-0.043	0.022	0.055	-0.009	0.051	0.864
	Hour 43	0.031	0.063	0.628	0.029	0.019	0.127
	Hour 49	0.076	0.027	0.005	0.122	0.040	0.002
	Hour 55	0.076	0.049	0.121	0.008	0.019	0.691
	Hour 61	-0.057	0.030	0.058	0.073	0.050	0.140
	Hour 67	0.021	0.080	0.793	0.013	0.065	0.839
	Hour 73	0.081	0.075	0.277	0.078	0.034	0.023
\triangle LnRMSSD	Hour 01	0.148	0.059	0.013	0.141	0.049	0.004
	Hour 07	0.220	0.067	0.001	0.283	0.246	0.251
	Hour 13	0.085	0.098	0.386	0.087	0.070	0.214
	Hour 19	0.109	0.059	0.066	0.095	0.040	0.016
	Hour 25	0.003	0.058	0.956	0.043	0.065	0.505
	Hour 31	-0.138	0.126	0.272	-0.027	0.045	0.546
	Hour 37	-0.057	0.014	<.0001	0.048	0.045	0.289
	Hour 43	0.016	0.033	0.633	0.112	0.029	<.0001
	Hour 49	-0.043	0.029	0.130	0.010	0.057	0.862
	Hour 55	0.093	0.029	0.001	0.045	0.045	0.315
	Hour 61	0.031	0.014	0.025	0.108	0.038	0.004
	Hour 67	0.034	0.081	0.675	0.142	0.047	0.003
	Hour 73	0.055	0.054	0.311	0.059	0.033	0.073

表 2 由 GEE 模型所估計暴露於 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 的效應值。

Low dose group 為 $105\mu\text{g}/\text{animal}$. High dose group 為 $210\mu\text{g}/\text{animal}$.

Variable	since Expo	Low dose group (n=5)			High dose group (n=3)		
		Beta	S.E.	<i>p</i>	Beta	S.E.	<i>p</i>
ΔANN	Hour 01	0.006	0.006	0.312	0.023	0.004	<.0001
	Hour 07	0.002	0.004	0.667	0.030	0.007	<.0001
	Hour 13	0.001	0.002	0.610	0.012	0.006	0.039
	Hour 19	-0.003	0.002	0.144	0.010	0.003	0.001
	Hour 25	-0.003	0.003	0.336	0.005	0.003	0.086
	Hour 31	-0.002	0.003	0.574	-0.003	0.003	0.260
	Hour 37	0.001	0.002	0.627	-0.002	0.004	0.675
	Hour 43	-0.001	0.002	0.745	0.001	0.001	0.385
	Hour 49	-0.001	0.003	0.840	-0.002	0.001	0.124
	Hour 55	-0.004	0.003	0.122	-0.009	0.001	<.0001
	Hour 61	0.007	0.003	0.011	-0.008	0.003	0.002
	Hour 67	0.003	0.003	0.359	-0.006	0.002	0.000
	Hour 73	0.002	0.004	0.588	0.001	0.001	0.292
ΔLnSDNN	Hour 01	0.050	0.058	0.390	0.350	0.057	<.0001
	Hour 07	0.014	0.068	0.839	0.183	0.055	0.001
	Hour 13	-0.072	0.023	0.001	0.019	0.022	0.379
	Hour 19	0.044	0.039	0.266	0.025	0.048	0.599
	Hour 25	0.006	0.041	0.886	0.069	0.065	0.288
	Hour 31	0.014	0.041	0.733	0.106	0.029	0.000
	Hour 37	0.064	0.035	0.064	0.019	0.009	0.042
	Hour 43	0.013	0.033	0.686	0.020	0.026	0.430
	Hour 49	-0.006	0.023	0.791	0.111	0.036	0.002
	Hour 55	0.114	0.043	0.008	0.109	0.018	<.0001
	Hour 61	0.099	0.034	0.003	0.099	0.040	0.012
	Hour 67	0.013	0.046	0.774	0.033	0.035	0.338
	Hour 73	0.141	0.025	<.0001	0.032	0.013	0.013
$\Delta\text{LnRMSSD}$	Hour 01	0.227	0.039	<.0001	0.584	0.008	<.0001
	Hour 07	0.209	0.101	0.039	0.485	0.165	0.003
	Hour 13	0.128	0.103	0.212	0.200	0.119	0.093
	Hour 19	0.149	0.089	0.096	0.042	0.124	0.734
	Hour 25	0.111	0.068	0.102	0.045	0.061	0.466
	Hour 31	0.141	0.096	0.139	0.051	0.034	0.137
	Hour 37	0.243	0.062	<.0001	0.044	0.022	0.041
	Hour 43	0.164	0.094	0.082	0.020	0.038	0.599
	Hour 49	0.164	0.061	0.007	0.010	0.040	0.800
	Hour 55	0.329	0.144	0.022	-0.084	0.009	<.0001
	Hour 61	0.252	0.056	<.0001	-0.104	0.019	<.0001
	Hour 67	0.097	0.045	0.031	-0.138	0.083	0.096
	Hour 73	0.102	0.049	0.039	-0.077	0.049	0.120

表 3 由 GEE 模型所估計暴露於 NiSO₄ 的效應值。

Low dose group 為 263μg/animal. High dose group 為 526μg/animal.

Variable	since Expo	Low dose group (n=5)			High dose group (n=3)		
		Beta	S.E.	<i>p</i>	Beta	S.E.	<i>p</i>
△ANN	Hour 01	-0.002	0.003	0.626	0.022	0.001	<.0001
	Hour 07	-0.004	0.001	<.0001	0.019	0.011	0.070
	Hour 13	0.003	0.004	0.469	0.035	0.012	0.005
	Hour 19	-0.003	0.002	0.212	0.021	0.010	0.040
	Hour 25	0.001	0.002	0.741	0.016	0.005	0.002
	Hour 31	-0.002	0.003	0.585	0.000	0.001	0.935
	Hour 37	-0.003	0.001	<.0001	0.013	0.005	0.019
	Hour 43	0.002	0.001	0.045	0.001	0.002	0.829
	Hour 49	-0.001	0.002	0.392	-0.003	0.001	<.0001
	Hour 55	0.004	0.001	0.001	-0.007	0.003	0.029
	Hour 61	0.003	0.002	0.198	-0.007	0.001	<.0001
	Hour 67	0.002	0.002	0.532	-0.013	0.003	<.0001
	Hour 73	0.002	0.003	0.513	-0.016	0.005	0.001
△LnSDNN	Hour 01	0.287	0.064	<.0001	0.221	0.094	0.019
	Hour 07	-0.064	0.063	0.307	0.229	0.124	0.063
	Hour 13	-0.078	0.059	0.183	0.384	0.254	0.130
	Hour 19	-0.081	0.047	0.082	0.149	0.108	0.165
	Hour 25	-0.037	0.029	0.194	0.068	0.093	0.465
	Hour 31	-0.018	0.061	0.774	-0.062	0.059	0.288
	Hour 37	-0.033	0.059	0.577	-0.041	0.049	0.401
	Hour 43	-0.043	0.029	0.141	-0.045	0.056	0.423
	Hour 49	0.034	0.048	0.476	-0.059	0.049	0.230
	Hour 55	0.075	0.062	0.229	-0.078	0.078	0.320
	Hour 61	0.027	0.030	0.368	-0.090	0.050	0.072
	Hour 67	0.005	0.045	0.920	-0.190	0.042	<.0001
	Hour 73	0.062	0.028	0.029	0.070	0.103	0.495
△LnRMSSD	Hour 01	0.188	0.129	0.146	0.502	0.140	0.000
	Hour 07	-0.013	0.126	0.920	0.700	0.158	<.0001
	Hour 13	-0.032	0.098	0.742	0.789	0.379	0.038
	Hour 19	-0.036	0.016	0.025	0.390	0.188	0.039
	Hour 25	0.041	0.062	0.511	0.094	0.115	0.411
	Hour 31	0.078	0.137	0.570	-0.073	0.059	0.216
	Hour 37	0.133	0.081	0.103	0.059	0.125	0.638
	Hour 43	0.063	0.044	0.150	0.008	0.115	0.945
	Hour 49	0.038	0.053	0.472	-0.122	0.022	<.0001
	Hour 55	0.193	0.098	0.049	-0.302	0.015	<.0001
	Hour 61	0.142	0.048	0.003	-0.237	0.062	0.000
	Hour 67	0.072	0.039	0.068	-0.299	0.056	<.0001
	Hour 73	0.031	0.036	0.390	-0.150	0.115	0.191

表 4 由 GEE 模型所估計暴露於 LPS 和 PAQ 的效應值。

LPS 為 500 μ g/animal. PAQ 為 15 μ g/animal.

Variable	since	LPS (n=6)			PAQ (n=5)		
	Expo	Beta	S.E.	<i>p</i>	Beta	S.E.	<i>p</i>
Δ ANN	Hour 01	0.025	0.005	< 0.001	-0.001	0.002	0.613
	Hour 07	0.025	0.003	< 0.001	-0.003	0.001	< 0.001
	Hour 13	0.015	0.002	< 0.001	-0.004	0.003	0.109
	Hour 19	0.013	0.002	< 0.001	-0.003	0.002	0.119
	Hour 25	0.015	0.003	< 0.001	0.003	0.003	0.267
	Hour 31	0.011	0.004	0.004	-0.001	0.003	0.714
	Hour 37	0.010	0.003	0.001	0.000	0.001	0.892
	Hour 43	0.009	0.001	< 0.001	0.001	0.003	0.608
	Hour 49	0.015	0.003	< 0.001	0.005	0.002	0.003
	Hour 55	0.013	0.004	0.003	0.001	0.003	0.874
	Hour 61	0.009	0.003	0.001	0.004	0.002	0.019
	Hour 67	0.011	0.003	< 0.001	0.004	0.002	0.086
	Hour 73	0.009	0.003	0.006	0.001	0.002	0.479
Δ LnSDNN	Hour 01	0.158	0.153	0.301	0.120	0.138	0.383
	Hour 07	-0.033	0.081	0.684	-0.179	0.070	0.010
	Hour 13	-0.062	0.082	0.445	-0.104	0.022	< 0.001
	Hour 19	0.002	0.037	0.947	-0.026	0.047	0.584
	Hour 25	-0.058	0.059	0.321	-0.062	0.032	0.055
	Hour 31	-0.007	0.053	0.899	-0.102	0.077	0.184
	Hour 37	-0.003	0.049	0.954	-0.023	0.038	0.538
	Hour 43	-0.121	0.118	0.307	0.007	0.045	0.877
	Hour 49	-0.088	0.157	0.576	-0.018	0.024	0.458
	Hour 55	0.053	0.029	0.064	-0.004	0.051	0.942
	Hour 61	-0.081	0.136	0.553	0.027	0.036	0.455
	Hour 67	-0.091	0.141	0.522	0.043	0.041	0.299
	Hour 73	0.029	0.054	0.595	0.080	0.029	0.006
Δ LnRMSSD	Hour 01	0.279	0.224	0.212	0.003	0.140	0.982
	Hour 07	0.144	0.152	0.343	-0.152	0.044	< 0.001
	Hour 13	-0.053	0.170	0.753	-0.082	0.056	0.142
	Hour 19	0.105	0.095	0.269	-0.073	0.079	0.353
	Hour 25	0.037	0.120	0.756	0.003	0.094	0.978
	Hour 31	0.030	0.107	0.780	-0.113	0.149	0.449
	Hour 37	0.012	0.078	0.881	-0.050	0.105	0.634
	Hour 43	-0.125	0.168	0.456	0.031	0.076	0.680
	Hour 49	-0.022	0.198	0.910	0.060	0.053	0.258
	Hour 55	0.170	0.088	0.052	0.071	0.071	0.321
	Hour 61	0.003	0.146	0.984	0.074	0.079	0.345
	Hour 67	-0.028	0.145	0.848	0.048	0.066	0.471
	Hour 73	0.060	0.070	0.394	0.029	0.029	0.313

表 5 由 GEE 模型所估計同時暴露於 14 nm fCB 以及硫酸鐵和硫酸鎳的效應值。
 14 nm CB 劑量為 2870 $\mu\text{g}/\text{kg}$. 硫酸鐵劑量為 105 μg . 硫酸鎳劑量為 263 μg .

Variable	since	ufCB + Fe ₂ (SO ₄) ₃ (n=4)			ufCB + NiSO ₄ (n=4)		
	Expo	Beta	S.E.	<i>p</i>	Beta	S.E.	<i>p</i>
△ANN	Hour 01	0.004	0.006	0.543	0.008	0.007	0.227
	Hour 07	-0.011	0.003	0.001	0.010	0.008	0.214
	Hour 13	-0.002	0.002	0.350	0.020	0.007	0.003
	Hour 19	-0.007	0.003	0.033	0.011	0.007	0.093
	Hour 25	-0.006	0.003	0.063	-0.005	0.002	0.002
	Hour 31	-0.005	0.003	0.095	-0.004	0.002	0.120
	Hour 37	0.005	0.002	0.015	0.005	0.001	0.000
	Hour 43	0.003	0.003	0.209	0.004	0.002	0.096
	Hour 49	-0.013	0.001	0.000	-0.022	0.004	0.000
	Hour 55	-0.012	0.001	0.000	-0.016	0.001	0.000
	Hour 61	-0.005	0.002	0.015	-0.011	0.005	0.038
	Hour 67	0.002	0.001	0.020	-0.003	0.002	0.170
	Hour 73	-0.013	0.005	0.016	-0.032	0.006	0.000
△LnSDNN	Hour 01	-0.081	0.137	0.555	0.030	0.150	0.840
	Hour 07	-0.045	0.040	0.257	-0.095	0.068	0.166
	Hour 13	-0.050	0.039	0.201	-0.041	0.027	0.134
	Hour 19	0.018	0.037	0.617	0.128	0.026	0.000
	Hour 25	-0.016	0.042	0.714	0.004	0.012	0.707
	Hour 31	-0.054	0.032	0.095	-0.110	0.070	0.120
	Hour 37	-0.114	0.031	0.000	-0.176	0.072	0.014
	Hour 43	0.006	0.029	0.848	-0.039	0.045	0.387
	Hour 49	0.125	0.022	0.000	0.072	0.048	0.133
	Hour 55	-0.033	0.045	0.471	0.022	0.093	0.812
	Hour 61	-0.079	0.037	0.034	-0.158	0.108	0.141
	Hour 67	0.025	0.076	0.744	-0.029	0.081	0.724
	Hour 73	0.110	0.070	0.116	0.126	0.040	0.001
△LnRMSSD	Hour 01	-0.025	0.088	0.779	0.138	0.086	0.108
	Hour 07	-0.120	0.041	0.003	0.142	0.162	0.380
	Hour 13	-0.027	0.054	0.620	0.226	0.155	0.146
	Hour 19	-0.016	0.036	0.663	0.227	0.126	0.072
	Hour 25	-0.048	0.054	0.375	0.091	0.049	0.066
	Hour 31	0.025	0.021	0.236	0.064	0.032	0.045
	Hour 37	0.068	0.077	0.376	-0.026	0.018	0.153
	Hour 43	0.045	0.093	0.627	0.052	0.049	0.295
	Hour 49	-0.063	0.020	0.002	-0.030	0.056	0.592
	Hour 55	-0.063	0.019	0.001	-0.032	0.071	0.653
	Hour 61	-0.078	0.061	0.200	-0.098	0.058	0.092
	Hour 67	0.077	0.112	0.494	-0.041	0.031	0.184
	Hour 73	-0.062	0.121	0.606	-0.060	0.009	0.000

表 6 由 GEE 模型所估計暴露於秋春兩季 PM_{2.5} CAPs 的效應值。

PM_{2.5} 的劑量為 200µg/animal.

Variable	since Expo	Fall PM _{2.5} (n=4)			Spring PM _{2.5} (n=4)		
		Beta	S.E.	<i>p</i>	Beta	S.E.	<i>p</i>
△ANN	Hour 01	-0.001	0.009	0.922	-0.003	0.005	0.460
	Hour 07	0.008	0.006	0.154	-0.007	0.004	0.074
	Hour 13	0.005	0.003	0.097	0.002	0.004	0.663
	Hour 19	0.002	0.005	0.720	0.006	0.001	< 0.001
	Hour 25	0.011	0.005	0.018	0.004	0.003	0.168
	Hour 31	0.012	0.002	< 0.001	-0.001	0.004	0.884
	Hour 37	0.008	0.005	0.120	-0.002	0.002	0.382
	Hour 43	0.002	0.003	0.491	0.003	0.001	0.033
	Hour 49	0.012	0.005	0.009	0.002	0.002	0.284
	Hour 55	0.011	0.002	< 0.001	0.005	0.003	0.042
	Hour 61	0.008	0.003	0.015	0.008	0.003	0.001
	Hour 67	0.000	0.002	0.753	0.004	0.002	0.106
	Hour 73	0.013	0.002	< 0.001	0.004	0.003	0.133
△LnSDNN	Hour 01	0.176	0.090	0.049	0.291	0.175	0.097
	Hour 07	0.076	0.017	< 0.001	0.046	0.034	0.186
	Hour 13	0.024	0.035	0.493	0.030	0.060	0.615
	Hour 19	-0.040	0.037	0.280	0.084	0.047	0.078
	Hour 25	0.025	0.050	0.615	0.085	0.050	0.089
	Hour 31	0.049	0.045	0.281	0.093	0.067	0.164
	Hour 37	0.007	0.048	0.888	-0.011	0.069	0.875
	Hour 43	-0.016	0.041	0.703	0.153	0.076	0.045
	Hour 49	0.074	0.065	0.251	0.160	0.058	0.006
	Hour 55	0.058	0.041	0.156	0.130	0.074	0.080
	Hour 61	0.026	0.027	0.330	0.129	0.073	0.080
	Hour 67	0.042	0.025	0.088	0.031	0.046	0.500
	Hour 73	0.095	0.058	0.102	-0.009	0.052	0.858
△LnRMSSD	Hour 01	0.043	0.086	0.614	0.299	0.222	0.177
	Hour 07	0.013	0.057	0.824	-0.032	0.021	0.124
	Hour 13	0.015	0.044	0.735	0.095	0.075	0.204
	Hour 19	0.021	0.055	0.702	0.147	0.074	0.048
	Hour 25	0.112	0.041	0.007	0.121	0.060	0.042
	Hour 31	0.123	0.054	0.023	0.073	0.101	0.473
	Hour 37	0.080	0.067	0.235	0.134	0.088	0.130
	Hour 43	-0.015	0.035	0.672	0.211	0.095	0.027
	Hour 49	0.106	0.035	0.003	0.165	0.092	0.072
	Hour 55	0.076	0.062	0.223	0.185	0.064	0.004
	Hour 61	0.108	0.058	0.060	0.204	0.073	0.005
	Hour 67	0.048	0.052	0.360	0.129	0.066	0.050
	Hour 73	0.126	0.054	0.019	0.096	0.064	0.134

表 7 由 GEE 模型所估計暴露於秋春兩季 PM_{2.5-10} CAPs 的效應值。

PM_{2.5-10} 的劑量為 200µg/animal.

Variable	since	Fall PM _{2.5-10} (n=3)			Spring PM _{2.5-10} (n=3)		
	Expo	Beta	S.E.	<i>p</i>	Beta	S.E.	<i>p</i>
△ANN	Hour 01	0.012	0.004	0.007	0.007	0.005	0.155
	Hour 07	-0.001	0.005	0.791	0.001	0.003	0.850
	Hour 13	-0.005	0.007	0.499	0.003	0.004	0.473
	Hour 19	-0.001	0.006	0.920	0.008	0.001	< 0.001
	Hour 25	0.001	0.005	0.806	0.007	0.002	0.001
	Hour 31	0.007	0.009	0.396	-0.002	0.001	0.078
	Hour 37	0.010	0.002	< 0.001	0.006	0.005	0.202
	Hour 43	0.000	0.004	0.962	0.001	0.003	0.657
	Hour 49	0.000	0.005	0.986	-0.002	0.001	0.178
	Hour 55	0.002	0.005	0.648	0.003	0.001	0.025
	Hour 61	0.013	0.004	0.001	0.006	0.002	0.006
	Hour 67	-0.002	0.002	0.351	0.003	0.003	0.300
	Hour 73	-0.001	0.003	0.855	0.002	0.004	0.681
△LnSDNN	Hour 01	0.046	0.107	0.666	0.079	0.134	0.554
	Hour 07	-0.173	0.060	0.004	-0.059	0.094	0.528
	Hour 13	-0.057	0.042	0.173	-0.067	0.019	< 0.001
	Hour 19	-0.014	0.054	0.797	-0.130	0.076	0.089
	Hour 25	-0.096	0.064	0.135	-0.054	0.080	0.499
	Hour 31	-0.140	0.074	0.061	-0.076	0.086	0.377
	Hour 37	0.059	0.060	0.325	-0.078	0.139	0.576
	Hour 43	-0.024	0.023	0.299	-0.154	0.133	0.248
	Hour 49	-0.112	0.077	0.145	-0.118	0.100	0.237
	Hour 55	-0.192	0.082	0.019	0.065	0.074	0.378
	Hour 61	-0.042	0.081	0.600	-0.118	0.151	0.435
	Hour 67	-0.027	0.087	0.751	-0.192	0.204	0.347
	Hour 73	-0.053	0.015	< 0.001	-0.052	0.193	0.789
△LnRMSSD	Hour 01	-0.169	0.110	0.125	0.019	0.180	0.918
	Hour 07	-0.190	0.147	0.198	-0.065	0.034	0.054
	Hour 13	-0.209	0.132	0.113	-0.048	0.039	0.222
	Hour 19	-0.002	0.118	0.985	-0.138	0.078	0.076
	Hour 25	-0.102	0.063	0.102	-0.047	0.072	0.518
	Hour 31	0.037	0.111	0.739	-0.108	0.044	0.014
	Hour 37	0.105	0.023	< 0.001	0.002	0.124	0.990
	Hour 43	-0.043	0.034	0.212	-0.047	0.100	0.635
	Hour 49	-0.061	0.011	< 0.001	-0.041	0.089	0.643
	Hour 55	-0.092	0.078	0.239	0.086	0.068	0.205
	Hour 61	0.088	0.039	0.023	-0.009	0.116	0.939
	Hour 67	-0.045	0.034	0.179	-0.030	0.170	0.859
	Hour 73	-0.063	0.042	0.132	0.070	0.205	0.733

表 8 由 GEE 模型所合併估計暴露於秋、春兩季 CAPs 的平均效應值。

PM_{2.5} 和 PM_{2.5-10} 的劑量均為 200µg/animal.

Variable	since	PM _{2.5} (n=4+3)			PM _{2.5-10} (n=4+3)		
	Expo	Beta	S.E.	<i>p</i>	Beta	S.E.	<i>p</i>
△ANN	Hour 01	-0.002	0.005	0.675	0.009	0.003	0.007
	Hour 07	0.001	0.004	0.883	< 0.001	0.003	0.920
	Hour 13	0.004	0.003	0.160	-0.001	0.004	0.814
	Hour 19	0.004	0.003	0.137	0.004	0.004	0.269
	Hour 25	0.007	0.003	0.014	0.004	0.003	0.173
	Hour 31	0.006	0.003	0.055	0.003	0.005	0.598
	Hour 37	0.003	0.003	0.368	0.008	0.003	0.004
	Hour 43	0.002	0.002	0.158	< 0.001	0.003	0.854
	Hour 49	0.007	0.003	0.026	-0.001	0.003	0.755
	Hour 55	0.008	0.002	< 0.001	0.003	0.003	0.318
	Hour 61	0.008	0.002	< 0.001	0.009	0.003	< 0.001
	Hour 67	0.001	0.002	0.347	< 0.001	0.002	0.893
	Hour 73	0.009	0.002	< 0.001	0.001	0.003	0.810
△LnSDNN	Hour 01	0.232	0.101	0.021	0.063	0.087	0.472
	Hour 07	0.060	0.020	0.003	-0.115	0.060	0.056
	Hour 13	0.027	0.035	0.437	-0.063	0.023	0.006
	Hour 19	0.021	0.037	0.569	-0.072	0.052	0.164
	Hour 25	0.056	0.037	0.130	-0.074	0.052	0.156
	Hour 31	0.071	0.042	0.091	-0.109	0.058	0.061
	Hour 37	-0.002	0.042	0.954	-0.009	0.081	0.909
	Hour 43	0.068	0.053	0.197	-0.090	0.073	0.219
	Hour 49	0.118	0.046	0.011	-0.113	0.063	0.072
	Hour 55	0.094	0.044	0.033	-0.064	0.075	0.393
	Hour 61	0.077	0.044	0.077	-0.080	0.087	0.358
	Hour 67	0.036	0.026	0.164	-0.110	0.116	0.345
	Hour 73	0.043	0.043	0.318	-0.053	0.097	0.584
△LnRMSSD	Hour 01	0.170	0.127	0.178	-0.074	0.111	0.503
	Hour 07	-0.011	0.032	0.744	-0.127	0.080	0.112
	Hour 13	0.055	0.045	0.224	-0.129	0.076	0.091
	Hour 19	0.083	0.052	0.107	-0.070	0.075	0.350
	Hour 25	0.117	0.035	0.001	-0.074	0.049	0.128
	Hour 31	0.098	0.060	0.105	-0.035	0.067	0.599
	Hour 37	0.105	0.055	0.055	0.053	0.066	0.424
	Hour 43	0.101	0.065	0.121	-0.045	0.053	0.400
	Hour 49	0.136	0.051	0.007	-0.051	0.045	0.256
	Hour 55	0.127	0.048	0.009	-0.003	0.063	0.956
	Hour 61	0.158	0.050	0.002	0.040	0.064	0.531
	Hour 67	0.091	0.044	0.040	-0.038	0.087	0.661
	Hour 73	0.108	0.041	0.008	0.003	0.108	0.975

圖 1 暴露於 14 nm ufCB 之下 SHR 的原始資料。

黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

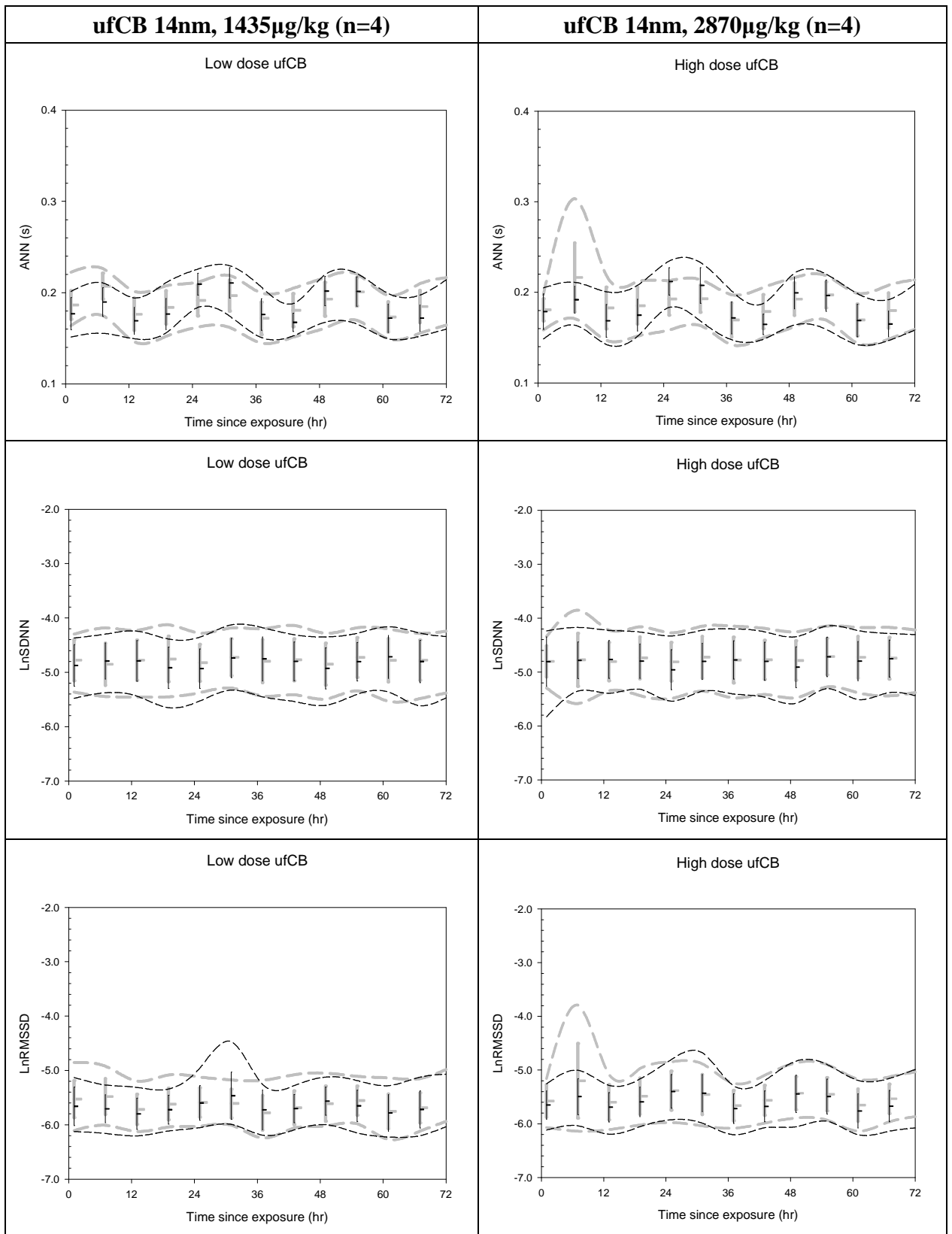


圖 2 暴露於 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 之下 SHR 的原始資料。

黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

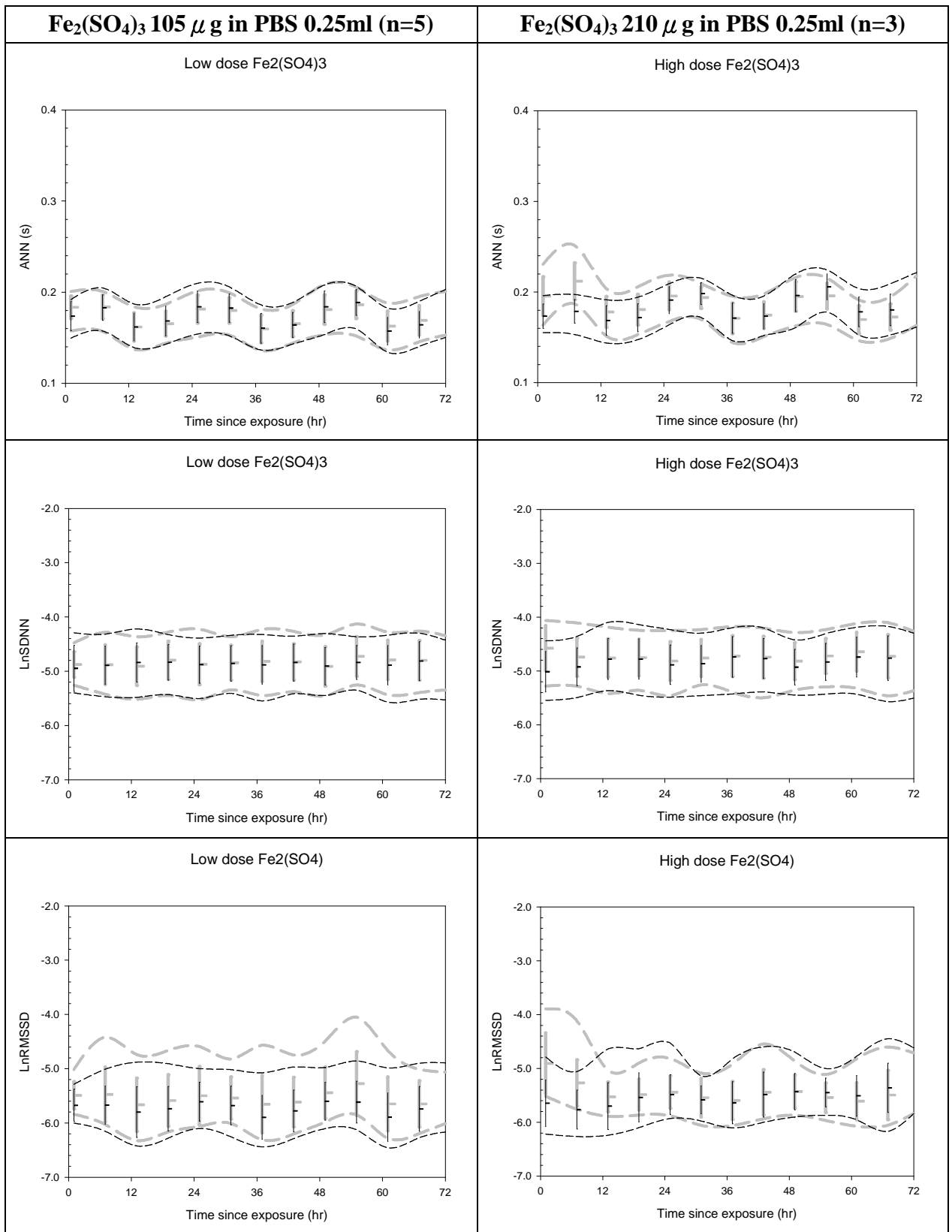


圖 3 暴露於 NiSO₄ 之下 SHR 的原始資料。

黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

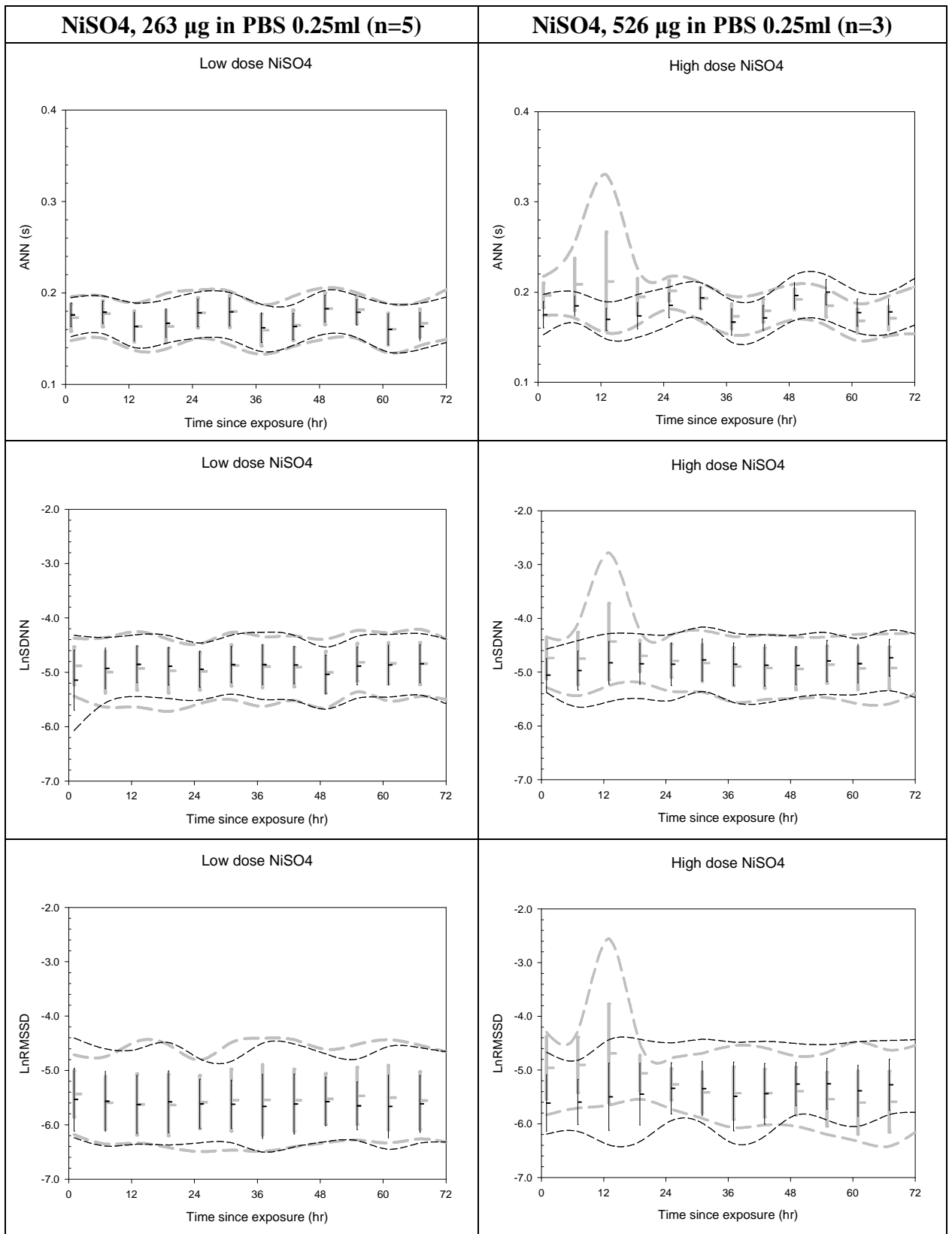


圖 4 暴露於 LPS 和 PAQ 之下 SHR 的原始資料。

黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

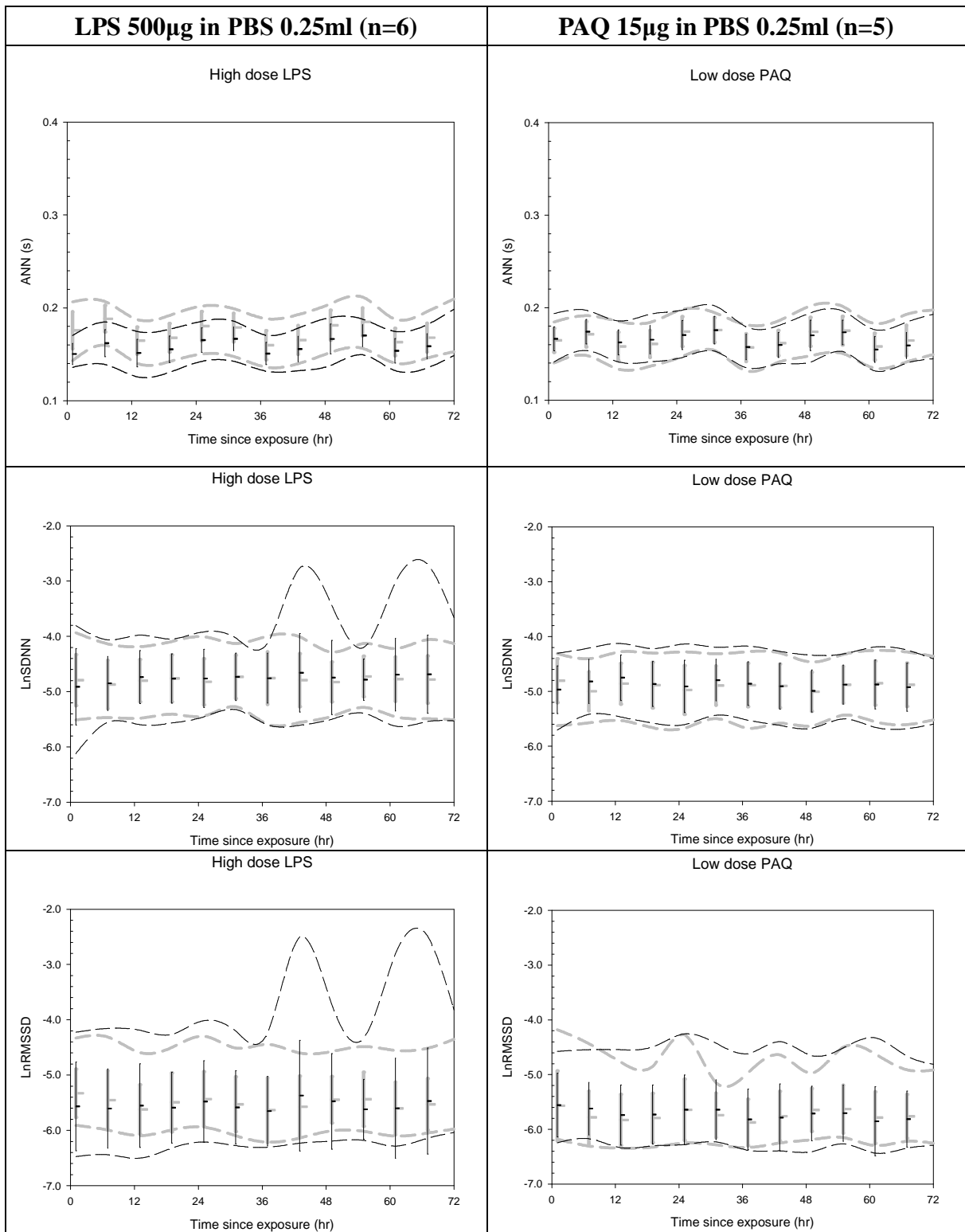


圖 5 同時暴露於 14 nm fCB 以及硫酸鐵和硫酸鎳之下 SHR 的原始資料。
 黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影
 線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

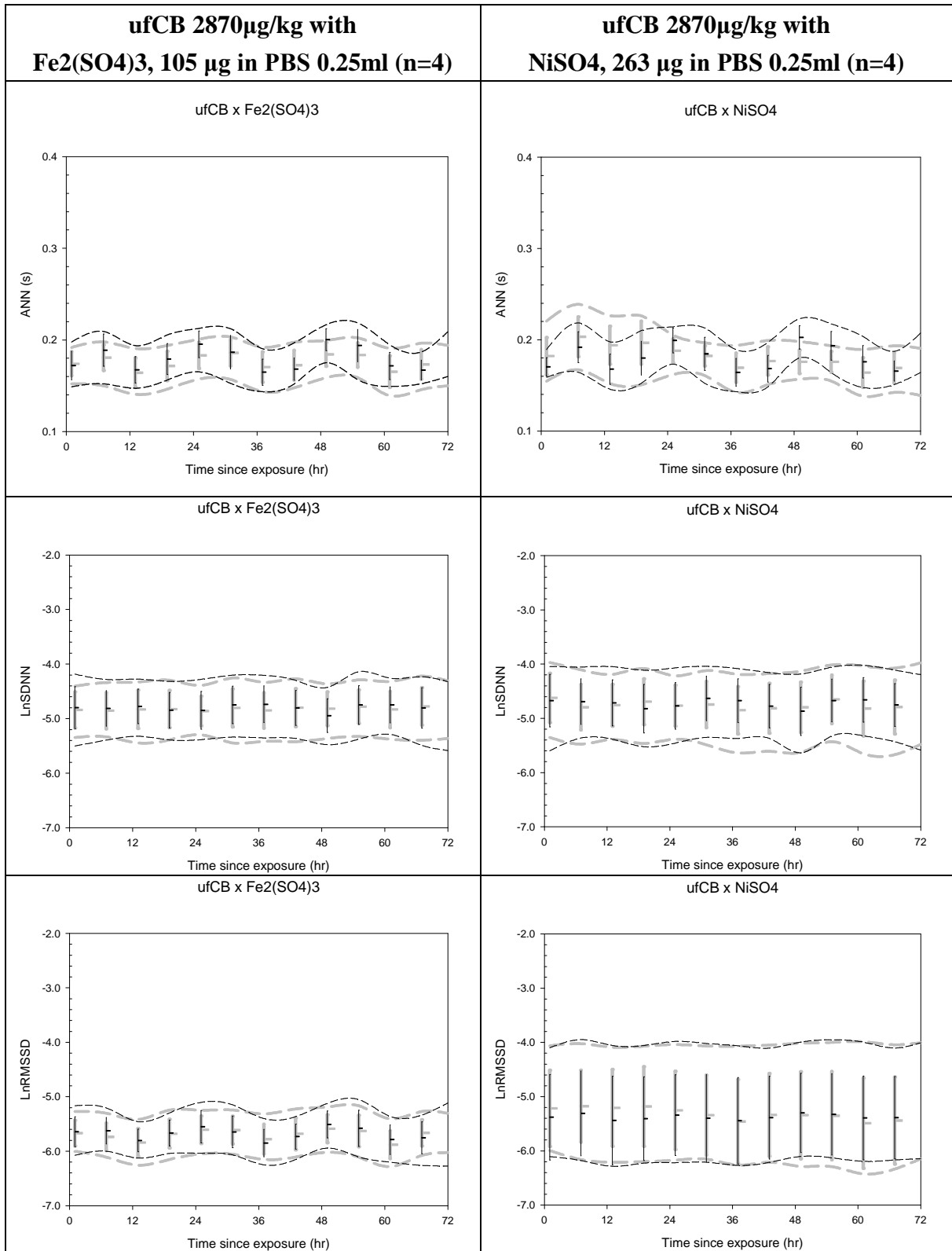


圖 6 暴露於秋春兩季 PM_{2.5} CAPs 的原始資料。

黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

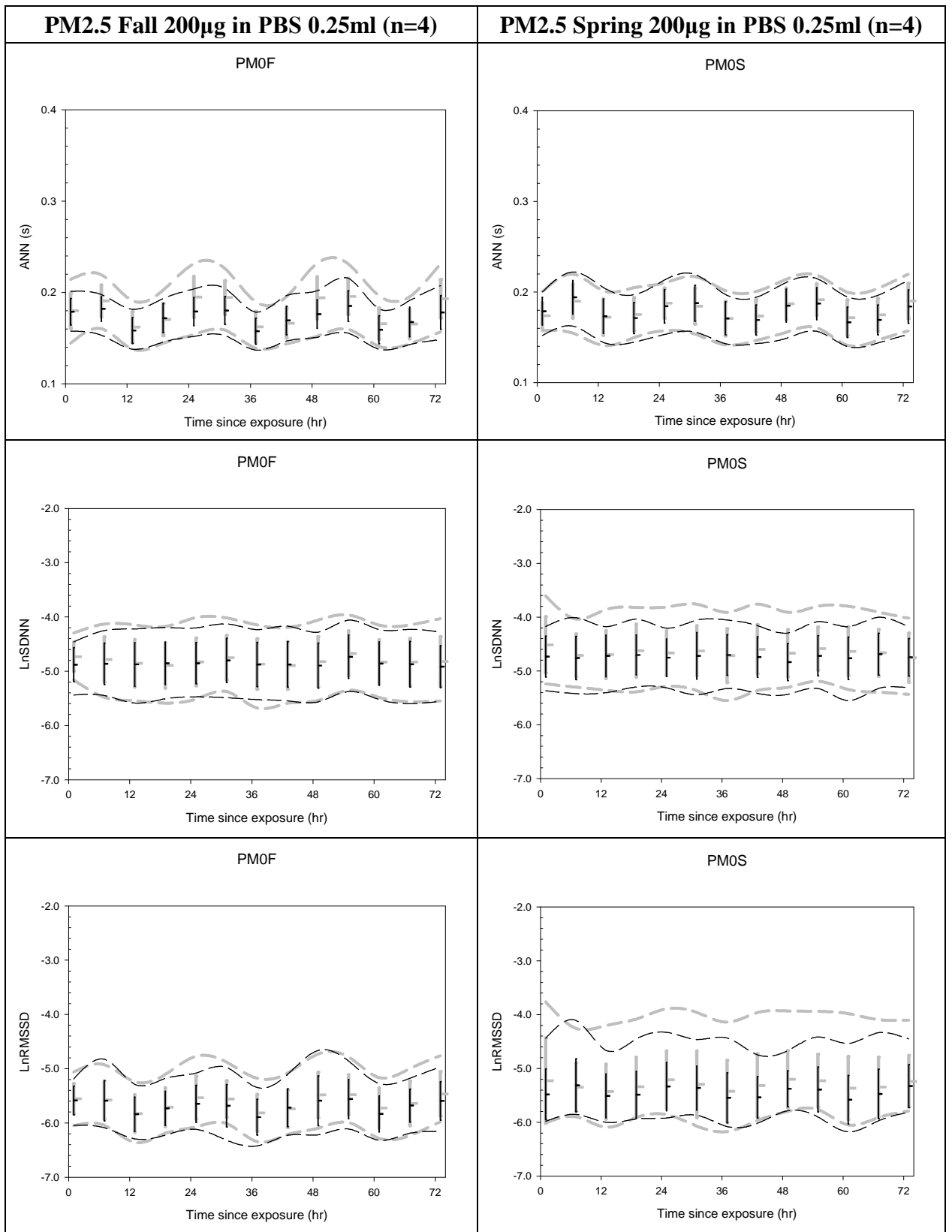


圖 7 暴露於秋春兩季 PM_{2.5-10} CAPs 的原始資料。

黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

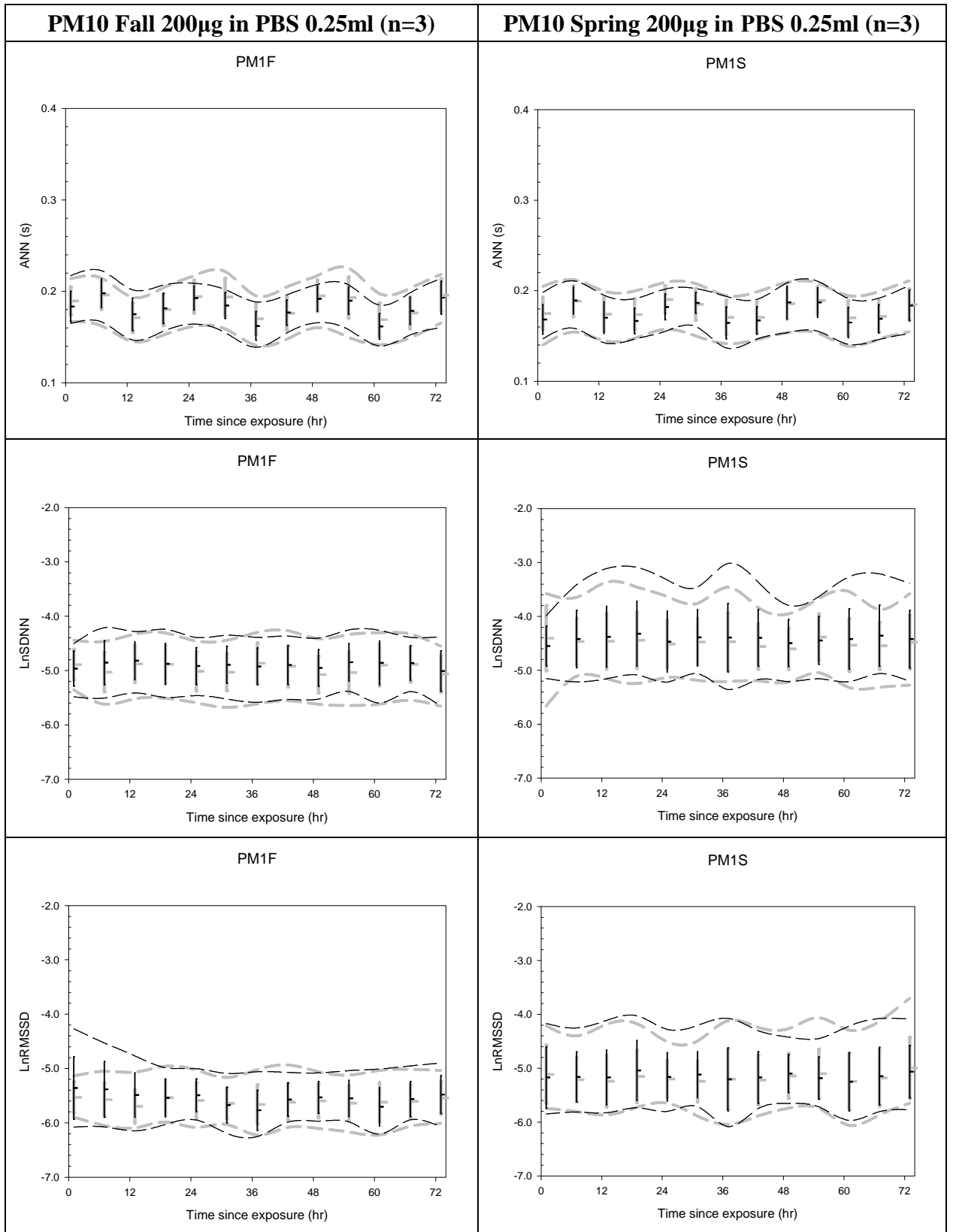


圖 8 暴露於 14nm ufCB 之下 SHR 的粗估效應資料。

黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

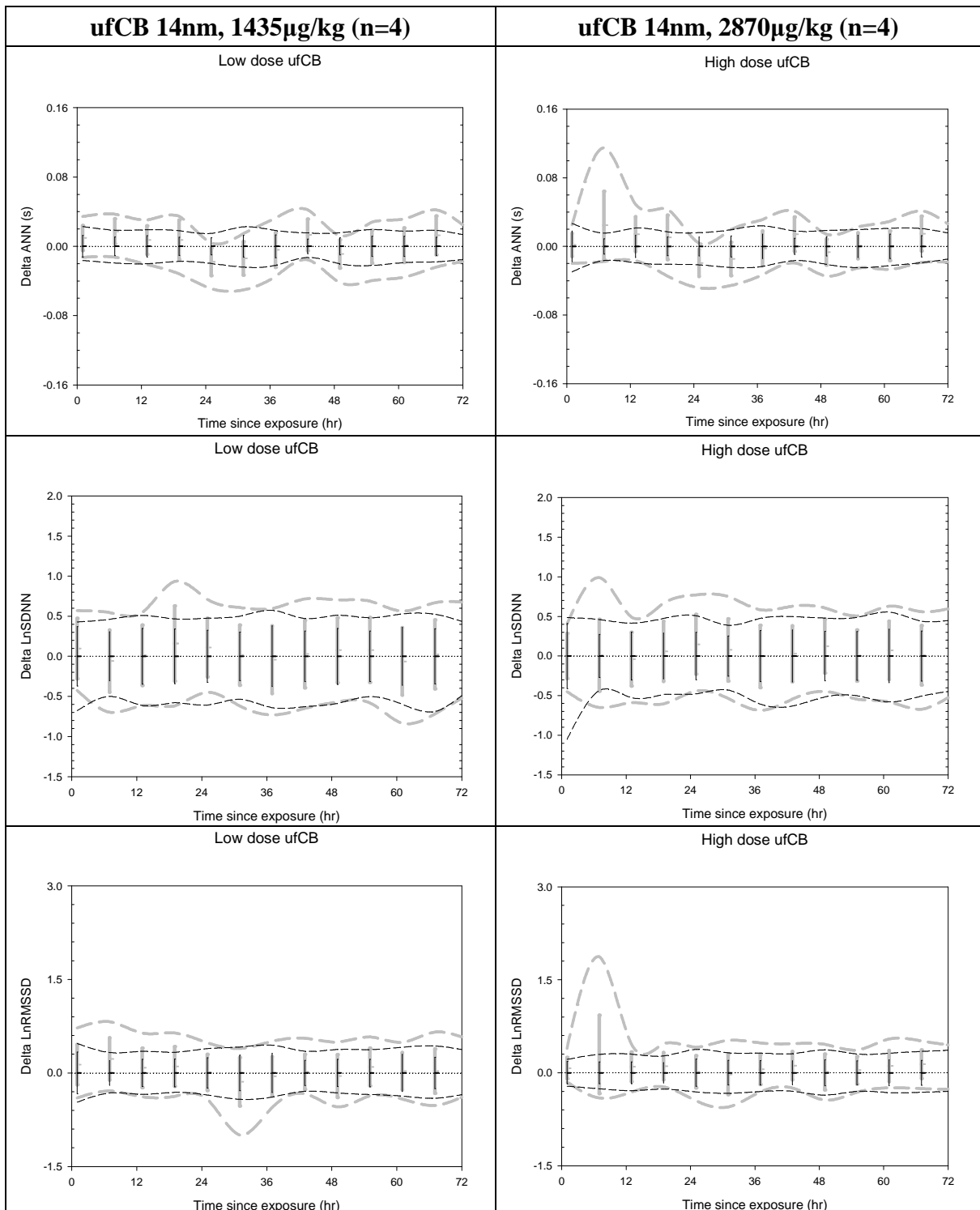


圖 9 暴露於 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 之下 SHR 的粗估效應資料。
 黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

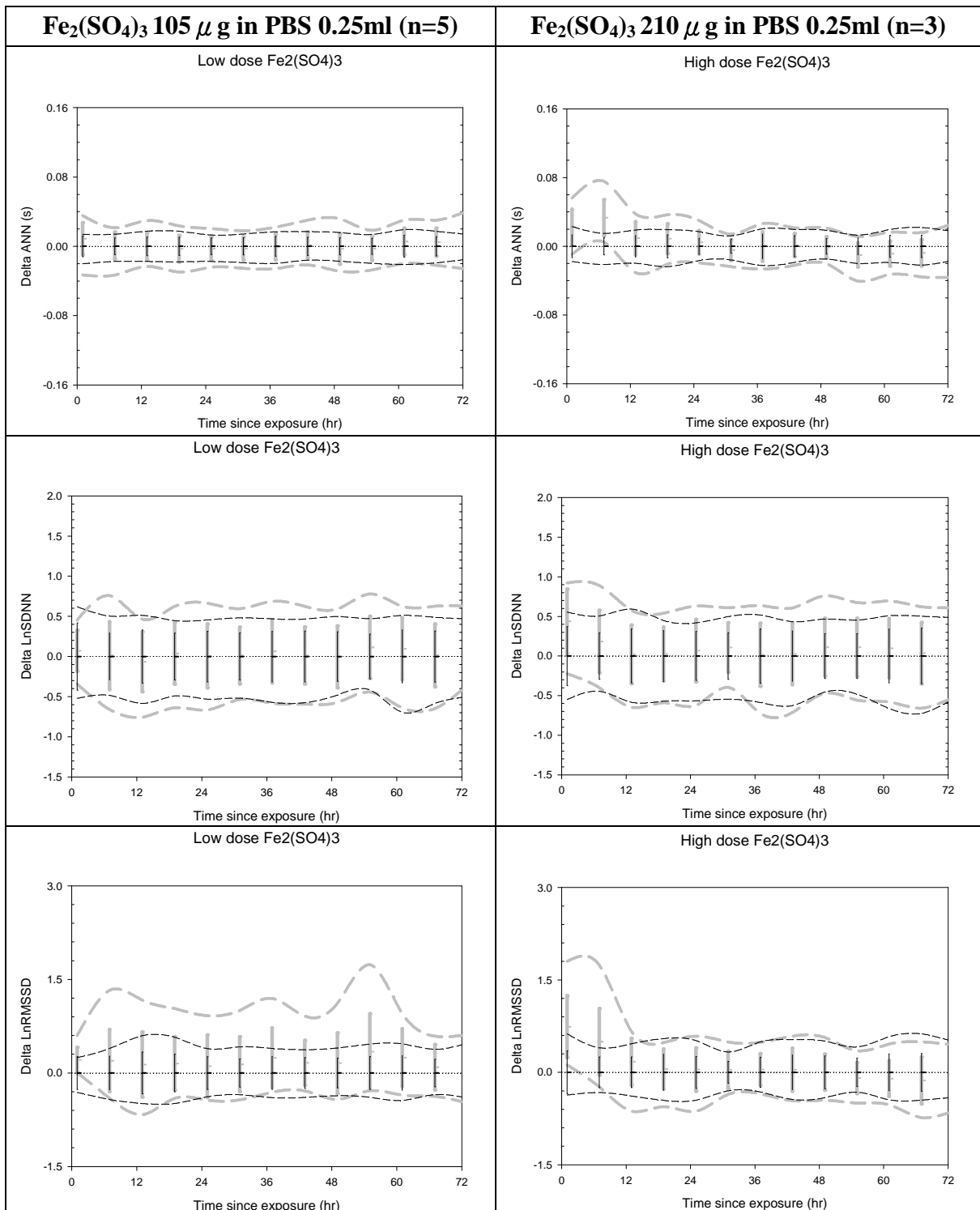


圖 10 暴露於 NiSO₄ 之下 SHR 的粗估效應資料。

黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

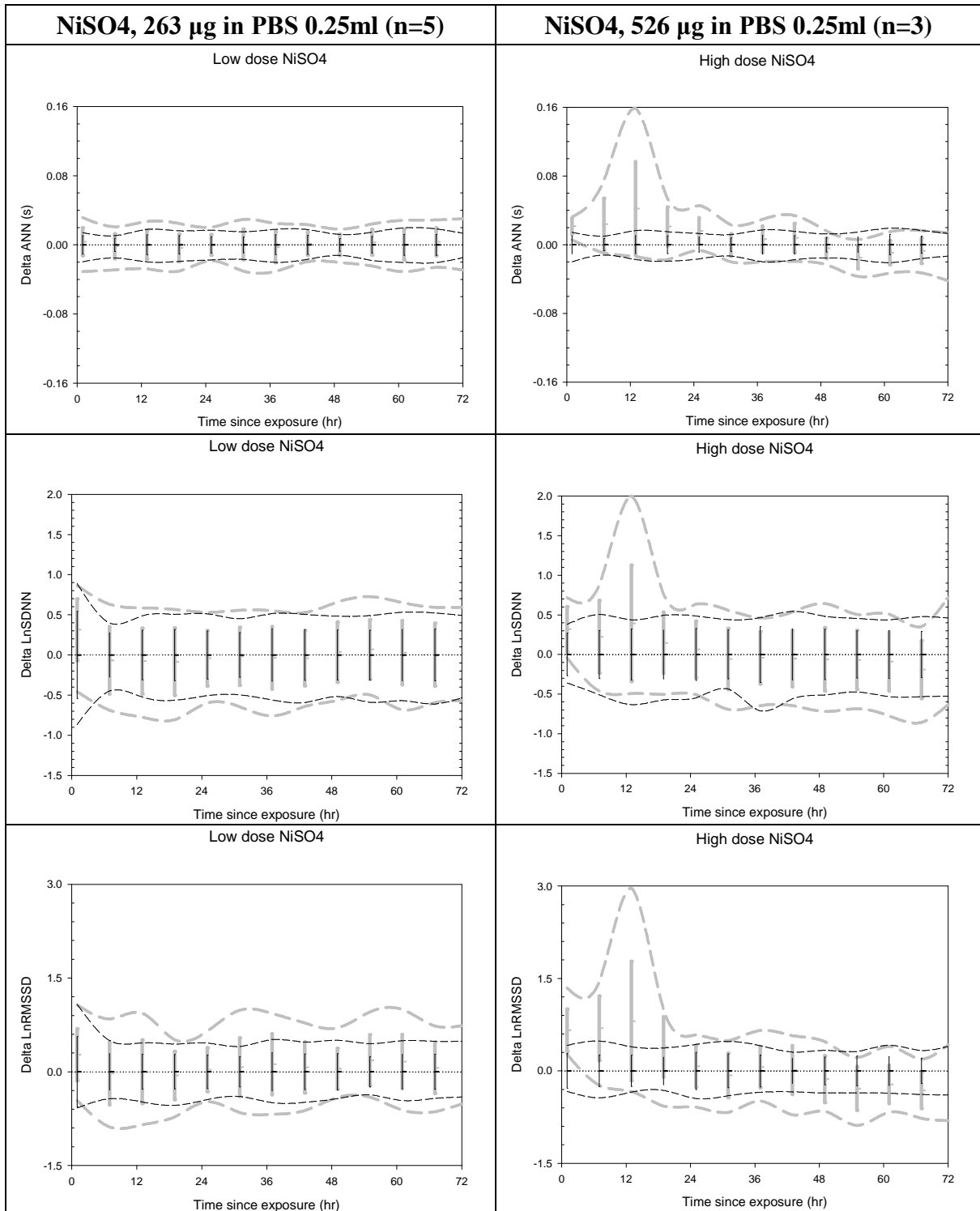


圖 11 暴露於 LPS 和 PAQ 之下 SHR 的粗估效應資料。
 黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

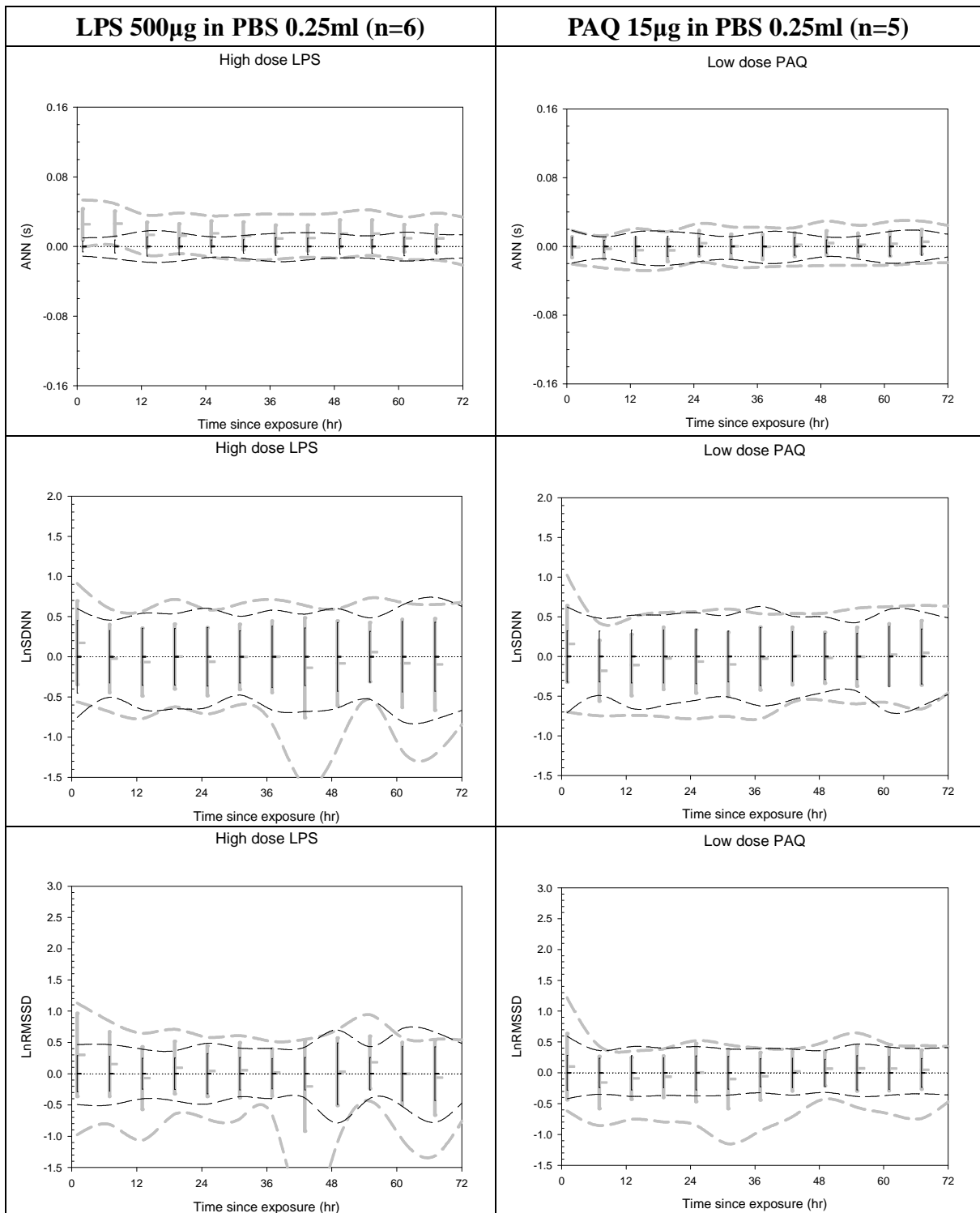


圖 12 同時暴露於 14 nm fCB 以及硫酸鐵和硫酸鎳之下 SHR 的粗估效應資料。黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

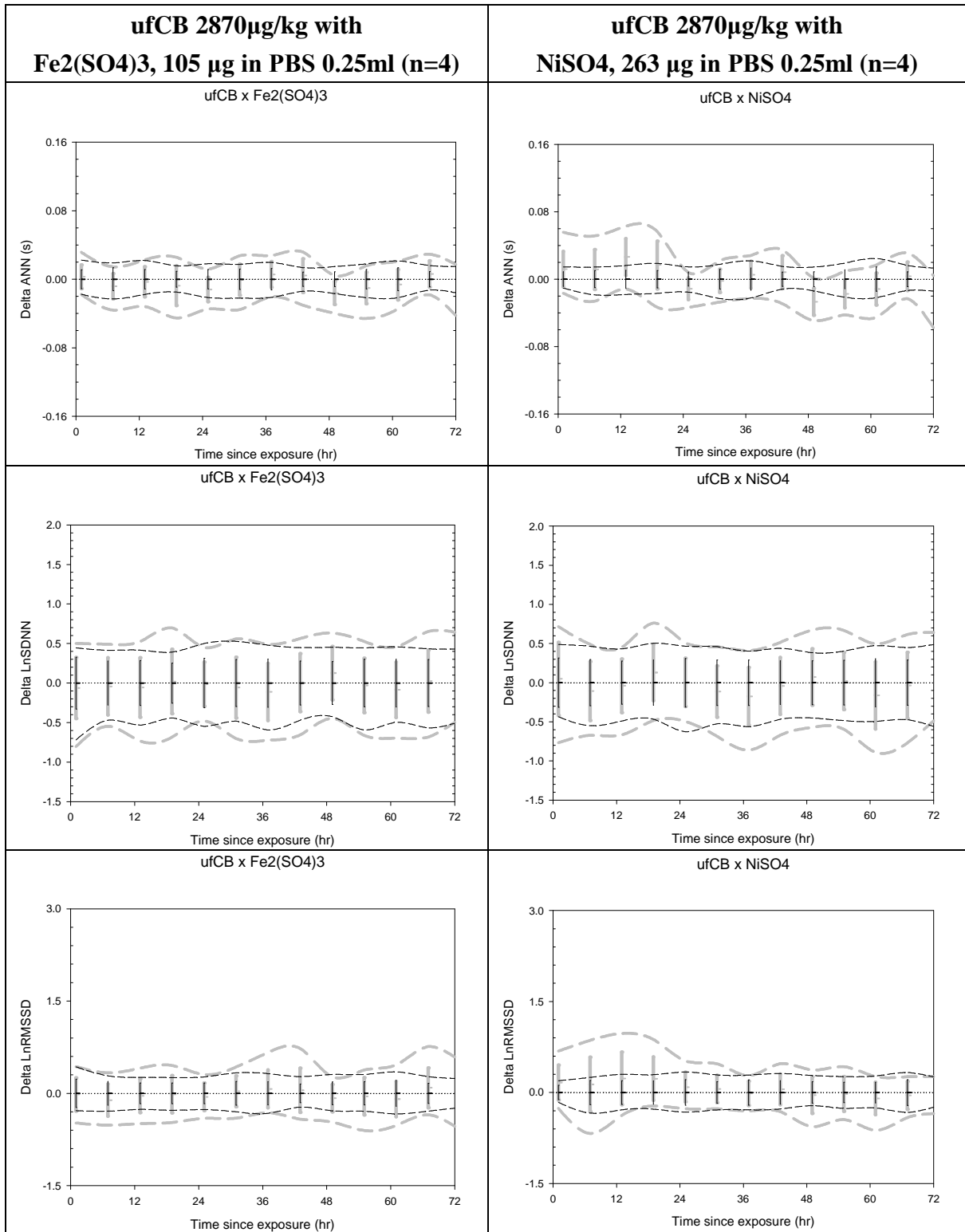


圖 13 暴露於秋春兩季 PM_{2.5} CAPs 之下 SHR 的粗估效應資料。
 黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影
 線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

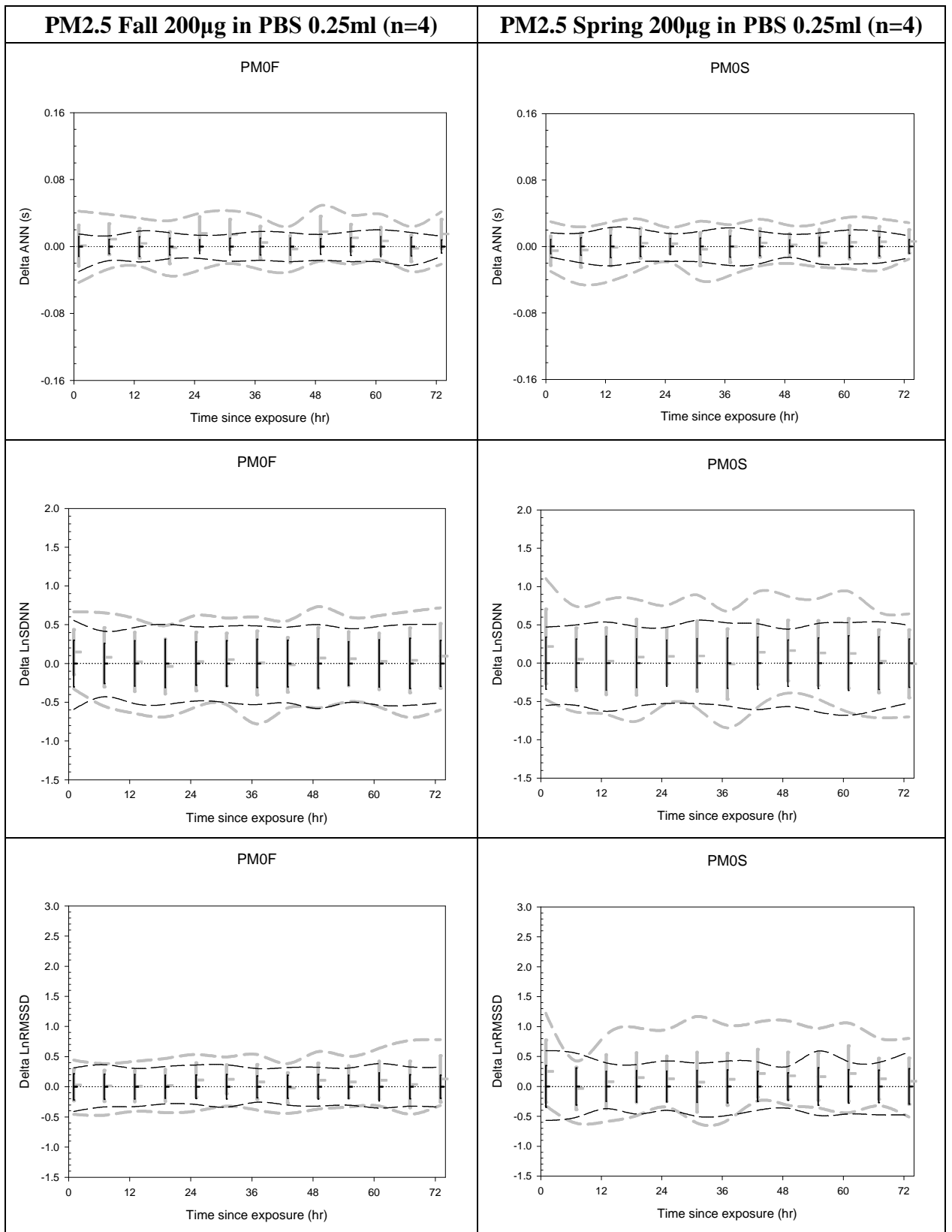


圖 14 暴露於秋春兩季 $PM_{2.5-10}$ CAPs 之下 SHR 的粗估效應資料。
 黑色線為控制組資料，灰色線為暴露組資料。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 5 到 95 百分比資料點分佈帶。

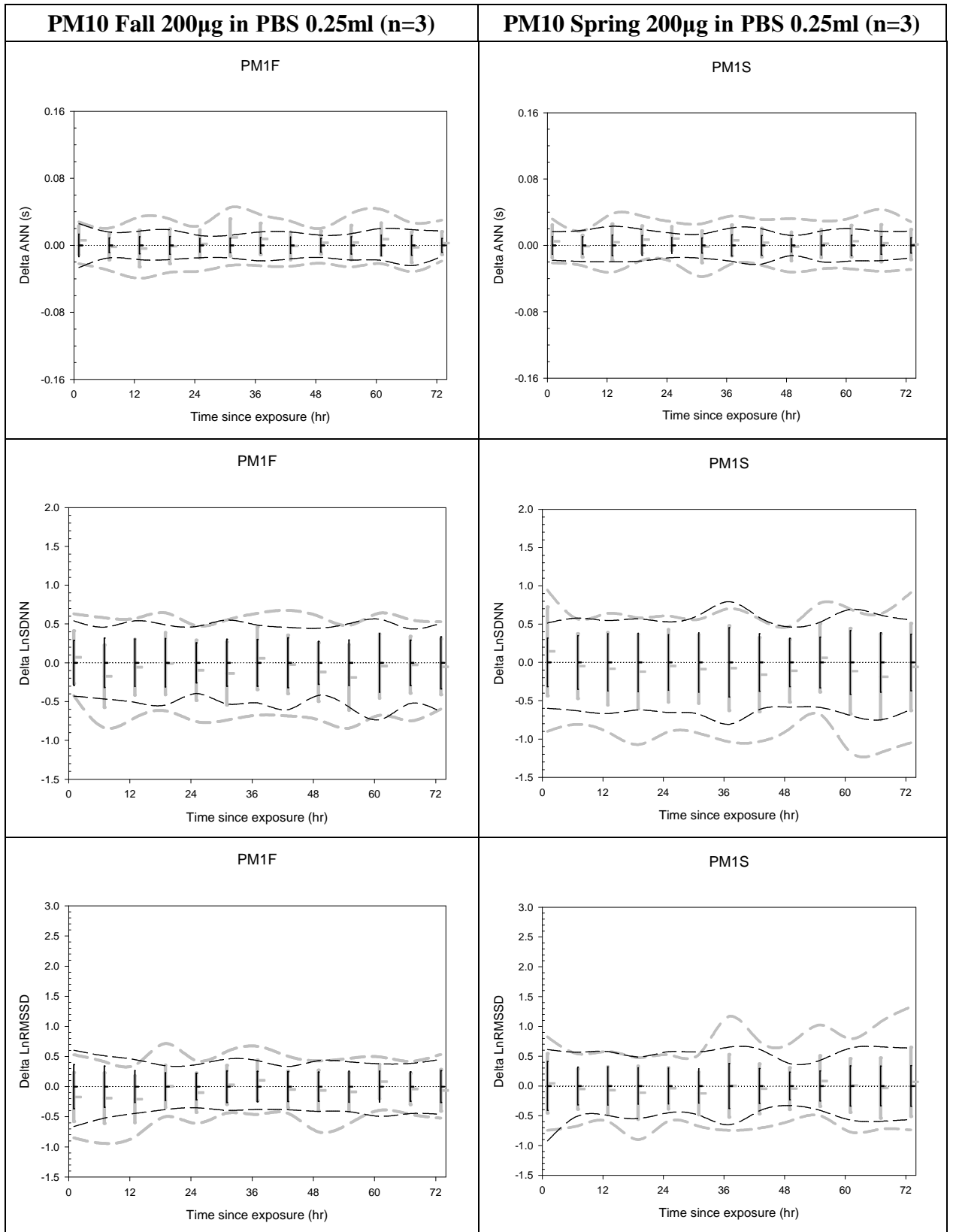


圖 15 由 GEE 模型所估計暴露於 14 nm ufCB 的效應值。

符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 95%信賴區間。

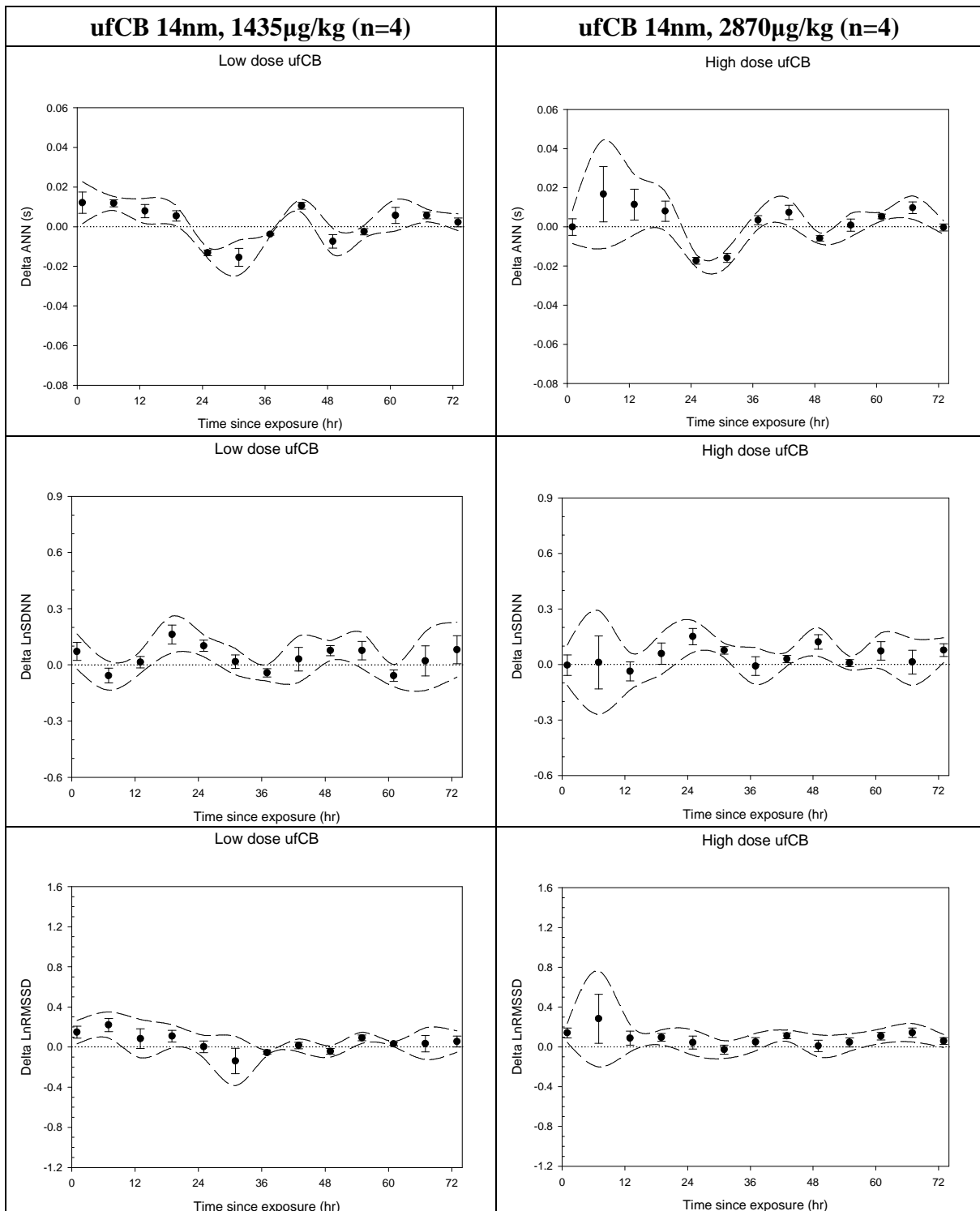


圖 16 由 GEE 模型所估計暴露於 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 的效應值。

符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 95%信賴區間。

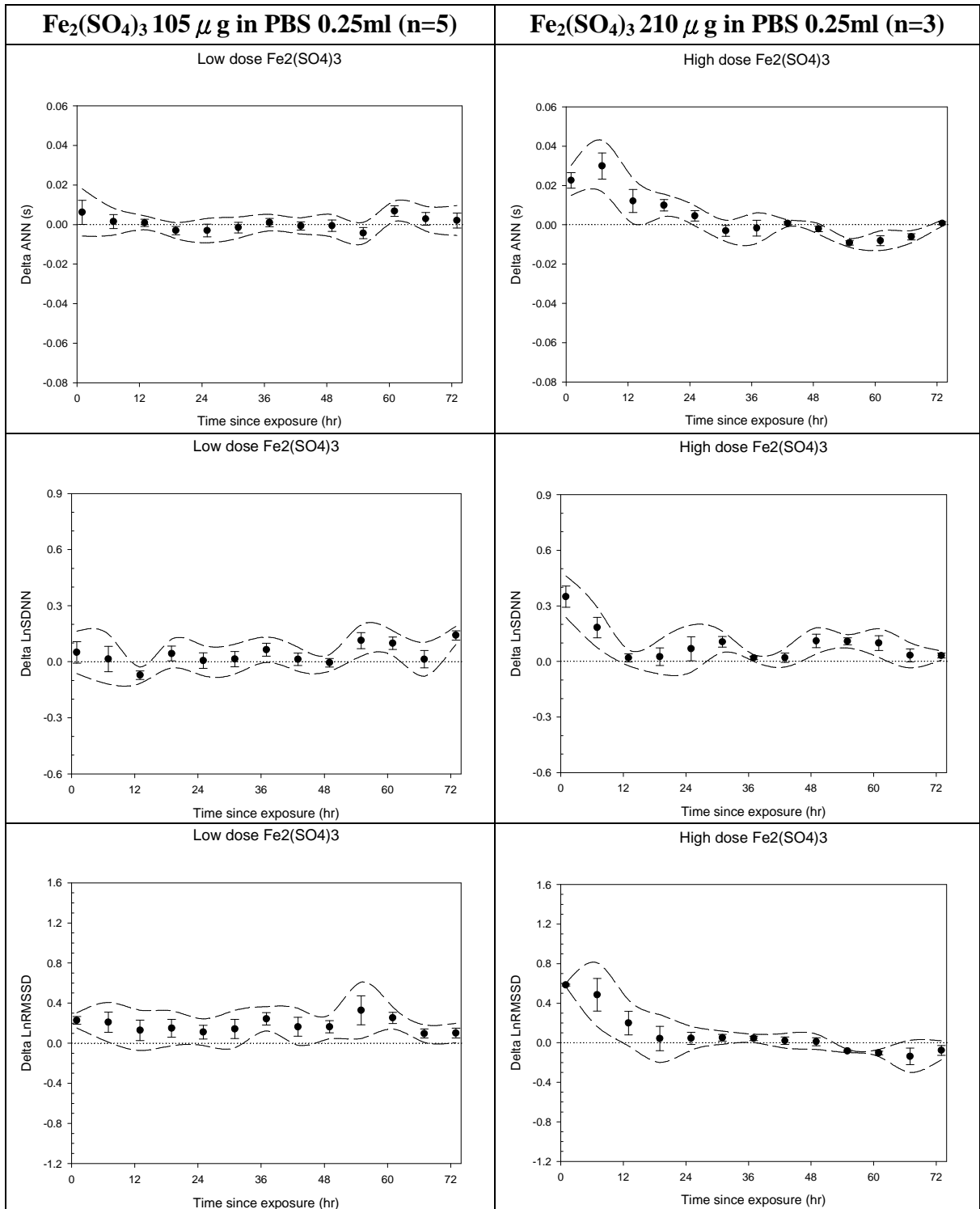


圖 17 由 GEE 模型所估計暴露於 NiSO₄ 的效應值。
 符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 95%信賴
 區間。

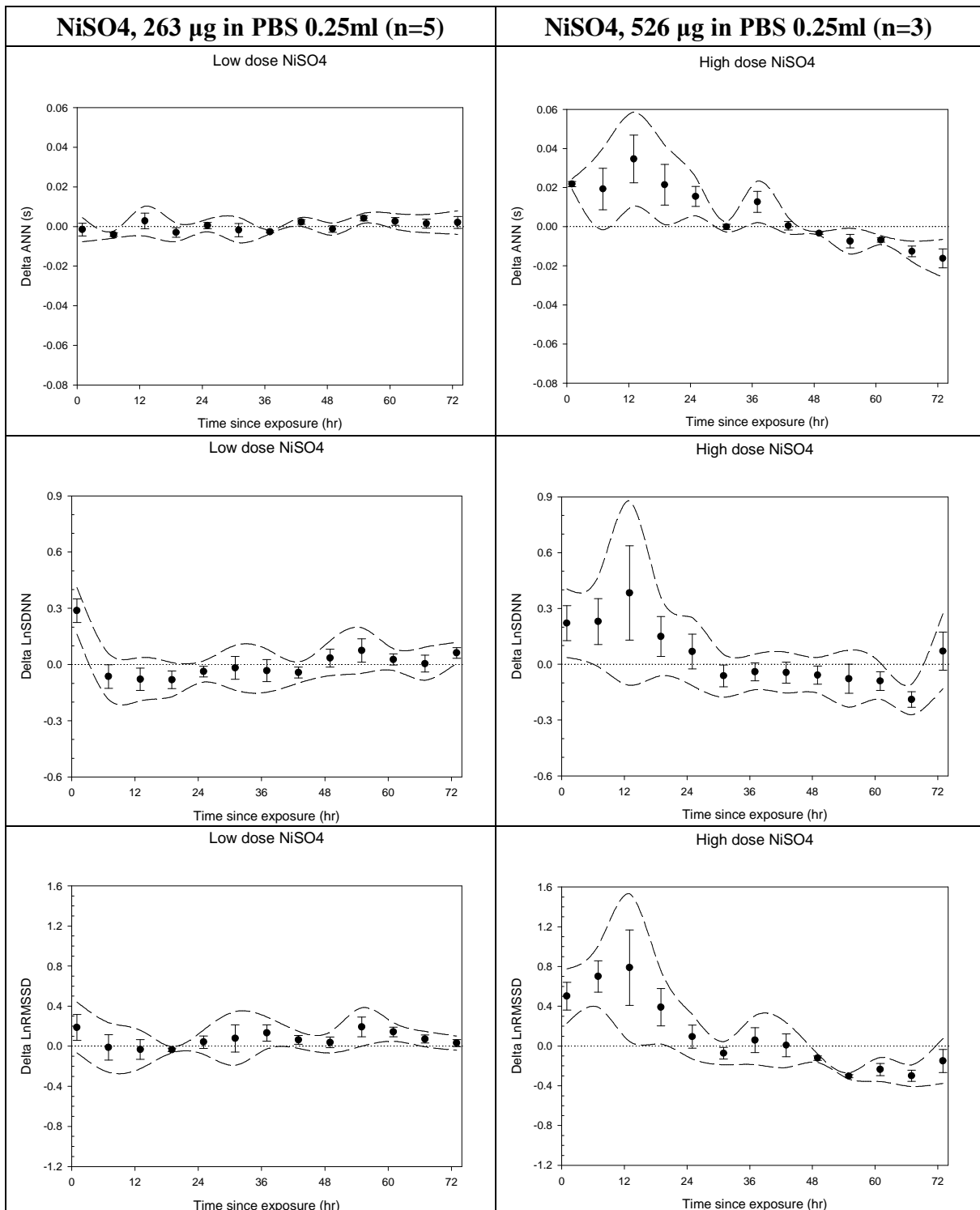


圖 18 由 GEE 模型所估計暴露於 LPS 和 PAQ 的效應值。

符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 95%信賴區間。

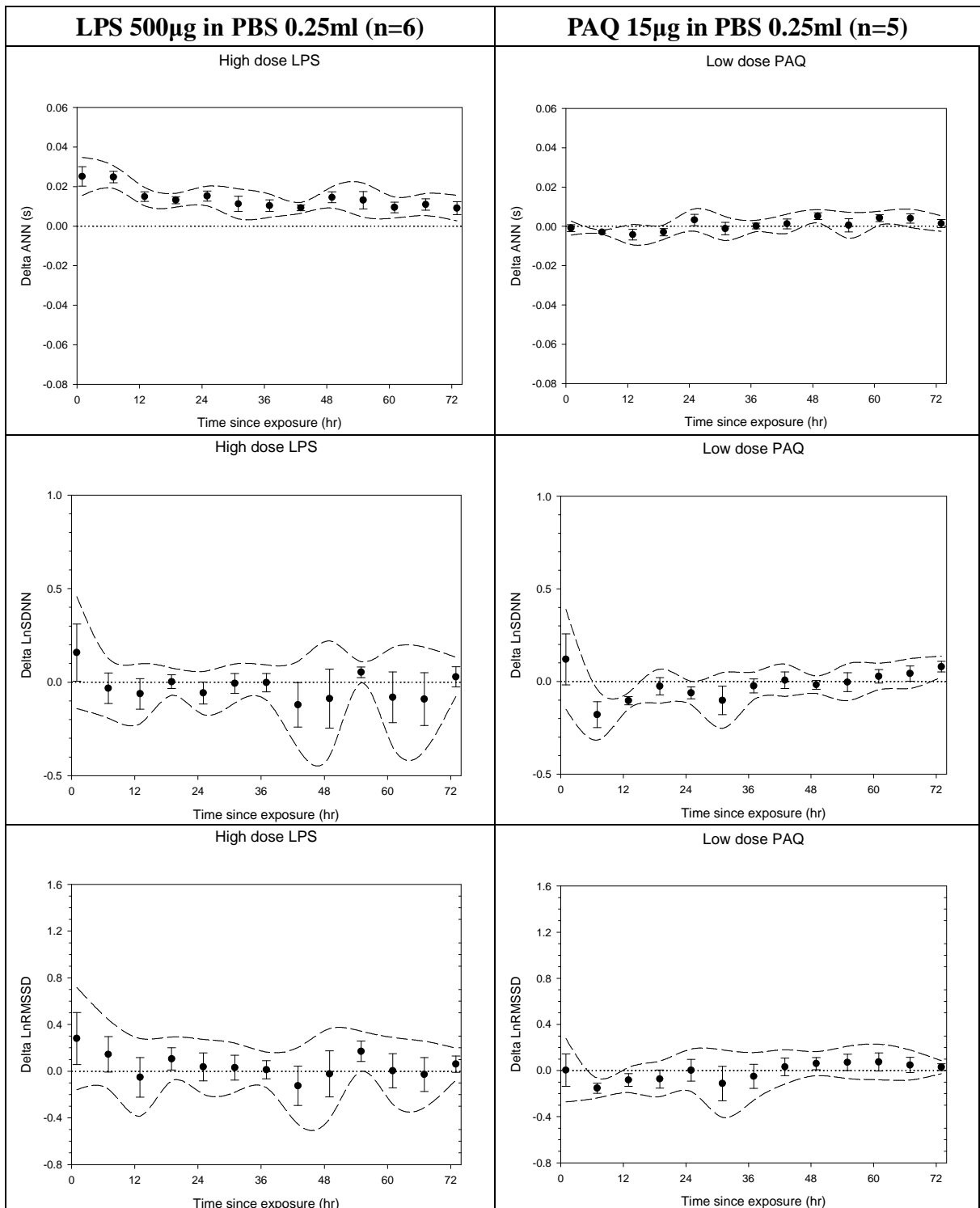


圖 19 由 GEE 模型所估計同時暴露於 14 nm fCB 以及硫酸鐵和硫酸鎳的效應值。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 95%信賴區間。

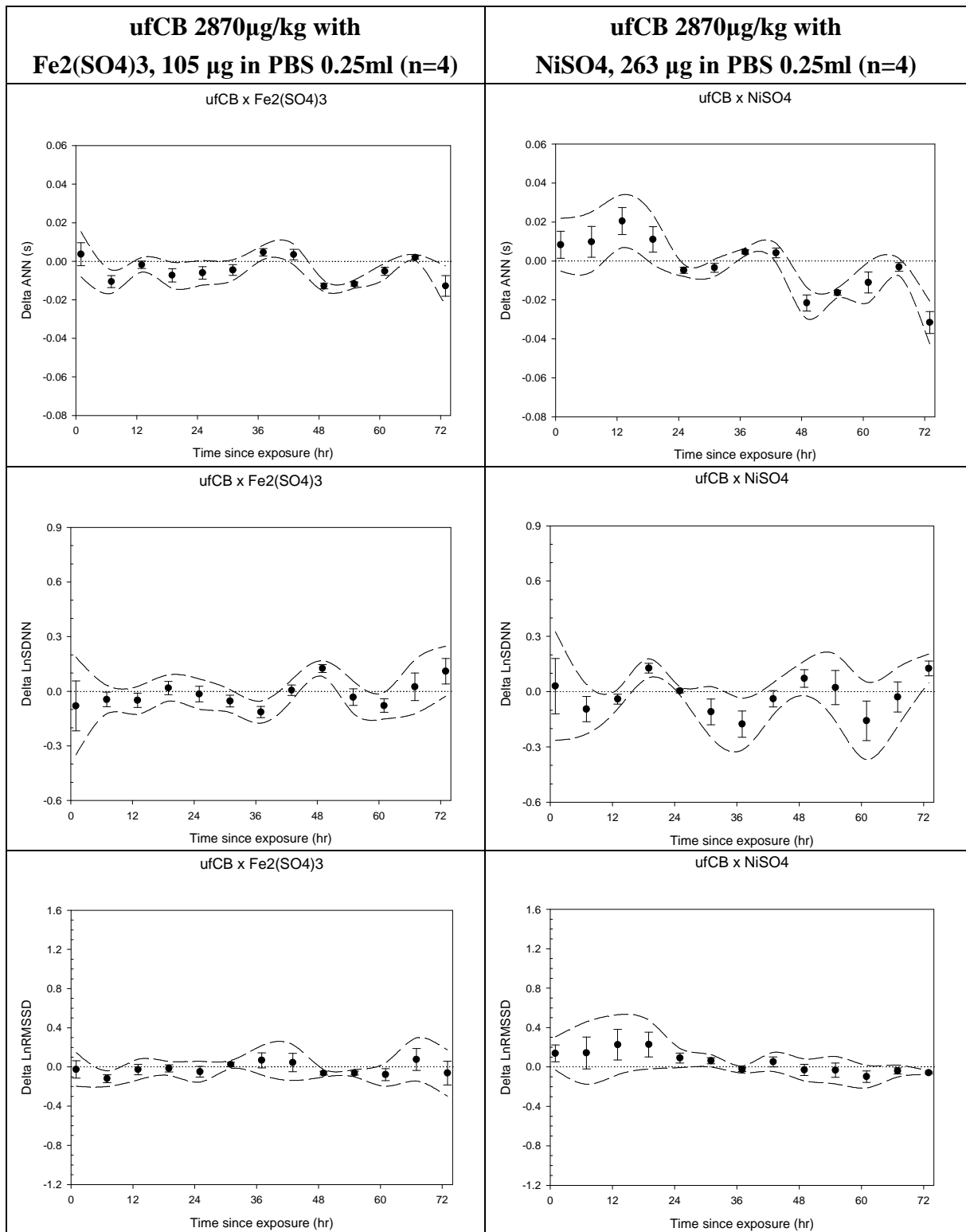


圖 20 同時暴露於 14 nm fCB 以及硫酸鐵和硫酸鎳的預期與實際效應值。
 黑色線為實際資料，灰色線為各成分效應時間性加成(Temporal Summation)的
 預期結果。符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表
 示其 95%信賴區間。

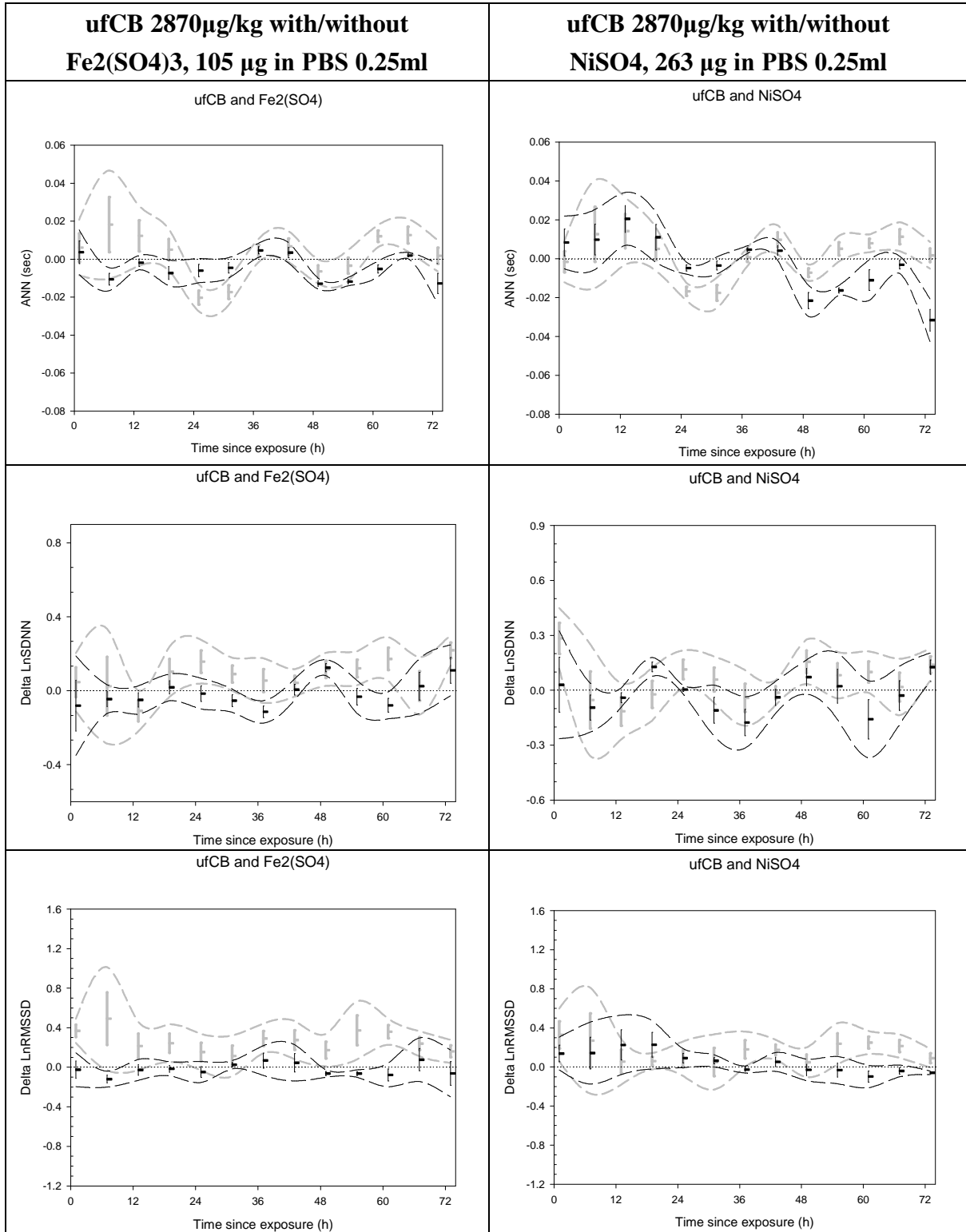


圖 21 由 GEE 模型所估計暴露於秋春兩季 PM_{2.5} CAPs 的效應值。
 符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 95%信賴
 區間。

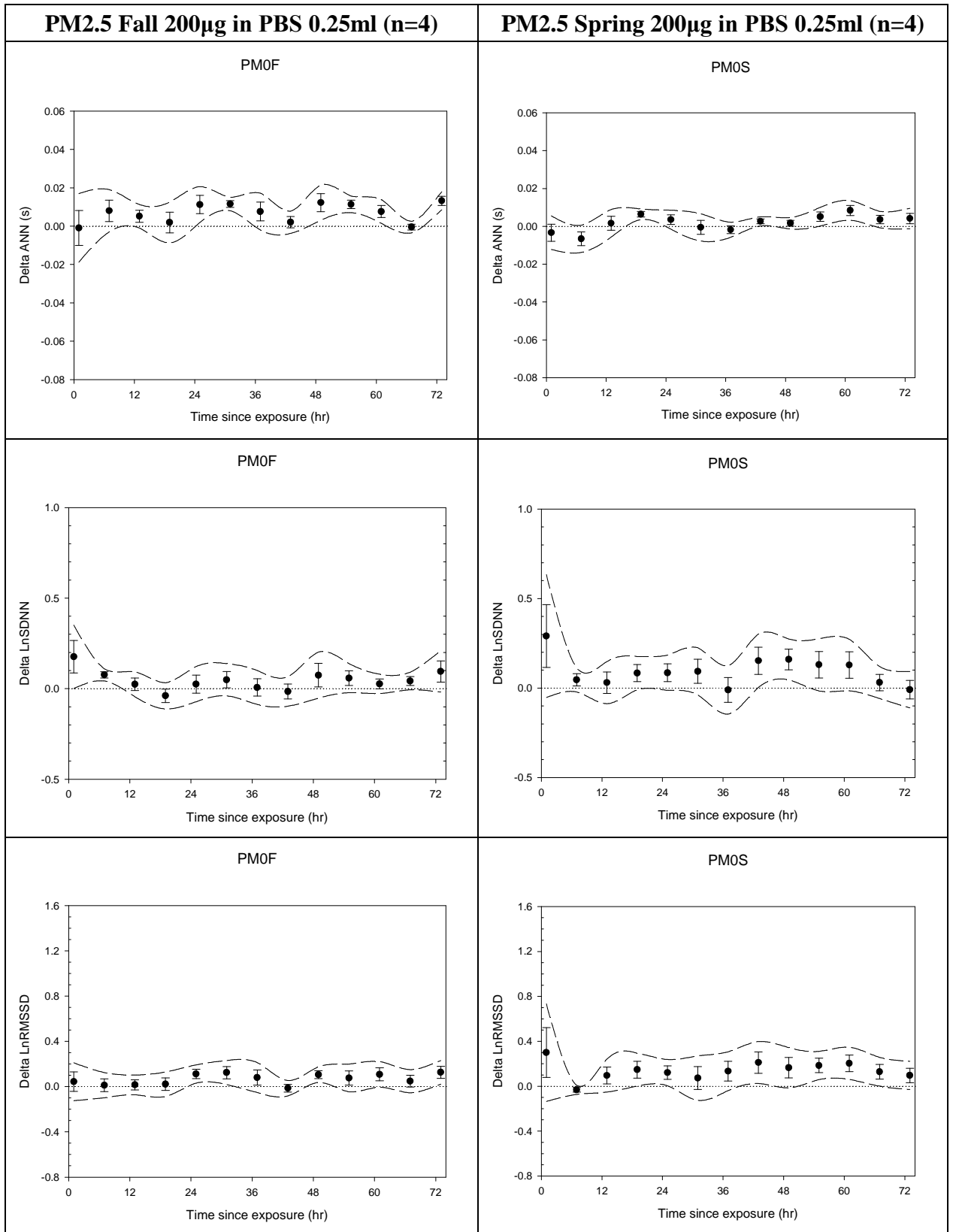


圖 22 由 GEE 模型所估計暴露於秋春兩季 $PM_{2.5-10}$ CAPs 的效應值。
符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 95%信賴
區間。

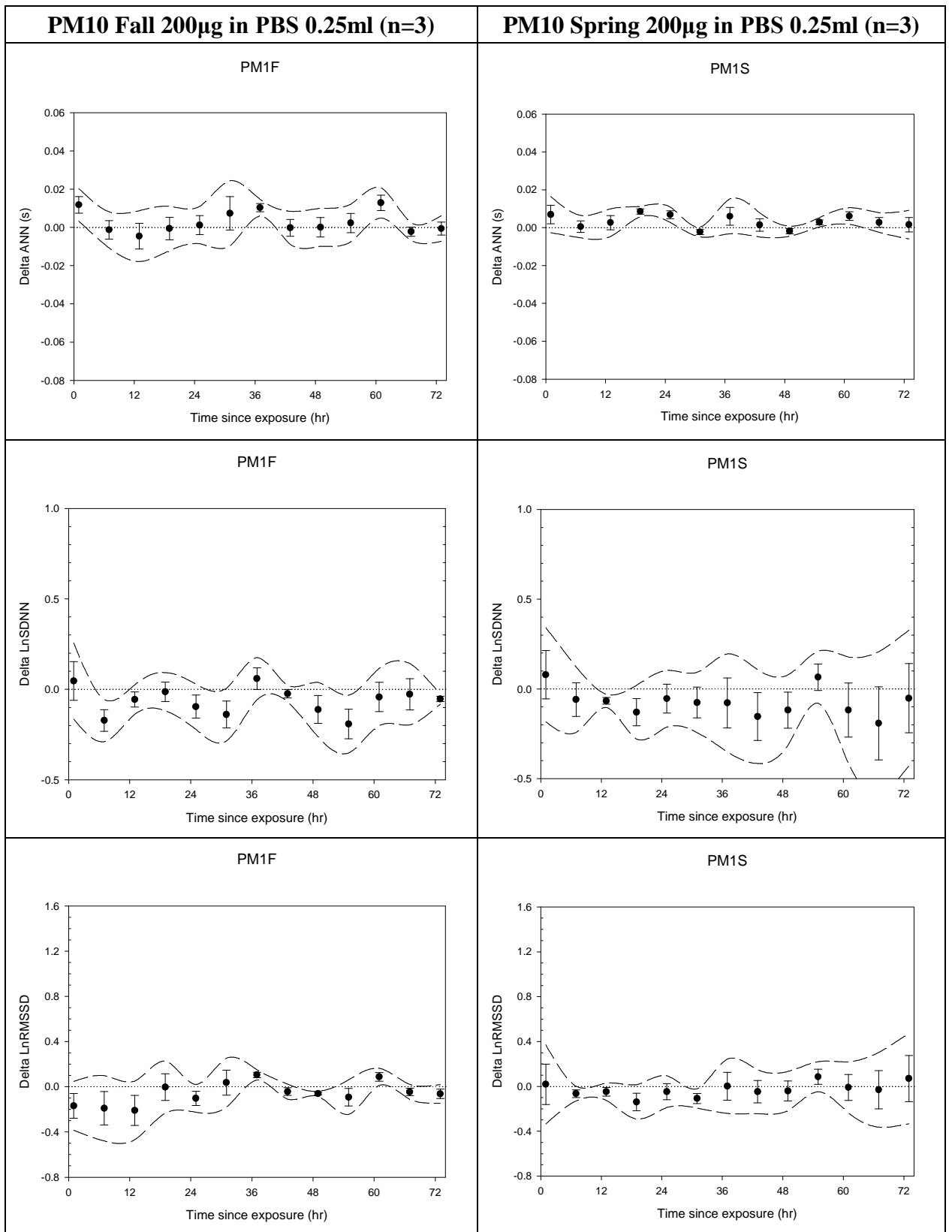
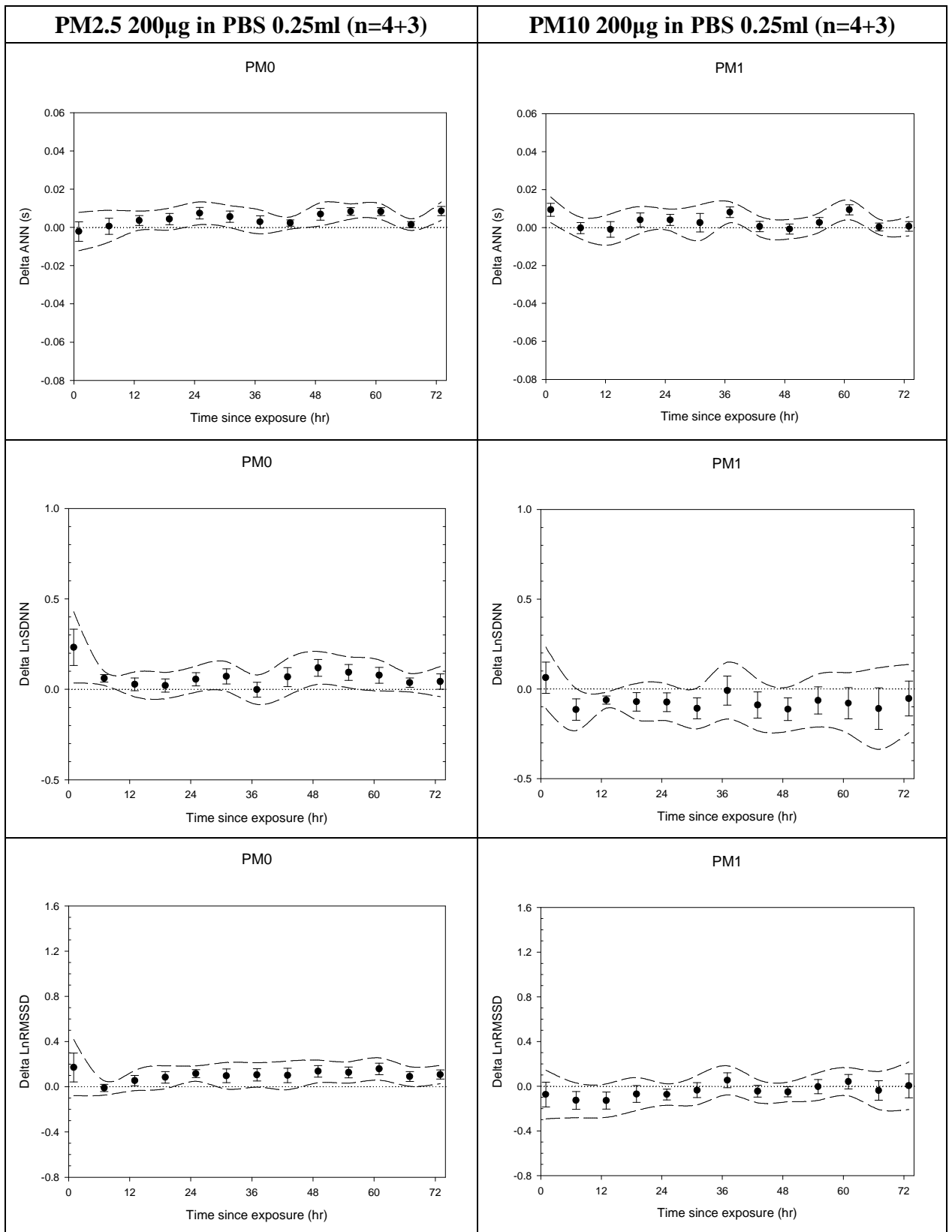


圖 23 由 GEE 模型所合併估計暴露於秋、春兩季 CAPs 的平均效應值。
 符號本體表示最佳點估計，上下影線表示標準誤(SE)，上下虛線表示其 95%信賴
 區間。



成果自評：

本研究發現微粒成分與效應有關，同時有交互作用，已完成預定目標。研究結果可應用於風險評估及法規制訂參考。