

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

MnSOD 與 CD14 基因多形性可能是兒童氣喘的易感受性因子

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC92-2320-B-040-049-

執行期間：92年08月01日至93年07月31日

執行單位：中山醫學大學公共衛生系

計畫主持人：翁瑞宏

共同主持人：呂克桓

計畫參與人員：李映萱 林建佑 廖哲鋒

報告類型：精簡報告

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，1年後可公開查詢

中 華 民 國 93 年 11 月 3 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

MnSOD 與 CD14 基因多形性可能是兒童氣喘的易感受性因子

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC 92-2320-B-040-049

執行期間：2003 年 08 月 01 日至 2004 年 07 月 31 日

計畫主持人：翁瑞宏

共同主持人：呂克桓

計畫參與人員：李映萱、林建佑、廖哲鋒

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)：精簡報告

處理方式：一年後可公開查詢

執行單位：中山醫學大學公共衛生學系

中 華 民 國 93 年 10 月 31 日

中文摘要：

流行病學研究顯示室內二手菸暴露與氣喘具有明顯的關連性，但是香菸暴露對於兒童氣喘發生的致病機轉，至今仍不清楚。香菸成分中包含著許多反應性氧化產物 (reactive oxygen species [ROS])，這些反應性氧化產物會引發細胞激素的增加，造成支氣管上皮細胞發炎，導致氣喘；此外，抗氧化酵素超氧化物歧解酶 (superoxide dismutase [SOD]) 也已被證實與氣喘有關。*MnSOD* 基因在 mitochondrial targeting sequence 序列上可能產生 T→C 的變異，因而改變酵素活性；進一步地影響對於 ROS 所產生之細胞氧化傷害的清除能力。因此，具有易感受性 *MnSOD* 基因型之兒童，其氣喘發生之危險可能較高。脂多醣體 (lipopolysaccharide [LPS]) 在室內環境中無所不在；當吸入 LPS 時，會刺激呼吸道產生發炎反應；CD14 是 LPS 的接受器，而氣喘及 CD14/-260 啟動者基因多形性之關係，目前仍不清楚。本計畫嘗試來瞭解具有 *MnSOD* 易感受性基因型的兒童，暴露於室內二手菸的狀態下，其氣喘發生及相關效應指標之間的關係；亦將針對 CD14/-260 基因型跟兒童氣喘及其效應指標的關係來進行探討。本研究選取 68 名氣喘兒童為病例組，以及 200 名健康兒童為對照。流行病學的資料是經由面對面的問卷訪視所收集；室內二手菸累積暴露量是以每天平均暴露的香菸支數計算，亦即父母親於兒童在家時，抽菸支數的總和。*MnSOD* 及 CD14/-260 基因型則是以聚合酶鏈鎖反應 (polymerase chain reaction [PCR]) 進行判定。我們發現父母親有抽菸的習慣中，以每天平均暴露香菸支數大於 10 支以上並且為 *MnSOD Val/Val* 基因型者為參考族群 (OR = 1.0)，而每天平均暴露香菸支數大於 10 支以上並且為 *MnSOD Ala/Ala* 或 *Ala/Val* 基因型者，被觀察到具有 2.6 倍的兒童氣喘發生之危險 (95% C.I. = 0.6-12.2)。因此，*MnSOD* 易感受性基因型對於室內二手菸暴露所導致的兒童氣喘發生，可能具有修飾作用。

關鍵詞：*MnSOD* 易感受性基因型、CD14/-260 易感受性基因型、室內二手菸暴露、兒童氣喘

Abstract:

Epidemiological studies revealed that household smoking exposure was obviously associated with asthma although, the mechanism of cigarette smoke-induced childhood asthma remains indistinct. Cigarette smoke contains a variety of reactive oxygen species (ROS), which may increase the level of cytokines, cause cellular inflammation in bronchial epithelium cells, and then promote the development of asthma. Additionally, antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD) has been demonstrated to be associated with asthma. A possible transition of *T*→*C* in the mitochondrial targeting sequence of *MnSOD* gene may alter enzyme expression, and thus influencing the scavenging capacity for ROS-caused cellular oxidative injury. Therefore, children with susceptible *MnSOD* genotype may have a higher risk of asthma development. Lipopolysaccharide [LPS] is abundant in our indoor environments. Cellular inflammation in respiratory system may be stimulated when LPS was inhaled into body. CD14 is a receptor that has specificity for LPS, however, the relationship between asthma and *CD14/-260* promotor polymorphism remains unclear. In this study, we try to understand the relationship of asthma development and associated indicators among children with household smoking exposure and susceptible *MnSOD* genotype. The relationship of *CD14/-260* genotype and childhood asthma, and associated indicators were also investigated. Study subjects comprised 68 children with asthma and 200 healthy controls. Epidemiological information was obtained by an interviewer-administered questionnaire. Cumulative indoor passive smoking for children was defined as the number of cigarettes smoked daily for household members multiplied by the number of years of lived together until asthma being confirmed. The genotypes of *MnSOD* and *CD14/-260* were identified by the polymerase chain reaction (PCR). We found when children with indoor passive smoking greater than ten cigarettes/day and *MnSOD Val/Val* genotype was selected as reference group (odd ratio [OR] = 1.0), a 2.6-fold increased asthma risk was observed for those with indoor passive smoking greater than ten cigarettes/day and *MnSOD Ala/Ala or Ala/Val* genotype (95% confidence interval [CI] = 0.6-12.2). Therefore, *MnSOD* susceptible genotype could modify the development of childhood asthma elicited by indoor passive smoking.

Keywords: *MnSOD* susceptible genotype, *CD14/-260* susceptible genotype, indoor passive smoking, childhood asthma

前言、研究目的與文獻探討

研究背景

兒童氣喘在世界各國都有明顯增加的趨勢；根據Chen等人 [1] 在2001年所發表的研究結果顯示，近年來台灣兒童氣喘盛行率也已高達8.2%。目前已知氣喘是受到環境及遺傳因素的共同作用，因此嘗試探討兒童氣喘與環境及遺傳因素之關係，將有助於瞭解氣喘發生之致病機轉。

兒童氣喘

氣喘，是種呼吸道疾病，其特徵是受到多重反應物之刺激後，產生的細支氣管痙攣，並導致呼吸困難 (dyspnea) 而發喘 (wheeze)。因此在氣喘患者身上經常可以觀察到慢性呼吸道發炎、可逆性氣流阻塞以及支氣管過度反應等現象 [2]。環境中存在著許多過敏性物質，例如內毒素 (endotoxin) [3]，容易刺激呼吸道，使免疫T細胞、肥大細胞 (mast cell)、嗜中性白血球 (neutrophils) 分泌細胞激素 (cytokines) 和細胞介質 (mediators)，而造成血管通透性增加、黏液過度分泌、以及平滑肌收縮且增生 (proliferation)。

兒童是氣喘的易好發族群；一項在丹麥所進行的研究指出 [4]，氣喘盛行率有兩個年齡高峰，第一高峰是兒童期，主要是受到過敏的影響，而多在成年前即可停止；而第二高峰是60-70歲之老年人，主因是氣管加強反應所引起。在英國的一項長期追蹤研究也指出 [5]，兒童氣喘與氣喘家族史、男性、低出生體重、母親抽菸狀態以及出生季節有關；因此對於易感受性的兒童而言，環境及遺傳因素之作用可能是氣喘發生的重要成因。在台灣，兒童氣喘盛行率逐年增加；Hsieh等人 [6] 之研究顯示，兒童氣喘盛行率由民國63年的1.3%，增加至民國74年的5.1%。根據Wang等人 [7] 於南部大規模的調查也發現，台灣青少年約有10-20%的比例罹患氣喘，相信年紀在國中以下層級之兒童，其盛行率應該是更高；而其原因與室外空氣污染如二氧化硫、二氧化氮、臭氧等暴露相關，也與室內空氣污染如二手菸、拜香、揮發性有機物暴露，以及個人之抽菸與飲酒習慣均有密切的關係。

室內二手菸暴露與兒童氣喘

孩童待在家中之時間 (70-90%) 相當長，所以室內空氣污染程度對於兒童健康之影響也受到高度的重視。而室內空氣污染物中又以二手菸的暴露與氣喘具有明顯的關連性 [8-9]，但是室內二手菸暴露對於兒童氣喘發生的致病機轉，至今仍不清楚。並且部分兒童暴露於室內二手菸狀態下，並未具有氣喘之表現；因此易感受性因子在氣喘的成因上，是否扮演決定性的角色，值得進一步的觀察。

人體在環境中是經常同時暴露於大氣微粒與氧化性的氣態污染物，所以空氣污染物所引起的呼吸道傷害之過程是相當複雜；同時暴露於多種污染物也可能造成較大的肺部傷害 [10]。香菸含有4000種以上的化學物質，在其氣態與焦油態的成分中包含著高濃度的反應性氧化產物 (reactive oxygen species [ROS]) [11]，包括aldehyde、peroxides、nitric oxide (NO[•])、nitrogen dioxide、peroxynitrite (ONOO⁻)、superoxide anion、hydroxyl radical (OH[•]) 等，這些物質均具有氧化傷害的能力。Pryor和Stone [12] 指出每口氣態的香菸中大約包含有10¹⁵個自由基，並且nitric oxide (NO[•]) 的濃度可高達500 ppm以上；Janoff等人 [13] 也指出每克的香菸焦油中包含有10¹⁸個自由基。而反應性氧化產物可以造成細胞DNA結構改變 [14]，也經常被認為與發炎、老化及癌症有關。氣管上皮細胞 (airway epithelial cell [AEC]) 是位於組織外部區域，容易受到空氣污染物的破壞，而氣管上皮細胞的細胞膜是抵抗侵襲的屏障。從呼吸道表面一直到肺部氣體交換區域都有巨噬細胞的存在，所以巨噬細胞特別容易與吸入的物質作用，而釋放出hydrogen peroxide (H₂O₂)、hydroxy radical (OH[•])、superoxide (O₂^{•-}) 以及singlet oxygen。這些反應性氧化產物 (ROS) 會引發細胞激素的增加，造成支氣管上皮細胞發炎，導致氣喘 [14]。另一方面，反應性氧化產物與肺部細胞的抗氧化酵素如glutathione reductase、glutathione peroxidase、catalase、

超氧化物歧解酶 (superoxide dismutase [SOD]) 的發炎防禦機制也被證實與氣喘有關 [15]。

MnSOD酵素表現

Kienast 等人 [16] 發現將人類肺泡巨噬細胞暴露於二氧化氮下，可產生反應性氧化產物；若再加上超氧化物歧解酶 (SOD)，則反應性氧化產物的數量就顯著地減少。細胞抵禦反應性氧化產物傷害的首要反應，是由 SOD 將 $O_2^{\cdot-}$ 歧化成過氧化氫與水，以終止自由基連鎖反應 [17]。SOD 酵素依其活性中心之金屬離子，目前可分為三種，分別為 copper/zinc superoxide dismutase (Cu/ZnSOD)、manganese superoxide dismutase (MnSOD) 以及僅存於原核細胞與植物體內的 iron superoxide dismutase (FeSOD)。MnSOD 主要是存在於粒線體中，並由錳離子負責其酵素活性；齧齒類及人類的 MnSOD cDNA 均為高度保留，並且齧齒類與人類的 MnSOD 蛋白具有 94% 的相似度。目前已知包括 LPS 之內毒素在內的多種刺激皆可引發 MnSOD 的表現；最近 Liu 等人 [18] 觀察到細胞的氧化傷害，可以引起人類口腔腫瘤 SCC-25 細胞之 MnSOD 的表現。而細胞激素轉錄因子 NF- κ B 及 AP-1，也可能與 MnSOD 之活化有關 [19]；因此，MnSOD 可能對於氧化傷害扮演一個重要的角色；而 Smith 等人 [15] 也發現氣喘患者之肺部細胞，相較於非氣喘患者具有較少的 MnSOD 酵素活性表現。

MnSOD基因多形性

MnSOD 酵素活性是受到位於染色體 6q25 的 *MnSOD* 基因所調控 [20]。由於 *MnSOD* 基因在 mitochondrial targeting sequence 序列上可能產生 T→C 的變異，也使原本之氨基酸由 Val 轉變成 Ala，因而改變 MnSOD 酵素的轉錄活性 [21]；進一步地影響 MnSOD 酵素對於 ROS 所產生之細胞氧化傷害的清除能力。*MnSOD* 基因之變異程度也因種族而有所差異，在芬蘭的高加索人具有 *MnSOD Ala* 對偶基因 (allele) 的比例為 44% [22]；而日本人具有 *MnSOD Ala* 對偶基因的比例為 14% [23]。Mitrunen 等人 [22] 指出，*MnSOD Ala* 對偶基因之婦女較 *MnSOD Val* 對偶基因之婦女，具有較高的乳癌發生危險性；而 Ambrosone 等人 [24] 的研究也一致地發現，具有 *MnSOD Ala/Ala* 基因型之婦女具有較高的乳癌發生危險性，特別是具有較少量抗氧化劑之停經前婦女。因此，*MnSOD* 基因型與抗氧化機制可能具有重要的關聯；具有不同的 *MnSOD* 易感受性基因型之兒童，其氣喘發生之表現機會也可能有所差異。

脂多醣體與兒童氣喘

脂多醣體 (lipopolysaccharide [LPS]) 是由內毒素所組成，為革蘭氏陰性菌外膜的主要成分 [25]。脂多醣體在室內環境中無所不在，例如室內的懸浮微粒及黴菌都含有 LPS [26]；當吸入 LPS 時，會刺激呼吸道產生發炎反應 [27]。人體免疫系統中，帶有 CD4+ 的 T 淋巴球細胞其主要功能是輔助免疫反應；而在淋巴球細胞中，佔 95% 的輔助 T 細胞 (T helper cell [T_H]) 可進一步地依照產生細胞激素的種類，而二分成 T_{H1} 及 T_{H2} 細胞。T_{H1} 細胞激素包括 IFN- γ 及 IL-2 等 [28, 29]；T_{H2} 細胞激素則包括 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13 等，並且可促進抗體產生，特別是 IgE [29, 30]。在幼兒時期，人體免疫系統之 T 淋巴球細胞主要是屬於 T_{H2} 亞群；隨著年齡成長，個體逐漸遭受到環境的暴露，會使得 T_{H1} 細胞漸漸成熟，最後 T_{H1} 及 T_{H2} 兩個亞群達到平衡 [31]。所以，適量的 LPS 刺激對成長中的兒童而言可能是有益的；但過量的 LPS 就可能使肺部產生與發炎反應相關的 IL-6、IL-8、TNF- α 等細胞激素 [32, 33]。

CD14 接受器

CD14 是種分子量 55kD 之醣蛋白，大都表現在單核球及巨噬細胞的表面 [34]；它也是一個對 LPS 具有高度親合力的接受器 [35]。CD14 有兩種形式，mCD14 (membrane-bound CD14) 是一個細胞膜接受器，而 sCD14 (soluble CD14) 則為游離在細胞外的接受器。

Martinez 等人 [36] 指出個體隨著年齡成長，逐漸遭受外來物的暴露，可使抗原呈現細胞 (antigen-presenting cell [APC]) 漸漸成熟；CD14 是 LPS 的接受器，可幫助 LPS 刺激 APC 的成

熟。當成熟的 APC 持續受到 CD14 跟 LPS 所形成的覆合物。刺激時，則可分泌出大量的 IL-12 細胞激素；IL-12 可進一步刺激 CD4+T_H 分泌 IFN- γ ，並使 CD4+T_H 朝 T_{H1} 分化 [36, 37]。因此，CD14 可能是影響幼兒時期 T_{H1} 及 T_{H2} 分化的重要因素；特別是當無足量的 CD14 與 LPS 結合時，LPS 將無法刺激 APC 的成熟；而使 CD4+T_H 細胞一直趨向 T_{H2} 亞群，進一步地體內可能會產生大量的 IgE [31, 36]；這也可能是兒童氣喘患者較非氣喘患者體內具有較高 IgE 量的原因。

CD14 基因多形性

CD14 其蛋白表現是受到位於人類染色體 5q31.1 上的 CD14 基因所調控 [38]。Baldini 等人 [39] 發現 CD14 基因啟動者-159 位置上產生 C→T 的變異，可能與過敏有關；攜帶 CD14/-159 TT 基因型者比 CC 基因型者具有較高的 sCD14 的濃度，而 CC 基因型者其血清 IgE 的數量較 CT 與 TT 基因型者高，特別是皮膚過敏原測試陽性者。然而，Koppelman 等人 [40] 探討荷蘭人之 CD14 啟動者-159 基因多形性跟氣喘過敏的關係，雖然如同 Baldini 等人 [39] 之研究，在皮膚過敏原測試陽性者中，也可被觀察到攜帶有 CC 基因型者比帶有 TT 基因型者其血清 IgE 數量高，但是 CD14 啟動者-159 基因並不與氣喘具有統計相關；結果的差異可能是由不同種族及年齡之研究對象所造成的。

Hubacek 等人 [41] 進一步地探討啟動者-260 位置上 C→T 的變異跟心肌梗塞的關係；結果發現攜帶 TT 基因型者比 CC 基因型者在單核球上有較高的總 CD14 密度。但是最近 Hessen 等人 [42] 之研究卻發現，CD14 基因啟動者-260 多形性並不會影響健康者單核球及血清中 sCD14 的濃度。雖然如此，氣喘及 CD14/-260 啟動者基因型之關係，目前並未被探討。此外，Zhang 等人 [43] 指出 CD14 基因啟動者靠近 Sp1 接受區，此區會影響單核球上 CD14 活性的表現；Pan 等人 [44] 也指出 CD14 基因啟動者靠近 CCAAT 促進蛋白接受區，可能與 CD14 基因活性表現具有相當關鍵的重要性；因此 CD14 基因啟動者多形性可能會改變 CD14 基因轉錄的活性，進而影響個體之氣喘產生。

過敏原測試與氣喘

氣喘亦是種異位性 (atopy) 過敏反應，當患者黏膜接觸到過敏原時，會引發體內 IgE 的產生 [31, 36]；游離的 IgE 在血液中的半衰期只有數天，但如 IgE 藉由 Fc ϵ RI 受器與肥大細胞結合並使之致敏，其致敏的時間可維持數個月 [45]。致敏的肥大細胞再接觸相同的過敏原時，過敏原便與肥大細胞表面的 IgE 發生反應，促使肥大細胞內的鈣離子濃度增加，並誘發釋出如組織胺 (histamine)、血清素 (serotonin)、白三烯素 (leukotrienes) 及前列腺素 (prostaglandin) 等細胞介質，最後產生氣喘的臨床表徵 [46]。過敏原試驗已常被用來檢驗是否個體具有異位性疾病；除此之外，藉由過敏原陽性反應的種類可以瞭解，過去是否接受到過敏原的暴露。

研究方法

病例確認及對照選擇

本研究經由中山醫學大學倫理委員會的認可後執行。年齡介於四至十二歲的研究對象，是從位於中台灣的中山醫學大學附設醫院中選取，此醫院對於來自所有社會經濟階級的病患皆具有可近性。六十八名病例將從中山醫學大學附設醫院小兒氣喘門診選取，經由小兒科醫生確認，並且將是符合美國胸腔協會 (American Thoracic Society) 所制定的可逆性呼吸道疾病標準 (如支氣管氣喘) [47]。本研究以 1:3 之病例與對照的比例進行配對，選取 200 名參與相同醫院所執行的健康檢查之兒童為對照，研究對照是依病例選取與病例同性別、年齡 (± 5 歲)、父母教育程度之健康學童；合計研究樣本數為 268 名。

流行病學資料

研究對象的個人特徵資料，在獲取所有參與者的家長同意書後，經由面對面的問卷訪視所收集。結構式問卷所涵蓋的問題包括：人口學特質、生活型態如與兒童共同生活之家戶成員抽

菸狀態、室內其它污染狀態如燒香、潮濕度、是否飼養寵物、以及一等親氣喘家族史。研究對象的家戶成員抽菸狀態包括每天抽菸支數及抽菸年數；兒童的室內二手菸暴露量是以每天平均暴露的香菸支數計算，亦即父母親於兒童在家時，抽菸支數的總和。住家的潮濕程度在最近一年內符合以下條件之一者即定義為潮濕：可以看見家戶內部表面具有黴菌滋生、家戶內積水、或漏水。氣喘家族病史則是以受測者之一等親家族具有氣喘來加以定義。

過敏原測試

本研究針對四種台灣常見過敏原進行皮膚測試 [48]，分別是家中的灰塵 (*House Dust*)、家塵蹣 (*Mite, Housedust Dermatophagoides pteronyssinus [D.P.]* 與 *Housedust Dermatophagoides farinae [D.F.]*)、以及美洲蟑螂 (*Cockroach, American*)。用過敏原及八爪皮膚測敏器 (Greer Laboratories, USA) 進行皮膚測試 [25]；以組織胺為陽性對照組，以甘油 (glycerin) 為陰性對照組。如紅斑直徑超過陽性對照組時，代表此人為皮膚過敏原測試陽性反應者；如紅斑直徑小於陰性對照組時，代表此人為皮膚過敏原測試陰性反應者。

MnSOD-NgoMIV 基因多形性分析

MnSOD 基因多形性的分析是根據 Ambrosone 等人 [24] 的研究來進行聚合酶鏈鎖反應 (polymerase chain reaction [PCR])，接著再將消化後產物進行限制片段長度多形性分析 (restriction fragment length polymorphism [RFLP])。*MnSOD* 基因引發子序列為 5'-ACC AGC AGG CAG CTG GCG CCG G-3' 和 5'-GCG TTG ATG TGA GGT TCC AG-3'，以用來產生 107 bp 片段。反應溶液包括有 75 mM 之去氧核苷三磷酸 (dNTPs)、1× PCR 反應溶液 (50 mM KCl, 10 mM Tris pH 9, 0.1% Triton X-100)、1.5 mM MgCl₂ 以及 0.5 μl 的 DNA 模版，最終體積以蒸餾水調成 50 ml。PCR 反應步驟如下：94°C 3 分鐘使 DNA 變性 (denaturation)，此時加入兩單位之 Taq polymerase，接續進行 35 回合的聚合酶鏈鎖反應，步驟依序為變性：94°C 60 秒，重鍊：61°C 60 秒，延展：72°C 60 秒。反應產物再進行 *NgoMIV* 限制酶消化，消化條件為 37°C 24 小時。消化後產物再進行限制片段長度多形性分析；以 3.5% 瓊膠進行電泳後，再以 ethidium bromide 染色，然後在 UV 燈下判讀及照相。*MnSOD* 基因之多形性位置是 *NgoMIV* 限制酶作用區，*MnSOD Val/Val* 基因型不會被 *NgoMIV* 切割，因此在電泳後之瓊膠上只有一條 107 bp 之基因片斷；*MnSOD Ala/Ala* 基因型則可被切成 89 及 18 bp 兩個基因片斷；*MnSOD Val/Ala* 基因型則被切成 107、89 及 18 bp 三個基因片斷。

CD14/-260 基因多形性分析

CD14/-260 基因多形性的分析是根據 Zee 等人 [49] 的研究來進行聚合酶鏈鎖反應，接著再將消化後產物進行限制片段長度多形性分析。*CD14/-260* 基因引發子序列為 5'-TGA GGA TCA TCC TTT TCC CAC AC-3' 及 5'-CAG GCT TCA CAC TTG TGA ACT CTT C-3'，以用來產生 318 bp 片段。PCR 反應步驟如下：進行 36 回合的聚合酶鏈鎖反應，步驟依序為變性：94°C 30 秒，重鍊：58°C 45 秒，延展：72°C 1 分鐘。反應產物再進行 *HaeIII* 限制酶消化，消化條件為 37°C 24 小時。消化後產物再進行限制片段長度多形性分析；以 3.5% 瓊膠進行電泳後，再以 ethidium bromide 染色，然後在 UV 燈下判讀及照相。*CD14/-260* 基因之多形性位置是 *HaeIII* 限制酶作用區，*CD14/-260 TT* 基因型不會被 *HaeIII* 切割，因此在電泳後之瓊膠上只有一條 318 bp 基因片斷；*CD14/-260 CC* 基因型則可被切成 172 及 146 bp 兩個基因片斷；*CD14/-260 CT* 基因型則被切成 318、172 及 146 三個基因片斷。

統計分析

以 Student's *t*-test 及 χ^2 -test 檢定年齡、室內其它污染狀態如燒香、潮濕度、是否飼養寵物等、以及氣喘家族史等干擾因子，於病例組及對照組間是否分布不同；同時檢定室內二手菸暴露、血清中過敏原陽性比例、*MnSOD*、*CD14* 基因型於病例組及對照組間是否也分布不同。血清中

sCD14 濃度也被檢定於不同的 CD14 基因型中是否分布不同。再以條件對數迴歸模式 (conditional logistic regression model) 求取不同危險因子對於氣喘的配對危險對比值 (matched odds ratio [OR_m]) 以及 95%信賴區間 (95% confidence interval [C.I.])。所有的 P 值皆以雙尾檢定呈現。

結果

所有研究對象的基本特徵，呈現於表一。研究對象多為男孩 (64.2% vs. 35.8%)，而父母親教育程度則多為國中以下 (59.0%)。MnSOD 及 CD14/-260 基因型、環境因子與一等親氣喘家族史在兒童氣喘之病例組與對照組間的分佈，呈現在表二。MnSOD 的 Ala 與 Val 對偶基因 (allele) 的比例分別是 12.9%和 87.1%；在病例組中，Ala/Ala 及 Ala/Val 基因型的個數是較對照組為多 (26.4% vs. 23.0%)。同樣地，CD14/-260 的 C 與 T 對偶基因的比例分別是 33.6%和 66.4%；在病例組中，CT 及 TT 基因型的個數則是較對照組為少 (85.3% vs. 88.5%)。研究對象之每天平均暴露香菸支數大於 10 支者，佔病例組的 22.1%，相較於對照組 14.5%，具有較高的危險對比值 (OR_m = 3.6, 95% C.I. = 1.4-9.6)；而孩童臥房的牆壁平常就會長霉也具有較高的危險對比值 (OR_m = 2.0, 95% C.I. = 0.6-5.3)。此外，在病例組中父母親有抽菸的習慣是較對照組為少 (45.6% vs. 54.5%，OR_m = 0.4；95% C.I. = 0.2-1.0)；同樣地，在病例組中家中常燒香拜拜也是較對照組為少 (29.4% vs. 59.5%，OR_m = 0.3；95% C.I. = 0.2-0.6)。而研究對象家中是否從事毛類織品的工作、家中是否飼養寵物、孩童的臥房是否有看過蟑螂、及一等親氣喘家族史者等，在病例與對照組間的分佈並未呈現統計顯著差異。此外，過敏原測試陽性者 (88.2% vs. 46.5%，OR_m = 9.0；95% C.I. = 3.8-20.8)，在病例組中的比例皆明顯高於對照組。

進一步以父母親有無抽菸的習慣進行分層分析，結果如表三所示；在父母親具有抽菸的習慣的兒童中，每天平均暴露香菸支數大於 10 支以上，相較於每天平均暴露香菸支數小於 (含) 10 支以下，具有 3.0 倍的兒童氣喘發生危險性 (95% C.I. = 1.3-7.0)，並且達到統計上的顯著性。同樣地，攜帶 MnSOD Ala/Ala 或 Ala/Val 基因型的兒童，相較於攜帶 MnSOD Val/Val 基因型的兒童，具有 1.3 倍的兒童氣喘發生危險性 (95% C.I. = 0.5-3.0)，但未達到統計上的顯著性。攜帶 CD14/-260 CT 或 TT 基因型的兒童，相較於攜帶 CD14/-260 CC 基因型的兒童，具有 2.0 倍的兒童氣喘發生危險性 (95% C.I. = 0.5-7.3)，但未達到統計上的顯著性。而不管是父母親有無抽菸的習慣，過敏原測試陽性者在病例組中的比例皆高於對照組，且皆達統計顯著差異。

隨後，我們針對父母親有抽菸的習慣的兒童，來執行多變項邏輯式迴歸模式分析，在調整研究對象之一等親氣喘家族史、燒香狀況以及潮濕狀況之效應後，以兒童氣喘發生為應變項，研究對象之室內二手菸暴露狀況及 MnSOD 或 CD14/-260 基因型為自變項，結果如同表四所示。我們以每天平均暴露香菸支數大於 10 支並且為 MnSOD Val/Val 基因型者為參考族群 (OR = 1.0)，則每天平均暴露香菸支數大於 10 支並且為 MnSOD Ala/Ala 或 Ala/Val 基因型者，被觀察到具有 2.6 倍的兒童氣喘發生之危險 (95% C.I. = 0.6-12.2)。

討論

過敏原陽性的兒童在我們的研究中被觀察到具有較高氣喘發生危險，而且每天平均暴露香菸支數大於 10 支以上並且為 MnSOD Ala/Val 或 Ala/Val 基因型者中可被發現。

先前研究已證實室內二手菸的暴露與氣喘間的關連性 [8, 9]，但是室內二手菸暴露對於兒童氣喘發生的致病機轉，至今仍不清楚。香菸中包含大量的自由基 [12, 13]，而反應性氧化產物可以造成細胞 DNA 結構改變 [14]，也經常被認為與發炎有關；並且反應性氧化產物也會引發細胞激素的增加，造成支氣管上皮細胞發炎，導致氣喘 [14]；而 MnSOD 抵禦反應性氧化產物傷害的首要反應，是由將 O₂^{•-}歧化成過氧化氫與水，以終止自由基連鎖反應 [17]。重要的是，根據我們的觀察顯示，暴露於室內二手菸且攜帶 MnSOD Ala/Val 或 Ala/Val 基因型的小孩，具有較高的氣喘發生危險；然而過去的研究並未有相似的報告。Wang 等人 [50] 觀察肺癌病患之 MnSOD 基因型，發現 Val/Val 基因型者具有較高的肺癌發生危險，雖然其他研究指出 [22, 24]，

MnSOD Ala 對偶基因之婦女較 *Val* 對偶基因之婦女，具有較高的乳癌發生危險性；因此 *MnSOD* 易感受性基因型在香菸暴露所導致的肺部傷害機轉上所扮演的角色，需進一步地加以確認。此外，在本研究中，*MnSOD Ala* 對偶基因的比例 (12.9%)，相似於原先一個以日本人所進行的研究結果 (14.0%) [23]；這些結果可以確定我們對於基因型的偵測技術是可信的。

先前研究已證實 LPS 的暴露與氣喘間的關連性 [26, 27]，但是 LPS 暴露對於兒童氣喘發生的致病機轉，至今仍不清楚。在現今的結果顯示，CD14/-260 基因型似乎與兒童的氣喘發生並無統計顯著相關。CD14 是 LPS 的接受器，一旦適量的 LPS 與 CD14 結合，可能會刺激個體抗原呈現細胞的成熟，而對於氣喘的發生產生保護效果。但是，具有較低 CD14 密度的個體一旦暴露於 LPS 時，則會引發細胞激素的增加，造成支氣管上皮細胞發炎，導致氣喘 [32, 33]。因為攜帶 CD14/-260 TT 基因型的兒童，其單核球可能具有較高的總 CD14 密度 [41]，所以一旦暴露於 LPS，則相較於 CD14/-260 CC 或 CT 基因型的兒童，具有較低的氣喘發生危險；相反地，若是攜帶 CD14/-260 CC 或 CT 基因型的兒童，因為其單核球可能具有較低的 CD14 密度，一旦暴露到 LPS，反而增加其發生氣喘的危險。但是如此的結果，未來可藉由個體血液中 CD14 濃度的偵測，來加以釐清 CD14 基因與氣喘的關係。

此外，本研究的結果也顯示，研究對象家中是否從事毛類織品的工作、家中是否飼養寵物、孩童的臥房是否有看過蟑螂、家中是否常燒香拜拜、孩童臥房的牆壁是否會長霉等，在病例與對照組間的分佈並未呈現統計顯著差異。這可能是因為父母得知子女得到氣喘後，而減少相關的環境因子，因此造成不顯著的相對危險性。

總體而言，我們的結果顯示 *MnSOD* 基因型可能修飾暴露於室內二手菸的兒童氣喘的發生，這些具有易感受性 *MnSOD* 基因型的兒童，可能需要更密集的醫療篩檢，特別是針對氣喘。

參考文獻

1. Chen CF. Wu KG. Hsu MC. Tang RB. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *Journal of Microbiology, Immunology Infection.* 34(1):57-62, 2001.
2. Braunwald E. Fauci AS. Kasper DL. Hauser SL. Longo. DL. Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing. pp1456-63, 2001.
3. Park JH. Gold DR. Spiegelman DL. Burge HA. Milton DK. House dust endotoxin and wheeze in the first year of life. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine.* 163(2):322-8, 2001.
4. Pedersen PA. Weeke ER. Epidemiology of asthma in Denmark. *Chest.* 91(6 Suppl): 107-14S, 1987.
5. Arshad SH. Stevens M. Hide DW. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clinical Experimental Allergy.* 23(6):504-11, 1993.
6. Hsieh KH, Shen JJ. Prevalence of childhood asthma in Taipei, Taiwan, and other Asian Pacific Countries. *Journal Asthma.* 23(2):73-82, 1988.
7. Wang TN. Ko YC. Chao YY. Huang CC. Lin RS. Association between indoor and outdoor air pollution and adolescent asthma from 1995 to 1996 in Taiwan *Environmental Research.* 81(3):239-47, 1999.
8. Newman-Taylor A. Environmental determinants of asthma. *Lancet.* 345:296-9, 1995.
9. Cunningham J. O'Connor GT. Dockery DW. Speizer FE. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine.* 153(1):218-24, 1996.
10. Delfino RJ. Murphy-Moulton AM. Burnett RT. Brook JR. Becklake MR. Effects of air pollution on emergency room visits for respiratory illnesses in Montreal, Quebec. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine.* 155(2):568-76, 1997.
11. Rahman I. MacNee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases. *Free Radical Biology Medicine.* 21(5):669-81, 1996.
12. Pryor WA. Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 686:12-27, 1993.

13. Janoff A. Pryor WA. Bengali ZH. NHLBI workshop summary. Effects of tobacco smoke components on cellular and biochemical processes in the lung. *American Review of Respiratory Disease*. 136(4):1058-64, 1987.
14. Halliwell B. Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters*. 281(1-2):9-19, 1991.
15. Smith LJ. Shamsuddin M. Sporn PH. Denenberg M. Anderson J. Reduced superoxide dismutase in lung cells of patients with asthma. *Free Radical Biology Medicine*. 22 (7):1301-7, 1997.
16. Kienast K. Knorst M. Muller-Quernheim J. Ferlinz R. Modulation of IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF-alpha, and TGF-beta secretions by alveolar macrophages under NO₂ exposure. *Lung*. 174(1):57-67, 1996.
17. Robinson BH. The role of manganese superoxide dismutase in health and disease. *Journal Inherited Metabolic Disease*. 21(5):598-603, 1998.
18. Liu R. Buettner GR. Oberley LW. Oxygen free radicals mediate the induction of manganese superoxide dismutase gene expression by TNF-alpha. *Free Radical Biology Medicine*. 28(8):1197-205, 2000.
19. Das KC. Lewis-Molock Y. White CW. Activation of NF-kappa B and elevation of *MnSOD* gene expression by thiol reducing agents in lung adenocarcinoma (A549) cells. *American Journal Physiology*. 269(5 Pt 1):L588-602, 1995.
20. Wan XS. Devalaraja MN. St Clair DK. Molecular structure and organization of the human manganese superoxide dismutase gene. *DNA Cell Biology*. 13(11):1127-36, 1994.
21. Shimoda-Matsubayashi S. Matsumine H. Kobayashi T. Nakagawa-Hattori Y. Shimizu Y. Mizuno Y. Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease. *Biochemical Biophysical Research Communications*. 226(2):561-5, 1996.
22. Mitrunen K. Sillanpaa P. Kataja V. Eskelinen M. Kosma VM. Benhamou S. Uusitupa M. Hirvonen A. Association between manganese superoxide dismutase (*MnSOD*) gene polymorphism and breast cancer risk. *Carcinogenesis*. 22(5):827-9, 2001.
23. Hiroi S. Harada H. Nishi H. Satoh M. Nagai R. Kimura A. Polymorphisms in the *SOD2* and *HLA-DRB1* genes are associated with nonfamilial idiopathic dilated cardiomyopathy in Japanese. *Biochemical Biophysical Research Communications*. 261 (2):332-9, 1999.
24. fosone CB. Freudenheim JL. Thompson PA. Bowman E. Vena JE. Marshall JR. Graham S. Laughlin R. Nemoto T. Shields PG. Manganese superoxide dismutase (*MnSOD*) genetic polymorphisms, dietary antioxidants, and risk of breast cancer. *Cancer Research*. 59(3):602-6, 1999.
25. Rietschel ET. Kirikae T. Schade FU. Mamat U. Schmidt G. Loppnow H. Ulmer AJ. Zahringer U. Seydel U. Di Padova F. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB Journal*. 8(2):217-25, 1994.
26. Michel O. Kips J. Duchateau J. Vertongen F. Robert L. Collet H. Pauwels R. Sergysels R. Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 154(6 Pt 1):1641-6, 1996.
27. Lapa e Silva JR. Possebon da Silva MD. Lefort J. Vargaftig BB. Endotoxins, asthma, and allergic immune responses. *Toxicology*. 152(1-3):31-5, 2000.
28. Cher DJ. Mosmann TR. Two types of murine helper T cell clone. II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by TH1 clones. *Journal of Immunology*. 138(11):3688-94, 1987.
29. Cherwinski HM. Schumacher JH. Brown KD. Mosmann TR. Two types of mouse helper T cell clone. III. Further differences in lymphokine synthesis between Th1 and Th2 clones revealed by RNA hybridization, functionally monospecific bioassays, and monoclonal antibodies. *Journal of Experimental Medicine*. 166(5):1229-44, 1987.
30. Stevens TL. Bossie A. Sanders VM. Fernandez-Botran R. Coffman RL. Mosmann TR. Vitetta ES. Regulation of antibody isotype secretion by subsets of antigen-specific helper T cells. *Nature*. 334(6179):255-8, 1988.

31. Holt PG. Sly PD. Bjorksten B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatric Allergy Immunology*. 8(2):53-8, 1997.
32. Striz I. Mio T. Adachi Y. Bazil V. Rennard S. The CD14 molecule participates in regulation of IL-8 and IL-6 release by bronchial epithelial cells. *Immunology Letters*. 62(3):177-81, 1998.
33. Lefort J. Singer M. Leduc D. Renesto P. Nahori MA. Huerre M. Creminon C. Chignard M. Vargaftig BB. Systemic administration of endotoxin induces bronchopulmonary hyperreactivity dissociated from TNF-alpha formation and neutrophil sequestration into the murine lungs. *Journal of Immunology*. 161(1):474-80, 1998.
34. Ulevitch RJ. Tobias PS. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annual Review of Immunology*. 13:437-57, 1995.
35. Gupta D. Kirkland TN. Viriyakosol S. Dziarski R. CD14 is a cell-activating receptor for bacterial peptidoglycan. *Journal of Biological Chemistry*. 271(38):23310-6, 1996.
36. Martinez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 103(3 Pt 1):355-61, 1999.
37. Macatonia SE. Hosken NA. Litton M. Vieira P. Hsieh CS. Culpepper JA. Wyszocka M. Trinchieri G. Murphy KM. O'Garra A. Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naive CD4+ T cells. *Journal of Immunology*. 154(10):5071-9, 1995.
38. Goyert SM. Ferrero E. Rettig WJ. Yenamandra AK. Obata F. Le Beau MM. The CD14 monocyte differentiation antigen maps to a region encoding growth factors and receptors. *Science*. 239(4839):497-500, 1988.
39. Baldini M. Lohman IC. Halonen M. Erickson RP. Holt PG. Martinez FD. A Polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *American Journal of Respiratory Cell Molecular Biology*. 20(5):976-83, 1999.
40. Koppelman GH. Reijmerink NE. Colin Stine O. Howard TD. Whittaker PA. Meyers DA. Postma DS. Bleeker ER. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 163(4):965-9, 2001.
41. Hubacek JA. Rothe G. Pit'ha J. Skodova Z. Stanek V. Poledne R. Schmitz G. C(-260) T polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation*. 99(25):3218-20, 1999.
42. Heesen M. Blomeke B. Schluter B. Heussen N. Rossaint R. Kunz D. Lack of association between the -260 C→T promoter polymorphism of the endotoxin receptor CD14 gene and the CD14 density of unstimulated human monocytes and soluble CD14 plasma levels. *Intensive Care Medicine*. 27(11):1770-1775, 2001.
43. Zhang DE. Hetherington CJ. Tan S. Dziennis SE. Gonzalez DA. Chen HM. Tenen DG. Sp1 is a critical factor for the monocytic specific expression of human CD14. *Journal of Biological Chemistry*. 269(15):11425-34, 1994.
44. Pan Z. Hetherington CJ. Zhang DE. CCAAT/enhancer-binding protein activates the CD14 promoter and mediates transforming growth factor beta signaling in monocyte development. *Journal of Biological Chemistry*. 274(33):23242-8, 1999.
45. Kubo S. Matsuoka K. Taya C. Kitamura F. Takai T. Yonekawa H. Karasuyama H. Drastic up-regulation of FcepsilonRI on mast cells is induced by IgE binding through stabilization and accumulation of FcepsilonRI on the cell surface. *Journal of Immunology*. 167(6):3427-34, 2001.
46. Lowe J. Jardieu P. VanGorp K. Fei DT. Allergen-induced histamine release in rat mast cells transfected with the alpha subunits of Fc epsilon RI. *Journal of Immunological Methods*. 184(1):113-22, 1995.
47. Anonymous. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. Global initiative for asthma. Washington, DC: NHLBI, 1994.
48. Lee CS. Tang RB. Chung RL. The evaluation of allergens and allergic diseases in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 33(4):227-32, 2000.
49. Zee RY. Lindpaintner K. Struk B. Hennekens CH. Ridker PM. A prospective evaluation of the CD14 C(-260)T gene polymorphism and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*.

154(3):699-702, 2001.

50. Wang LI. Miller DP. Sai Y. Liu G. Su L. Wain JC. Lynch TJ. Christiani DC. Manganese superoxide dismutase alanine-to-valine polymorphism at codon 16 and lung cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 93(23):1818-21, 2001.

表一：兒童氣喘的研究病例和其配對對照組之基本特徵

變項	病例組	對照組	全部
	個數 = 68	個數 = 202	個數 = 270
男生	44 (64.7%)	130 (64.4%)	174 (64.4%)
女生	24 (35.3%)	72 (35.6%)	96 (35.5%)
父母親教育程度			
國中以下	40 (58.8%)	120 (59.4%)	160 (59.3%)
高中職	26 (38.2%)	76 (37.6%)	102 (37.8%)
大學以上	2 (2.9%)	6 (2.8%)	8 (3.0%)
一等親氣喘家族史			
有	6 (8.8%)	12 (5.9%)	18 (6.7%)
無	62 (91.2%)	190 (94.1%)	252 (93.3%)
過敏原測試			
陽性	60 (88.2%)**	92 (45.5%)	152 (56.3%)
陰性	8 (11.8%)	110 (54.5%)	118 (43.7%)

** $P < 0.01$ 。

表二：MnSOD及CD14/-260基因型、環境因子與一等親家族史在兒童氣喘之病例組與對照組間的分佈

變項	病例 個數	對照 個數	配對危險對比值 ^a		調整後危險對比值 ^b	
			OR _m	95% C.I.	OR _m	95% C.I.
<i>MnSOD</i> 基因型						
Ala/Ala 基因型	1	4	0.8	0.1-7.0	2.0	0.2-21.3
Ala/Val 基因型	17	42	1.2	0.7-2.4	1.5	0.7-3.3
Val/Val 基因型	50	154	1.0		1.0	
<i>CD14/-260</i> 基因型						
CT 基因型	34	97	1.2	0.5-2.6	1.0	0.4-2.5
TT 基因型	24	70	1.1	0.7-1.6	1.1	0.7-1.7
CC 基因型	10	33	1.0		1.0	
父母親有抽菸的習慣						
是	31	109	0.7	0.4-1.2	0.4	0.2-1.0 *
否	37	91	1.0		1.0	
每天平均暴露香菸支數						
> 10 支	15	29	1.7	0.8-3.4	3.6	1.4-9.6 *
≤ 10 支	53	171	1.0		1.0	
家中從事毛類織品的工作						
是	6	11	1.7	0.6-4.8	1.0	0.3-3.6
否	62	189	1.0		1.0	
家中飼養寵物						
是	11	38	0.8	0.4-1.7	1.0	0.4-2.4
否	57	162	1.0		1.0	
孩童的臥房看過蟑螂						
是	24	89	0.7	0.4-1.2	0.6	0.3-1.1
否	44	111	1.0		1.0	
家中常燒香拜拜						
是	20	119	0.3	0.2-0.5 **	0.3	0.2-0.6 *
否	48	81	1.0		1.0	
孩童臥房的牆壁會長霉						
是	8	22	1.1	0.5-2.5	2.0	0.6-5.3
否	60	178	1.0		1.0	
過敏原測試						
陽性	60	93	8.6	3.9-18.9 **	9.0	3.8-20.8 **
陰性	8	107	1.0		1.0	
一等親氣喘家族史						
有	6	12	1.5	0.5-4.2	1.4	0.4-4.8
無	62	188	1.0		1.0	

^a 針對性別、父母親教育程度以病例組年齡的 ± 5 歲配對。

^b 除了配對的變項，其危險對比值是相互調整後的結果。

** $P < 0.01$, * $0.01 < P < 0.05$

表三：根據父母親有無抽菸的習慣進行分組後，*MnSOD* 基因型、*CD14/-260* 基因型與可能危險因子在兒童氣喘之病例組與對照組間的分佈

變項	父母親有抽菸的習慣			父母親無抽菸的習慣		
	病例組	對照組	配對危險對比值 (95%信賴區間)	病例組	對照組	配對危險對比值 (95%信賴區間)
	個數 = 31	個數 = 109		個數 = 37	個數 = 91	
每天平均暴露香菸支數						
> 10 支	15	29	3.0 (1.3- 7.0) *			
≤ 10 支	16	80	1.0			
<i>MnSOD</i> 基因型						
<i>Ala/Ala</i> 或 <i>Ala/Val</i> 基因型	10	27	1.3 (0.5-3.0)	8	19	1.0 (0.4-2.6)
<i>Val/Val</i> 基因型	21	82	1.0	29	72	1.0
<i>CD14/-260</i> 基因型						
CT 或 TT 基因型	27	90	1.7 (0.5-5.5)	31	77	0.9 (0.3-2.5)
CC 基因型	4	19	1.0	6	14	1.0
一等親氣喘家族史						
是	4	7	2.0 (0.5-7.3)	2	5	1.0 (0.2-5.3)
否	27	102	1.0	35	86	1.0
過敏原測試						
陽性	27	60	8.0 (2.6-24.5) *	33	47	8.9 (2.9-27.5) **
陰性	4	49	1.0	4	44	1.0

表四：調整潛在的干擾因子後，父母親具有抽菸狀態的兒童其室內二手菸暴露與 MnSOD 或 CD14/-260 基因型分組之氣喘發生危險對比值

變項	全部						過敏原測試陽性					
	每天平均暴露香菸支數 ≤ 10 支			每天平均暴露香菸支數 > 10 支			每天平均暴露香菸支數 ≤ 10 支			每天平均暴露香菸支數 > 10 支		
	病例組	對照組	危險對比值 ^b 95%信賴區間	病例組	對照組	危險對比值 95%信賴區間	病例組	對照組	危險對比值 95%信賴區間	病例組	對照組	危險對比值 95%信賴區間
<i>MnSOD</i>												
<i>Ala/Ala</i> 或 <i>Ala/Val</i> 基因型	4	21	0.8 0.2-3.0	6	6	2.6 0.6-12.2	3	13	0.8 0.2-3.0	4	1	4.6 0.3-63.4
<i>Val/Val</i> 基因型	12	59	1.0	9	23	1.0	12	25	1.0	8	10	1.0
<i>CD14/-260</i>												
<i>CT/TT</i> 基因型	14	62	2.1 0.4-11.2	13	28	0.4 0.0-5.1	13	26	2.1 0.4-11.2	10	11	0.0
<i>CC</i> 基因型	2	18	1.0	2	1	1.0	2	12	1.0	2	0	1.0