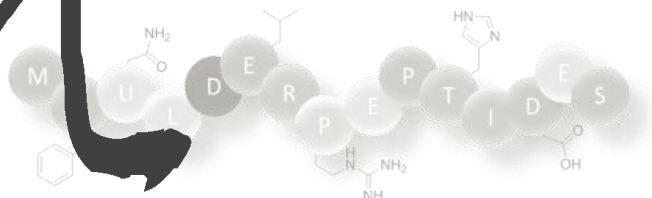


雙北



檢驗醫學雜誌

Greater Taipei Journal of Laboratory Medicine

北

ISSN 2313-3015

台北市醫檢師公會 | 新北市醫檢師公會

雙北檢驗醫學雜誌 Greater Taipei Journal of Laboratory

宗旨

雙北檢驗醫學雜誌主要報導檢驗醫學相關的學術刊物,包含原著,綜說,臨床案例報告,檢驗新知,檢驗技術及實驗室管理等,提供檢驗醫學相關之學術交流平台

發行人 余芳蘭 | 廖皓宏

主編 林純娟

副主編 彭成立 王敦仁

編輯委員 余芳蘭 楊美娥

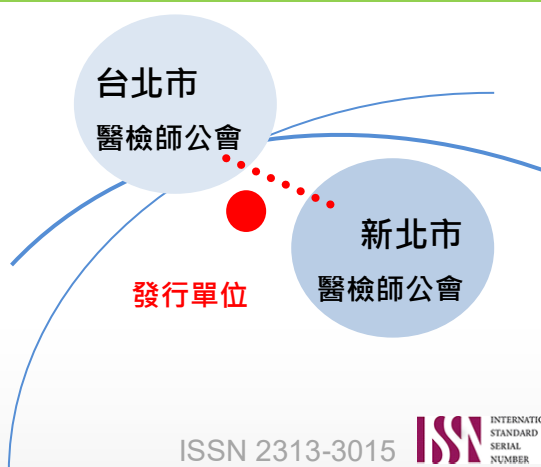
執行編輯 陳瑞川 楊美娥 謝芷霖

編審委員

朱益民 呂旭峰 李詩益
林亮音 林淑華 施勇綸
胡忠怡 高全良 孫俊仁
徐慧貞 張志昇 張錦標
莊雅惠 彭成立 湯勝輝
黃仰仰 楊雅倩 鄧麗珍
鍾心怡 翁文松

排版美編 黃舜煦 顏瓊姿 鄭詠慈

發行日期 2014 年 3 月 30 日



97 年 6 月	創刊號	醫檢會刊	月刊
100 年 1 月	名稱改版	醫檢學術會刊	月刊
101 年 1 月	出刊改版	醫檢學術會刊	雙月刊
103 年 3 月	名稱改版	雙北檢驗醫學雜誌	雙月刊

聯絡處 台北市中正區羅斯福路二段 70 號 6 樓之 2

聯絡電話 TEL : 02-2322-5455/FAX : 02-2322-4530

雜誌網址 <http://www.mt.org.tw/taipeicity/periodical.php>

聯絡方式 taipeimt@ms31.hinet.net

目 錄

醫檢學術專題

題目	第一作者	頁次
非小細胞肺癌使用 EGFR-TKIs 治療所使用之相關分子檢測方法	黃綉茹	4
久坐工作型態對新陳代謝症候群 (MS) 五項指標(WC;BP;FPG; TG; HDL-C) 之影響探討-以大台北地區計程車司機為例	湯惠斐	12
從血癌病患中偵測出一罕見 HLA-B*15:58 基因型	張嘉玲	22

附錄

「雙北檢驗醫學雜誌」投稿須知	編輯部	26
----------------	-----	----

非小細胞肺癌使用 EGFR-TKIs 治療所使用之相關分子檢測方法

黃綉茹¹、王智鴻¹、林曉薇¹、梁哲維²、李麗娜¹

天主教輔仁大學附設醫院¹檢驗醫學科、²解剖病理科

摘要

癌症為國人十大死因之首位，其中又以死於肺癌者最多，標靶藥物的治療使得肺癌病人的存活率提高，分子檢驗的基因檢測在非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的治療扮演極為重要的角色。2013 年美國病理協會(CAP)、國際肺癌研究協會(IASLC)與美國分子病理學會(AMP)出版肺癌分子檢驗指引，建議檢體為腺瘤，檢驗時間 10 個工作天，檢測方法應能夠偵測到已知會發生在至少 1%肺腺瘤中的 EGFR 突變。比較各種分子檢測方法的敏感度與偵測突變能力，桑格定序法(Sanger sequencing)的敏感度僅有 20%，但仍是傳統上檢測突變的黃金準則。以偵測特定突變的聚合酶連鎖反應(PCR)為基礎的檢測方法比桑格定序敏感度高，但只能檢測已知、且分析方法所設計的突變，無法偵測到所有已知與未知的突變。次世代定序法比桑格定序敏感度高，且可偵測到 EGFR 與其他基因所有已知與未知的突變，但較昂貴，且需時較久。液態切片(Liquid biopsy)的檢測方法目前仍在蓬勃發展中，敏感度約為組織切片的 70~80%。現在已經走向精準醫學的時代，亦即根據個人生物特徵，選擇最有效、最安全的藥品治療，我們需持續關注精準醫學領域的發展，以因應臨床多樣化的檢驗需求。

關鍵詞：標靶藥物、非小細胞肺癌、上皮細胞生長因子受體-酪氨酸激酶抑制劑

癌症為國人十大死因之首位，其中又以死於肺癌者最多，由於醫藥的進步，標靶藥物的治療使得肺癌病人的存活率提高，分子檢驗的基因檢測在非小細胞肺癌的治療扮演極為重要的角色，也促進精準醫學、甚至是液態切片(liquid biopsy)的技術發展。以下就以非小細胞肺癌使用上皮細胞生長因子受體-酪氨酸激酶抑制劑(Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors, EGFR-TKIs)為主題，簡介肺癌標靶治療的分子檢驗方法。

肺癌藥物治療的歷史

肺癌的組織學可分類為小細胞肺癌

(small-cell lung cancer, SCLC)，和非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)。其中，非小細胞肺癌又包括腺癌(adenocarcinoma)、鱗狀上皮細胞癌(squamous cell carcinoma)與大細胞癌(large-cell carcinoma)[1]。早在 1970 年代，科學家即已發現，組織學不同的肺癌對於不同的治療(包括放射性治療以及化學治療藥物)，具有不同的感受性[2]。時至今日，由於腫瘤驅動基因突變(driver mutations)之發現，非小細胞肺癌可進一步用癌細胞的分子基因變化來分類。驅動基因突變之定義為主導癌細胞之增生、生存及擴散之重要基因突變，癌細胞一旦獲得一個驅動基因突變，就可以開始不正常的

通訊作者：黃綉茹

連絡電話：(02)8512-8888 ext.28908

Email：c00451@mail.fju.edu.tw

連絡地址：24352 新北市泰山區貴子路 69 號

民國 107 年 5 月受理；民國 107 年 7 月 18 日受理刊登

增生[3]。因此，藥物若以這些突變基因的蛋白質為標靶，即有可能導向癌細胞之死亡。這個發現被認為是 2002 年「腫瘤基因成癮(oncogene addiction)」的基本概念[4]，即原本不斷增生的腫瘤細胞，在移除了使其成癮且過度表現的腫瘤基因後，腫瘤細胞就會走向細胞凋亡(apoptosis)。2004 年首先發現上皮細胞生長因子受體，即 EGFR (epidermal growth factor receptor) 基因突變的肺癌[5]，隨即成為研究肺癌腫瘤基因成癮的最佳材料。具有某些特定 EGFR 基因突變的肺癌常為肺腺癌，而且由於這些肺腺癌對於 EGFR 的酪氨酸激酶抑制劑，即 EGFR-TKI 具有感受性，因此預後比具有野生型 EGFR 基因的肺癌要好。近期研究顯示，有 EGFR 基因突變之肺腺癌病人，即使已有遠端轉移，在接受第一代標靶治療藥物 EGFR-TKI 治療後，仍可能有二年以上之中位數存活期[6]。不過，具有 EGFR 基因突變的肺腺癌，有些仍然有 TKI 的原發性抗藥性[7]，而且肺腺癌即使原本對於 TKI 敏感，在接受 TKI 治療一段時間之後，也會發生繼發性抗藥性[8]，限制了現有 TKIs 的治療效果。

EGFR 基因突變的生物機制及與 TKI 療效的關係

EGFR 屬於受體酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase)家族[9]，EGFR 在細胞表面的部分是受體，在細胞內的部分則是一種酶，此家族包括 EGFR、ERBB2(又稱 HER2)、ERBB3(又稱 HER3)、ERBB4(又稱 HER4)四個成員。EGFR 位於細胞表面，在正常、未被活化的情況下，EGFR 是單體(monomer)，當 EGFR 的配體(ligand)，即表皮生長因子(epidermal growth factor)或轉形生長因子(transforming growth factor- α)結合到 EGFR 時，原本是單體的 EGFR 或 EGFR 家族成員會兩兩形成雙聚體(dimer)，此時 EGFR 位於細胞內之酪氨酸激酶區上的酪氨酸殘基(tyrosine residues)會發生自我磷酸化

(autophosphorylation)，進而活化細胞內一連串的訊息傳遞路徑，維持細胞的增生與存活。

在肺癌細胞，EGFR 的活化突變(activating mutation)發生在激酶區域(kinase domain)中，ATP 結合區(ATP-binding pocket)的外顯子(exon)編碼區，包含 exons 18~21[11]。EGFR 突變常呈現異型合子狀態(heterozygous)，其突變的等位基因(mutant allele)也常呈現基因擴增(amplification)現象[12]。大部份的 EGFR 突變(大於 90%)屬於對 EGFR-TKI 有敏感性之突變，其中 85%是 exon 19 缺失(約佔 45%)，或 exon 21 的 L858R 點突變(約佔 40%)。當 EGFR 基因具有 exon 19 缺失或 L858R 點突變等對 EGFR-TKI 有敏感性之突變時，會強化激酶之活性與變形能力[13]。除了上述的敏感性突變之外，EGFR 突變還包括抗藥性突變[11]。相較於野生型 EGFR，帶有敏感性突變的 EGFR 會優先與標靶治療藥物 TKI gefitinib (即 Iressa)或 erlotinib (即 Tarceva)結合，而與 ATP 結合的能力較差，所以能阻斷酪氨酸激酶的活化[14, 15]。帶有 EGFR 突變者，約佔所有東方非小細胞肺癌病人的 30~40%，相反地，只佔所有西方非小細胞肺癌病人的 10%左右[16, 17]。因此，東方人對 EGFR-TKI 治療的反應比較好。

目前，無論在國內或國外，腫瘤科醫師均建議，新診斷為第四期非小細胞肺癌之病人，均應先作腫瘤組織的分子檢測，包括 EGFR 以及其他的基因突變，如：間變性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, 簡稱 ALK)基因。根據基因檢測結果以選擇藥物治療，若檢測結果未發現 EGFR 突變，則以化學治療為優先；若檢測結果 EGFR 發生突變，又可依據突變位置做藥品選擇，如在 EGFR exon 19 與 exon 21 發生突變，可以選擇 gefitinib 或 erlotinib 治療，待 gefitinib 或 erlotinib 治療失敗後或 EGFR 突變位置在 exon 20 則可改用

afatinib 治療。當病人已使用化學療法但疾病惡化時(可能發生 EGFR 突變)，再開始給與標靶治療 (圖一) [9,19,20]。

檢測 EGFR 基因突變的方法

2013 年美國病理協會、國際肺癌研究協會與美國分子病理學會出版了「Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors」[21]，作為肺癌病人檢測 EGFR 與 ALK 基因突變的指引。2015 年最新的「World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart」第四版發行，加入肺癌分型的分子檢驗新觀念。以上這些指引統整於表一[20]

檢體要求

實驗室依照醫師的醫令與取得的檢體進行檢驗，收到的檢體種類與品質會影響檢驗結果。依據 CAP/IASLC/AMP 的指引，檢測 EGFR 突變的檢體可以是細針抽吸(fine-needle aspiration)、粗針切片(core needle biopsies)或手術切除標本(resection specimens) [21]。腫瘤最小量取決於檢測 EGFR 突變方法的敏感度，每個實驗室都應建立其使用方法之敏感度。任何檢測技術應可偵測含有至少 50%腫瘤細胞的檢體，使用更敏感的方法以偵測含有 10%腫瘤細胞的檢體則更好。此外，檢測方法應能夠偵測到已知會發生在至少 1%肺腺癌中的突變。福馬林固定且石臘包埋、新鮮冷凍或酒精固定的檢體都適合以 PCR 為基礎的 EGFR 突變檢測法，但以鹽酸脫鈣溶液和重金屬固定液處理過之骨轉移檢

EGFR kinase domain	Exon 18	Exon 19	Exon 20	Exon 21		
gefitinib, erlotinib, afatinib		Exon 19 deletions		L858R		
osimertinib			T790M* + SM			
仿單核准適應症外的使用(off-label use) gefitinib, erlotinib, afatinib						
	G719indel	G719X	Exon 19 ins.	A763insFQEA	S768I	L861Q
gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib 無效			Exon 20 insertions	C797S ** +T790M+SM		

▲圖一 EGFR 酪氨酸激酶區域中酪氨酸激酶抑制劑的敏感性突變[20]。已核准的 TKI 劑量為 Gefitinib 每日 250 mg，Erlotinib 每日 150 mg (此二者為第一代 EGFR-TKI)；Afatinib 每日 40 mg (第二代 EGFR-TKI)；Osimertinib 每日 80 mg (第三代 EGFR-TKI)。最常見的 Exon 19 deletion 是 delE746_A750 (發生在 LREA motif，即 leucin-arginine-glutamic acid-alanine 結構中，造成 LREA motif 缺少)。T790M+SM*：有 T790M 突變者對於 osimertinib 有敏感性；一半以上對於 Gefitinib、Erlotinib 或 Afatinib 的繼發性抗藥性是因為 T790M 突變而造成。C797S+T790M+SM**：有 30%是因為 C797S 突變而造成 Osimertinib 的抗藥性。

表一 CAP/IASLC/AMP 有關非小細胞肺癌 EGFR 檢測之指引總結[20]

1.	檢測 EGFR 基因突變的目的是選擇對肺腺癌最有利的 TKI 或其他治療。
2.	所有肺腺癌均必須作此檢測，無論臨床特徵為何(如：有無吸菸)。
3.	檢測時機： A. 診斷時：TNM 第 4 期病人必須作；TNM 第 1 至 3 期病人可考慮作。 B. 復發或惡化時：病人為 TNM 第 1 至 3 期，且先前未作過。
4.	檢體： A. 原發或轉移性病灶。 B. 福馬林固定與石臘包埋、新鮮冷凍或酒精固定的檢體。 C. 避免使用脫鈣溶液。 D. 可使用細胞學檢體。
5.	A. 在完成病理診斷後須於： 24 小時內送交內部分子實驗室，或於 3 個工作天內送交外部分子實驗室檢測。 B. 檢測結果應於收到檢體 10 個工作天內讓客戶知道。
6.	A. 實驗室須有能力在含有 50%以上癌細胞之檢體中檢測出突變。 B. 檢測方法應能偵測所有曾被報告過、在 $\geq 1\%$ 肺腺癌中出現過的 EGFR 突變。 C. 不宜使用免疫化學染色 (IHC)、螢光原位雜交 (FISH)或呈色原位雜交 (CISH)法。

體則不適合檢測 EGFR[20,21,22]。

由於 70%以上的肺癌病人在發現肺癌時已屬晚期，所以經常是以細胞學檢體來診斷的[22]。經支氣管細針抽吸切片(transbronchial needle aspiration)、支氣管刷拭、支氣管沖洗液(bronchial brushings and washings)檢體都可用來做 EGFR 的檢測[23,24,25]。次世代基因定序(NGS)可增加支氣管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage)與胸水檢體 EGFR 突變檢測的敏感度[26]。因此，細胞學陽性之胸水檢體必須常規製作細胞塊(cell block)，以進行分子檢測。

EGFR 基因突變的檢測方法

染色體分析(karyotype)與螢光原位雜交(FISH)不適用於 EGFR 突變檢測，因為 EGFR 突變不是點突變就是不同大小的缺失，染色體分析或螢光原位雜交不夠敏感，偵測不到這樣的突變[20]。此外，也不推

薦使用免疫化學染色(IHC)，因為一般抗體的敏感性與專一性不夠好。由於大部份 EGFR 突變集中在 exons 18~21，傳統上是使用定序法來檢測突變，桑格定序法可檢測已知與未知的突變，然而對於偵測等位基因頻率(allele frequency) $< 20\%$ 之突變，桑格定序法的敏感度本來就不高，因為在相同的反應中會同時偵測到正常與突變的等位基因的關係。假設腫瘤中所有的腫瘤細胞皆有突變，且突變是單一等位(monoallelic，即兩股 DNA 之 allele 均有突變)，則檢體內腫瘤細胞的含量也至少要占所有細胞的 40%，桑格定序法才有可能偵測到[27]。反之，若腫瘤細胞只有一株次植株(subclone)細胞帶有突變等位基因，桑格定序的敏感性會更低。儘管它的敏感性低，桑格定序仍然是目前檢測突變的黃金準則(gold standard)。另一種定序技術焦磷酸定序(pyrosequencing)，有比桑格定序更高的敏感性，能偵測到等位基因頻率 10%

之突變，相當於檢體內腫瘤細胞的含量為 20% [28]。然而它能讀取的長度很短（單次最多只可定序 30 bp，桑格法可定序約 700 bp），且分析資料較困難。

以偵測特定突變的聚合酶連鎖反應 (PCR) 為基礎的檢測方法比桑格定序敏感性更高(能偵測到 1% 的等位基因頻率)，但只能檢測已知的突變。通常這些方法是用來偵測最常見的突變，例如 L858R 和 exon 19 缺失。然而因為 EGFR 的突變散佈在 4 個外顯子(exons)中，並非僅限於 L858R 突變與 exon 19 缺失，故以 PCR 為基礎的方法無法偵測到所有已知與未知的突變。因此就產生了多重 PCR 分析法，以同時偵測多個突變[20]。這些分析法中，有些是利用即時 PCR (real-time PCR) 技術，例如 Cobas EGFR mutation test v2(Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA)，每次可檢測 30 個檢體，共偵測 42 個 EGFR 突變；Therascreen EGFR RGQ PCR Kit (Qiagen, Hilden, Germany)，每次可檢測 7 個檢體，共偵測 29 個 EGFR 突變。以上兩個方法與桑格定序比較，Cobas 有 89% 一致性，Therascreen 有 88% 一致性[29]。對於上述檢測法，美國 FDA 所核准的診斷適應症隨著藥物而不同，Therascreen EGFR RGQ PCR Kit 可用於 gefitinib 和 afatinib 的使用，Cobas EGFR mutation test 可用於 erlotinib 的使用，而 Cobas EGFR mutation test v2 則可用於 osimertinib 的使用[20]。

次世代定序 (next-generation sequencing, NGS) 可檢測單一核苷酸變異 (SNP)、套數(copy number)變異與基因重組，亦可檢測已知與未知的突變，且可同時檢測多個基因的上述變化[30]。因此，在基因分析領域，次世代定序已逐漸取代了其他的技術。次世代定序也最適合用來檢測 EGFR 基因之已知突變與發現新突變，例如，EGFR 的 C797S 突變，此突變發生在有 T790M 突變，然而卻在第三代 EGFR-TKI osimertinib 治療過程中產生抗

藥性的肺癌（具有 T790M 突變之肺癌原本對 osimertinib 是有敏感性的）[31]。次世代定序亦在對第二代 EGFR-TKI afatinib 治療有反應的肺腺癌發現新的 EGFR 激酶區重複(EGFR kinase domain duplication) [32]，並曾在對第一代 EGFR-TKI erlotinib 治療有反應的肺腺癌發現 EGFR-RAD51 和 EGFR-PURB 的基因重組[33]。次世代定序比桑格定序敏感度高，有些次世代定序技術可偵測到 0.1% 的等位基因頻率 [34]。不過，次世代定序仍然是花費時間的技術，需要 10~30 天完成分析結果，依據實驗室檢測基因模組的大小與運算流程不同而有異。而且成本很高。若定序檢測模組、分析時間與成本可以符合臨床需求，將來有可能逐漸取代其他分析基因的技術。

液態切片 (Liquid Biopsy)

液態切片檢測週邊血液中，來自細胞凋亡、壞死細胞或主動分泌胞外體 (exosomes) 至血液中的循環腫瘤細胞 (circulating tumor cells, CTCs) 與游離 DNA (circulating free DNA, cfDNA)，是非侵入性的血液檢驗。與傳統病理切片不同的是，液態切片可同時捕獲多處腫瘤生長的情況[35]。檢測 EGFR 突變也可使用高敏感性的方法分析循環腫瘤細胞或游離 DNA，可彌補病理切片的不足，特別是在腫瘤細胞量不足夠萃取 DNA，或病人不適合接受切片檢查時[35]。與組織切片比較，在檢測 T790M 突變時，游離 DNA 或循環腫瘤細胞沒有偵測到 20~30% 的突變[36]。Cobas® Mutation Test v2 是第一個通過美國 FDA 核准的游離 DNA 檢驗試劑，在 FASTACT-2 臨床試驗中曾被用來偵測血漿中游離 DNA 的 EGFR 活性突變，其敏感度為 75%，特異度為 96% [37]。而在 AURA 臨床試驗 (NCT01802632) 中，Cobas® Mutation Test 與 BEAMing digital PCR 平台，在偵測對 EGFR-TKI 有敏感性的突變(如 L858R、exon 19 缺失)方面，敏

感度(82-87%)與特異度(97%)均佳。但在偵測 T790M (對 EGFR-TKI 有抗藥性)突變方面，敏感度(73%)與特異度(67%)較低 [38]。目前游離 DNA 或循環腫瘤細胞的檢測研究仍在蓬勃進行中，將來若此種非侵入性檢體結合快速發展的檢測方法，再配合腫瘤組織的基因檢測，有希望進入臨床常規檢驗中[20]。

結語

科技日新月異，肺癌已有愈來愈多標靶藥物可用，也發展出許多分子檢驗方法作基因檢測，輔助診斷，是醫師重要的用藥依據。除了標靶治療之外，近年來免疫療法也是癌症治療最熱門的領域，2015 年發現，PD-1 抑制劑 Nivolumab 與 Pembrolizumab 等免疫抗體藥物，除了用來治療黑色素瘤外，也可用於肺癌之治療。現在已走向精準醫學的時代，根據個人生物特徵，選擇最有效、最安全的藥品治療。如何在有限的腫瘤細胞百分比，與低等位基因頻率(allele frequency)的檢體中檢測到 EGFR 突變，與檢體 DNA 的品質、分子檢驗方法、人員操作等密切相關。醫檢師與醫師若始終抱持不能放棄的態度，還是有機會得到漂亮的報告讓病人獲得適當的治療。我們需要持續關注精準醫學領域的發展，以因應臨床多樣化的檢驗需求。

參考文獻

1. Pao W. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010. 10(11):760–774.
2. Hansen HH, *et al*. Combination chemotherapy of advanced lung cancer: a randomized trial. *Cancer*. 1976. 38:2201–2207.
3. Parsons DW, *et al*. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008. 321:1807–1812.
4. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes — the Achilles heel of cancer. *Science*. 2002. 297:63–64.
5. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al*. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004. 350:2129–2139.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, *et al*. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010. 362:2380–2388.
7. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009. 361:947–957.
8. Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, *et al*. New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011. 17:5530–5537.
9. 彭姿蓉、李銘嘉、吳大圩。EGFR-TKIs 用於晚期非小細胞癌。藥學雜誌。第 123 冊第三十一卷第二期，2015。32 – 37。
10. Ohashi K. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant disease. *J Clin Oncol*. 2013. 31(8):1070–1080.
11. Lynch TJ, *et al*. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med*. 2004. 350:2129–2139.
12. Soh J, *et al*. Oncogene mutations, copy number gains and mutant allele specific imbalance (MASI) frequently occur together in tumor cells. *PLoS ONE*. 2009. 4:e7464.
13. Mulloy R, *et al*. Epidermal growth factor receptor mutants from human lung cancers exhibit enhanced catalytic

- activity and increased sensitivity to gefitinib. *Cancer Res.* 2007. 67:2325–2330.
14. Yun CH, *et al.* Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell.* 2007. 11:217–227.
15. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, *et al.* The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008. 105:2070–2075.
16. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, *et al.* Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2005. 97:339–346.
17. Bell DW, Lynch TJ, Hasserlat SM, *et al.* Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: Molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol.* 2005. 23:8081–8092.
18. Van Der Steen N. New developments in the management of non-small-cell lung cancer, focus on rociletinib: what went wrong? *Onco Targets Ther.* 2016. 9:6065–6074.
19. Moran T. Timing of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with lung cancer with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2012. 30(27):3330–3336.
20. Sheikine Y. EGFR Testing in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, A Mini-Review. *Clin Lung Cancer.* 2016. 17(6):483–492.
21. Lindeman NI. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2013. 137(6):828–860.
22. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, *et al.* Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013. 137:668–684.
23. Casadio C, Guarize J, Donghi S, *et al.* Molecular testing for targeted therapy in advanced non-small-cell lung cancer: suitability of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. *Am J Clin Pathol.* 2015. 144:629–634.
24. Folch E, Yamaguchi N, VanderLaan PA, *et al.* Adequacy of lymph node transbronchial needle aspirates using convex probe endobronchial ultrasound for multiple tumor genotyping techniques in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013. 8:1438–1444.
25. Kawahara A, Fukumitsu C, Taira T, *et al.* Epidermal growth factor receptor mutation status in cell-free DNA supernatant of bronchial washings and brushings. *Cancer Cytopathol.* 2015. 123:620–628.
26. Buttitta F, Felicioni L, Del Grammastrom M, *et al.* Effective assessment of EGFR mutation status in bronchoalveolar lavage and pleural fluids by next-generation sequencing. *Clin Cancer Res.* 2012. 19:691–698.
27. Werth A, Penzel R, *et al.* Optimized algorithm for Sanger sequencing-based EGFR mutation analysis in NSCLC biopsied. *Virchows Arch.* 2012. 460:407–414.
28. Dufort S, Richard MJ, Lantuejoul S, de Fraipont F, *et al.* Pyrosequencing, a method approved to detect the two major EGFR mutations for anti EGFR therapy in NSCLC. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011. 30:57.

29. Wong AT, To RM, Wong CL, Chan WK, Ma ES, *et al.* Evaluation of 2 real-time PCR assays for in vitro diagnostic use in the rapid and multiplex detection of EGFR gene mutations in NSCLC. *Diagn Mol Pathol.* 2013. 22:138–143.
30. Luthra R, Chen H, Roy-Chowdhuri S, Singh RR, *et al.* Next-generation sequencing in clinical molecular diagnostics of cancer: advantages and challenges. *Cancers (Basel).* 2015. 7:2023–2036.
31. Thress KS, Paweletz CP, Felip E, *et al.* Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small-cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med.* 2015. 21:560–562.
32. Gallant JN, Sheehan JH, Shaver TM, *et al.* EGFR kinase domain duplication (EGFR-KDD) is a novel oncogenic driver in lung cancer that is clinically responsive to afatinib. *Cancer Discov.* 2015. 5:1155–1163.
33. Konduri K, Gallant JN, Chae YK, *et al.* EGFR fusions as novel therapeutic targets in lung cancer. *Cancer Discov.* 2016. 6:601–611.
34. Lanman RB, Mortimer SA, Zill OA, *et al.* Analytical and clinical validation of a digital sequencing panel for quantitative, highly accurate evaluation of cell-free circulating tumor DNA. *PLoS One.* 2015. 10:e0140712.
35. Lin CC. Emerging platforms using liquid biopsy to detect EGFR mutations in lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015. 15(11):1427–1440.
36. Sundaresan TK, Sequist LV, Heymach JV, *et al.* Detection of T790M, the acquired resistance EGFR mutation, by tumor biopsy versus noninvasive bloodbased analyses. *Clin Cancer Res.* 2016. 22:1103–1110.
37. Mok T. Detection and Dynamic Changes of EGFR Mutations from Circulating Tumor DNA as a Predictor of Survival Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-line Intercalated Erlotinib and Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015. 15;21(14):3196–3203.
38. Thress KS. EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. *Lung Cancer.* 2015. 90(3):509–515.
39. Pao W, Ladanyi M, *et al.* Epidermal growth factor receptor mutation testing in lung cancer: searching for the ideal method. *Clin Cancer Res.* 2007. 1;13(17):4954–4955.

久坐工作型態對新陳代謝症候群 (MS) 五項指標 (WC; BP; FPG; TG;

HDL-C) 之影響探討-以大台北地區計程車司機為例

陳銘樹^{1,2,5}、陳依房¹、魏雅慧¹、劉宣吟¹、東郁庭¹、吳彥雯^{3,4}、尤則雅⁵、湯惠斐^{2,6*}

¹ 亞東技術學院 醫務管理系、² 新北市醫檢師公會 理監事會

³ 亞東紀念醫院 心臟血管中心 心臟內科、⁴ 國立陽明大學 醫學系

⁵ 亞東紀念醫院 健康管理中心、⁶ 亞東紀念醫院 臨床病理科

摘要

本研究以年度健檢資料庫，比較計程車駕駛員與不同職業別的受檢者對於新陳代謝症候群 (MS) 及其構成要件的五大檢測指標 (含 WC; BP; FPG; TG; HDL-C) 之差異，主要探討久坐工作型態的計程車司機是否為罹患 MS 的高危險群。

研究對象為台灣北部的計程車司機，排除女性司機後共計有 492 位男性駕駛員 (55.74 ± 8.19)，使用民國 2015 年財團法人演譯基金會美兆健康資源中心資料庫之會員年度健檢資料庫對照亞東醫院計程司機年度體檢資料，並挑選不同類型的職業別共計 8,117 名受檢者進行比較與統計分析。

研究結果顯示「計程車司機」罹患 MS 的比例顯著高於「各類職業別」健檢受檢者 (P=0.036)，及與其社經地位較接近的「一般勞工」(P=0.002)，兩者都達到統計上的顯著差異。本研究有以下 3 點重要的發現：1. MS 的罹病率會隨者年齡增加而增加，而計程車司機在 55 歲-65 歲有明顯的上升趨勢，且顯著高於其他職類。2. 不管任何年齡層，「計程車司機」與健檢資料庫中「各類職業別」受檢者相比較，MS 罹患率均顯著較高，含 WC、BP、TG、HDL-C 四項的平均值都顯著高於「各類職業別」的受檢者 (P<0.001)。3. 但研究發現健檢資料庫中，各類職業別的受檢者，空腹血糖值 (FPG) 大多顯著高於「計程車司機」。

本研究證實了久坐型態的計程車駕駛員是罹患 MS 的高危險族群，不管任何年齡層，除了 FPG，其他四項指標都顯著高於其他職類，FPG 的結果令我們感到意外，這點值得後續研究進一步探討。

關鍵詞：新陳代謝症候群 (MS)；空腹血糖值 (FPG)；三酸甘油酯 (TG)；
高密度脂蛋白 (HDL-C)；腰圍 (WC)；血壓 (BP)

研究動機

近年來由於經濟日新月異的發展、社會多元化與醫療科技的進步，使人們的生活型態和疾病型態產生重大改變。人們的

生活型態、環境、飲食、行為與過去比較有明顯的西化。飲食西化之下，速食餐廳的流行，人們外食的情況越來越普遍，高油脂、高熱量、高糖份的飲食型態與缺乏

通訊作者：湯惠斐

聯絡電話：02-89667000 # 1153

Email: beautytang@mail.femh.org.tw

聯絡地址：220 新北市板橋區南雅南路二段 21 號

民國 107 年 3 月受理；民國 107 年 7 月 31 日受理刊登

適當的身體活動，導致肥胖產生。然而研究顯示久坐行為、身體活動減少與代謝症候群的風險呈正向關係 (Wijndaele et al., 2009)。

依據我國「2013~2014 年國民營養健康狀況變遷調查」，19 歲以上成人過重及肥胖盛行率為 43%，其中男性比率為 48.9%、女性比率為 38.3%。台灣的肥胖率是亞洲之冠，由此可知肥胖在台灣已經是一件很嚴重的問題。肥胖不是病，但是體重過重及肥胖會導致許多慢性病，包括代謝性疾病、高血脂、高血糖的發生 (顏郁晉等，2007)。因此肥胖是不可忽視的問題。

代謝症候群 (metabolic syndrome; MS) 是疾病臨床前期的一個徵兆，指同時有多個與糖尿病及心血管疾病相關之危險因子聚集的現象，包括腹部肥胖、高血糖、高血壓及血脂異常。代謝症候群雖然不是一種疾病，但卻是代表健康出現問題的一大警訊。從 105 年台灣地區十大死亡排行來看，代謝症候群所引起的疾病就占了四項：心臟疾病 (12.07%)、腦血管疾病 (6.87%)、糖尿病 (5.78%)、高血壓疾病 (3.41%)。(內政部統計處，2017)。

根據 105 年 10 月交通部統計處公布 104 年計程車營運狀況調查，全國計程車數量計 8 萬 6,979 輛，其中臺北市計程車登記數量計 2 萬 8,857 輛最多，新北市計程車登記數量計 2 萬 5,555 輛為次多，兩者合計占 59.1%。另依據交通部 105 年「民眾日常使用運具狀況調查」結果顯示，臺灣地區民眾外出時，2.2% 旅次使用運具為計程車，若以四大地區來看，北部地區使用運具為計程車高居 3.6%，為其他地區之冠 (交通部統計處，2016)。由此可知北部地區民眾在日常生活中對計程車的需求比其他地區高。

根據中央通訊社報導顯示，台中市一名計程車司機每天長時間久坐開車、生活日夜顛倒，常以超商食物果腹，由於這名司機因白天競爭太激烈，只好從下午 4、5

時工作至凌晨 6 時，平均每天工作 13 到 14 個小時，並經常以便利商店的食物及不健康的食物果腹，長期不良的生活方式導致嚴重的內分泌失調，在一年半內體重急速增加 20 公斤 (中央社，2017)。

依據交通部統計處 104 年計程車營運狀況調查結果，專職計程車駕駛人平均每月淨收入計 2 萬 7,130 元。但已這樣的薪水在大台北地區生活，是不足應付的，計程車司機為了賺取更多收入，增加行車時間，同時增加久坐時間導致影響身體的健康，也造成罹患新陳代謝症候群機率增加。根據交通部統計處 104 年計程車營運狀況調查報告結果顯示計程車司機平均年齡超過 50 歲，平均每天營業時數 (扣除中途休息、吃飯時間) 為 9.7 小時 (交通部統計處，2016)。

計程車司機因長期不良的生活習慣還有工作環境，常常導致自己健康狀況越來越差，再加上長期久坐不運動，腰圍超過正常指標，也會因工作的特殊性，比一般民眾更容易罹患高血壓、糖尿病、心血管疾病等慢性病。

文獻探討 代謝症候群

從醫療的角度來看，代謝症候群的概念被提出來，是基於預防醫學及健康促進的立場，目的在提前警告病人健康狀況出現警訊，應儘早預防疾病發生。當忽略這些警訊時，就有可能發生胰島素阻抗、葡萄糖耐受性不良、高血脂症、高血壓、肥胖、血液凝固異常、高尿酸血症等。之後更容易發生嚴重的併發症，如糖尿病、腦中風、血管硬化、心肌梗塞、癌症、肝纖維化或肝硬化等。(蔡兆勳、陳慶餘，2006)，故代謝症候群並不是一個特定的疾病，而是一種疾病前期的狀態，在單一症狀出現異常時，就要檢查有無其他危險因子存在，不僅針對已發生疾病進行積極治療，更要預防其他疾病的發生，以免成為新陳代謝高危險族群。

國民健康署定義代謝症候群判定標準，以下五項組成因子，符合三項（含）以上即可判定為代謝症候群（衛生福利部國民健康署，2015）：

1. 腹部肥胖：男性的腰圍 $\geq 90\text{cm}$ （35吋）、女性腰圍 $\geq 80\text{cm}$ （31吋）。
2. 高血壓：收縮壓 $\geq 130\text{mmHg}$ 或舒張壓 $\geq 85\text{mmHg}$ 。
3. 高血糖：空腹血糖值 $\geq 100\text{mg/dL}$ 。
4. 高密度脂蛋白膽固醇：男性 $<40\text{mg/dL}$ 、女性 $<50\text{mg/dL}$ 。
5. 三酸甘油酯： $\geq 150\text{mg/dL}$ 。

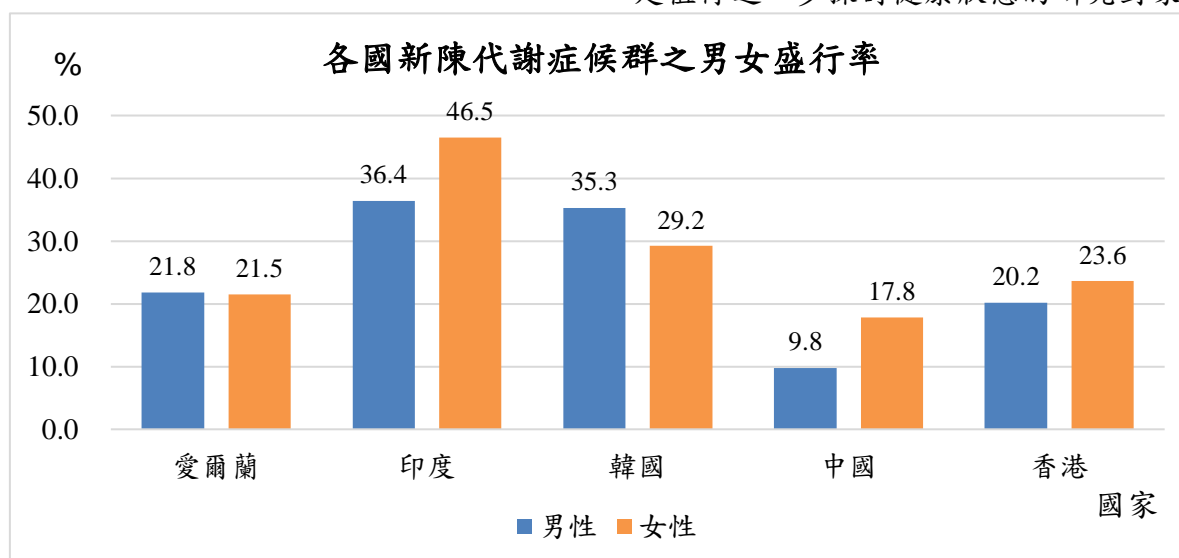
依據國民健康署代謝症候群防治工

作手冊指出，若以 NCEP ATP III 為代謝症候群判定標準，以下圖為各國男女代謝症候群盛行率（圖 1）：

而根據國民健康署 2007 年台灣地區高血壓、高血糖、高血脂之追蹤調查研究顯示：國人代謝症候群盛行率：20 歲以上為 19.7%（男 20.3%，女 19.3%），且隨年齡上升而有增加的趨勢。以下為性別與各年齡層代謝症候群盛行率比較（表 1）。

研究方法

綜觀以上有關計程車司機與新陳代謝症候群的相關文獻，計程車駕駛員確實是值得進一步探討健康狀態的研究對象，



▲圖 1：各國新陳代謝症候群之男女盛行率

表 1：性別與各年齡層代謝症候群盛行率

性別	年齡(歲)	代謝症候群盛行率	
		過高人數 (人)	過高比率 (%)
男性	19-30	10	8.2
	31-44	34	22.7
	45-64	99	32.3
	65↑	129	44.5
	*全部人數	272	25.7
女性	19-30	2	2.2
	31-44	16	7.7
	45-64	95	30.7
	65↑	158	57.3
	*全部人數	271	20.4

然而過去相關研究並未提供較完善的比較-不同職業別與計程車駕駛員的健康狀態，故本研究希望能透過年度的健康檢查報告，比較不同職業別工作者相較於計程車司機對於新陳代謝症候群罹病風險與嚴重程度。有鑑於計程車駕駛員需負擔乘客生命安全與行駛中其他用路者之安全，且新陳代謝症候群的發生與駕駛員的生活習性息息相關。

研究計畫主要目的在於探討久坐為主要工作型態的計程車駕駛員與不同職業別工作者之健康狀態差異，為減少部分人口學變項與社經地位的干擾，本研究控制性別與年齡區間後主要探討居住在大台北地區（包含台北市與新北市）的受檢者。本研究以計程車司機為實驗組，對照組為相同居住地區，相同年齡層與性別的其他職業工作者對於新陳代謝症候群的罹病風險與嚴重程度。

本研究內容採用亞東醫院民國 104 年居住在大台北地區計程車司機在亞東醫院進行計程車司機專案健檢資料（實驗組）及民國 104 年財團法人演譯基金會美兆健康資源中心資料庫之會員健檢資料（對照組），串連兩資料庫之資料進行分析為本研究對象。

研究工具

本研究共分成兩部份，第一部分是透過取得的研究所需的健康資料庫進行受檢者的基本資料、職業別、各項血液檢查報告（包含代謝症候群判定標準的五項組成因子）以分析罹患新陳代謝症候群風險與嚴重程度。第二部份為分析以計程車司機為主的實驗組與美兆健檢資料庫的其他高風險職業別的工作者，對於罹患新陳代謝症後群與其五大危險因子的檢查指標差異比較，進而找出以中、高齡駕駛員為職業的健康促進方案與改善健康狀態的建議。

因本研究實驗組與對照組的主要分析數據，其中量測血壓（BP）與腰圍（WC）的儀器設備，均有通過量測追溯的外部驗證，並有定期校正，抽血資料雖來自兩個不同的臨床實驗室，兩個實驗室均已通過 ISO-15189 的臨床檢驗國際品質認證，分別說明兩個實驗室所使用的生化檢驗儀器設備與分析方法，實驗室計程車司機的生化檢驗（FPG；TG；HDL-C）採用日本 Hitachi-7600 自動生化檢測儀器，對照組的健檢生化檢驗（FPG；TG；HDL-C）在 2005 年前一樣採用 Hitachi-7600 同款儀器；自 2006 年後更換為日本 Toshiba-C8000 的自動生化檢測儀器，檢驗數據的生物參考區間數值與檢驗報告單位均已調整為相同，實驗組與對照組三項生化檢驗的方法學與原理相同。

研究限制

本研究有以下三點研究限制，分述如下：

1. 本研究所使用的計程車之資料庫，男性 492 位（93.7%），女性 33 位（6.3%），因女性人數過少，故本研究未探討女性。
2. 因本研究計程車資料庫缺乏教育程度變項，依交通部統計處 2016 年顯示計程車教育程度大學以下所佔的比例超過八成（表 2），為使研究的兩母體的人口學相近，將美兆健檢資料庫的教育程度排除大學以上。
3. 我們參考過去相關研究發現，皆有提到婚姻狀況、經濟狀況、生活習慣（喝酒、抽菸、吃檳榔）等，但本研究統計分析部分並未放入這些變項，其原因為受限於本研究所使用之資料庫為次級資料庫，因此，此資料庫並無上述所提到的相關變項。

表 2：專職計程車駕駛人基本資料

單位：%

項目別	102 年底	104 年底	項目別	102 年底	104 年底
按性別分	100.0	100.0	按教育程度分	100.0	100.0
男	96.7	97.1	國小及以下	17.4	9.8
女	3.3	2.9	國（初）中	28.5	31.1
按年齡分	100.0	100.0	高中（職）	43.8	46.2
20~未滿 30 歲	0.7	1.2	專科	7.6	9.9
30~未滿 40 歲	4.6	6.1	大學及以上	2.8	3.0
40~未滿 50 歲	21.5	23.7			
50~未滿 60 歲	45.7	42.4			
60~未滿 65 歲	19.8	20.5			
65 歲及以上	7.6	6.0			
平均年齡(歲)	54.3	52.7			

研究對象

本研究屬橫斷性研究，串連兩個資料庫以研究樣本之年齡、性別、職業別及血液生化值與生理指標等資料，分析樣本共有 18,528 人（男性 10,331 人、女性 8,197 人）。

本次的計程車樣本來自新北市交通局與衛生局每年提供給計程車司機的年度健檢資料，其他職業別受檢者資料為財團法人演譯基金會美兆健康資源中心資料庫之會員健檢資料，職業別分為軍、家管、其他、學生（高中職、國中小）、學生（專科大學以上）、專門職（律師、老師、會計師、醫師、護士）、技術職（工程師、建築師、程式師）、管理職（中高階主管政府及民營單位課長以上主管）、銷售職（業務、店員）、服務職（餐飲、觀光、旅遊、美容美髮、運輸司機）、事務職（政府及民營單位文書、會計、秘書、一般事務行政事務）、勞務（勞力工作者）、自營（農林漁牧）、自營（10 人以下工商企業）、自營（10 人以上工商企業）、藝術工作者、兼職（無專職工作）、退休、待業中等職類。

本研究篩選條件如下：

1. 初步分析計程車司機的健檢資料，男性有 492 位（93.7%）、女性有 33 位（6.3%），由此可知計程車司機以男性居多，故排除女性。兩資料庫（計程

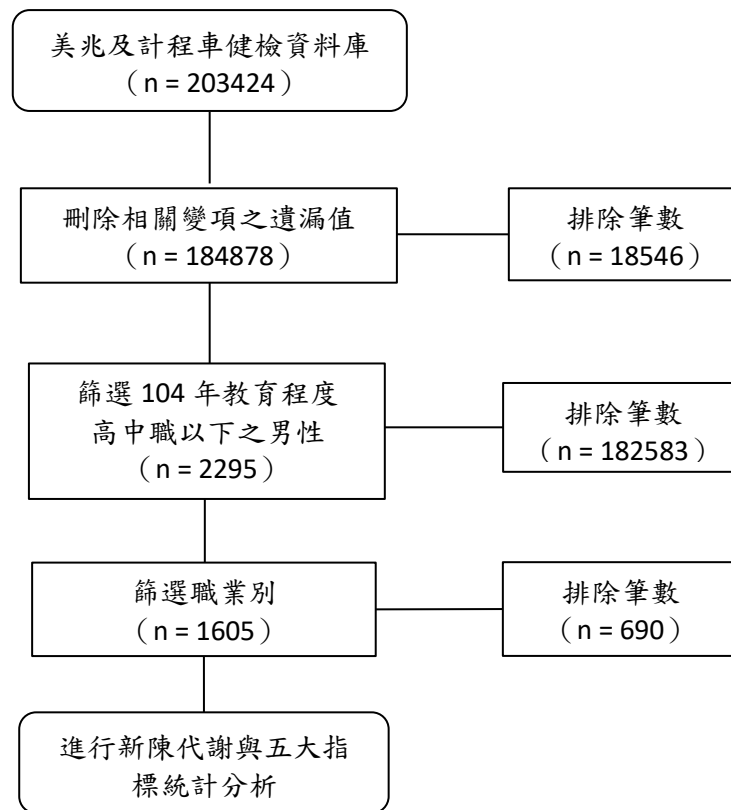
車與美兆健檢資料庫）皆排除女性，共 8197 位。

2. 排除教育程度為專科、大學和研究所，共 11,167 位。
3. 初步分析美兆健檢資料庫，部分職業人數過少、故排除探討。最後選取的職業別為：15(管理職)、19(勞力工作者)、20(農林漁牧)、21(自營業)、22(自營業)、25(退休人員)。篩選研究對象流程如（圖 2）所示。

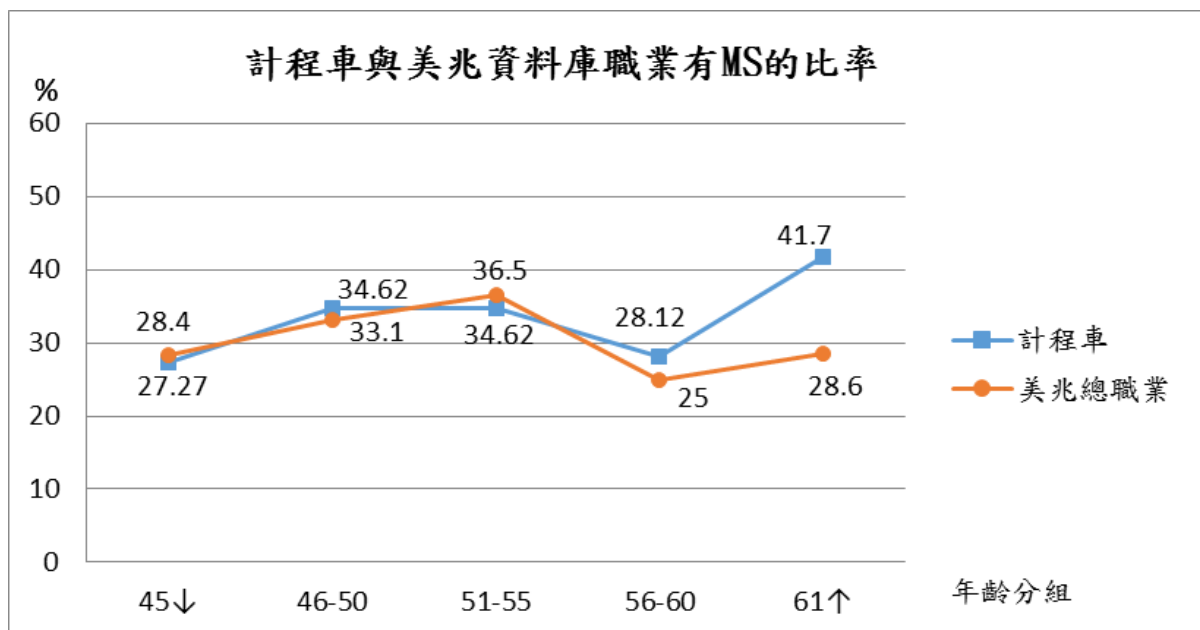
研究對象

根據資料分析的結果與發現，本研究提出幾點重要的結論與建議，分別敘述如下，研究結果顯示，從（圖 3）中可看出，計程車職業別受檢者與美兆健檢資料庫各職業別的受檢者，在不同年齡層中，罹患 MS 的比率有明顯的差異，尤其是年齡層在 56-60 歲、61 歲以上的族群，計程車司機罹患 MS 的比率上升的趨勢顯著高於其他職類別，這可能是因為計程車司機是久坐為主的工作型態，年紀越大表示可能工作年資也較久，因此更容易罹患 MS，因此計程車高年齡層比起一般民眾更容易罹患 MS。

我們進一步將各計程車司機與美兆健檢資料庫中的各種職業別受檢者，針對有無罹患代謝症候群（MS）的比率進行卡分檢定，並進一步針對 MS 的五項危險因子指標，包含：腰圍（WC）、血壓 BP



▲圖 2：研究流程圖



▲圖 3：計程車與美兆健檢資料庫職業有 MS 的比率

註：原年齡分組 66 ↑ 計程車司機的人數為 26 人，未達統計所需基本樣本數，故將年齡分組 61-65 與 66 ↑ 合併，以達統計所需基本樣本數。

(收縮壓 SBP、舒張壓 DBP)、血糖 FPG、三酸甘油脂 TG、高密度脂蛋白 HDL 共五

項，將其 (平均值 ± 標準差) 進行獨立樣本 T 檢定，如下 (表 3) 所示。

表 3：探討不分年齡層計程車與美兆健檢總職業之描述性統計結果

項目	計程車	N1 (%)	美兆各類職業	N2 (%)	T / X ²	P
新代症候群 MS		492(100)		1113(100)	2.107	0.036*
Y 有(%)	34.35%	169	29.11%	324		
N 無(%)	65.65%	323	70.89%	789		
WC 腰圍	87.96 ± 9.101	490	85 ± 8.342	1113	4.637	<0.001***
BP 血壓						
DBP 舒張壓	83.67 ± 10.424	491	78.03 ± 10.456	1113	9.974	<0.001***
SBP 收縮壓	135.07 ± 15.733	491	123.13 ± 17.076	1113	13.218	<0.001***
FPG 血糖	101.12 ± 32.821	491	109.75 ± 24.029	1113	-5.241	<0.001***
TG 三酸甘油酯	150.16 ± 86.915	491	143.41 ± 112.419	1113	1.185	0.192
高密度脂蛋白	48.79 ± 11.833	491	52.38 ± 12.666	1113	-5.458	<0.001***

註：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

從研究結果來看，不分年齡層的計程車司機總共有 492 人，美兆健檢資料庫中，各類職業別受檢者總人數為 1113 人，計程車司機與各類職業別受檢者在不分年齡層的情況下比較，顯示罹患 MS 的計程車人數為 169 人 (34.35%)，各類職業別受檢者為 324 人 (29.11%)，達統計上的顯著差異 ($P = 0.036 < 0.05$)，其中五項危險因子中，除了 TG 沒有達到統計顯著外，其餘四項指標，包含 WC、BP、FPG、HDL，均達到統計上的顯著差異，且 P 值為 < 0.001 。

本次研究結果顯示「計程車司機」罹患新陳代謝症候群 MS 的比例顯著高於「各類職業別」健檢受檢者 ($P=0.036$)，及與其社經地位較接近的「一般勞工」($P=0.002$)，兩者都達到統計上的顯著差異。本研究有以下 3 點重要的發現：

1. MS 的罹病率會隨者年齡增加而增加，而計程車司機在 55 歲-65 歲有明顯的上升趨勢，且顯著高於其他職類受檢者。
2. 不管任何年齡層，「計程車司機」與美兆健檢資料庫中「各類職業別」受檢者相比較，MS 罹患率均顯著較高，

含 WC、BP、TG、HDL 四項的平均值都顯著高於「各類職業別」的受檢者，其中 WC、BP、HDL 三項達到統計上十分顯著的差異 ($P < 0.001$)，綜觀上述這些數值，可以了解計程車各項數值都比美兆健檢資料庫中各職業高，因此我們推論計程車是罹患 MS 的高風險群，

3. 研究分析結果發現，美兆健檢資料庫中，各類職業別的受檢者，其空腹血糖值 (FPG) 大多顯著高於「計程車司機」。

討論與建議

綜觀上述研究結果的統計分析資料，本研究針對上述三點結論進行初步的研究討論如下：

1. 計程車罹患 MS 的比例，在統計上顯著高於美兆健檢資料庫中的各類職業別受檢者，我們推估可能與其久坐的工作型態與生活習慣有關。
2. 在不分年齡層的狀況下，計程車司機在 MS 的五大危險指標中，有四項指標都高於美兆健檢資料庫中各類職業別受檢者，且達統計上十分顯著的差異，包含另一項沒有達到統計顯著的指標，也呈現相對較差的趨勢，我

們推估可能是計程車的飲食習慣、不良生活習慣（熬夜），導致他們成為 MS 高危險群。

3. 美兆健檢資料庫中，各類職業受檢者在飯前血糖（FPG）數值的平均值顯高於計程車司機，這表示計程車司機罹患第二型糖尿病的風險，可能低於其他職業別的民眾，這點十分有趣，值得後續研究者進一步探討。

本研究證實了久坐型態的計程車駕駛員是罹患 MS 的高危險族群，不管任何年齡層，除了 FPG，其他四項指標都顯著高於其他職類，計程車司機因工作繁忙、生活緊湊，三餐多以外食為主，導致腰圍較粗，血壓與 TG 較高，成為新陳代謝症候群的高危險群，因此我們提出了以下建議：

1. 政府相關部門（包含國健署與交通部）應編列預算，增加計程車司機年度健檢項目並追蹤管制 MS 高危險族群。
2. 可透過執行專案檢查的醫療院所介入計程車高危險族群進行分級管理與後續追蹤（如四癌篩檢的陽性追蹤機制）。
3. 提供各計程車駕駛員更多元的量測血壓場所（如車行）、穿戴式設備或開發相關的 APP，協助計程車司機更容易做好自我的健康管理。

感謝

本次研究感謝亞東技術學院與亞東紀念醫院產學研究計畫預算 (No: RD105-1-12-505)，並感謝亞東醫院提供相關資料與 IRB 行政配合，俾使本研究順利完成。

參考文獻

1. Shin, S. Y., Lee, C. G., Song, H. S., Kim, S. H., Lee, H. S., Jung, M. S., & Yoo, S. K. (2013). Cardiovascular disease risk of bus drivers in a city of Korea. *Annals of occupational and environmental medicine*, 25(1), 34.
2. Bankoski, A., Harris, T. B., McClain, J. J., Brychta, R. J., Caserotti, P., Chen, K. Y., ... & Koster, A. (2011). Sedentary activity associated with metabolic syndrome independent of physical activity. *Diabetes care*, 34(2), 497-503.
3. Ford, E. S., & Giles, W. H. (2003). A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes care*, 26(3), 575-581.
4. Chu, N. S. (2001). Effects of betel chewing on the central and autonomic nervous systems. *Journal of biomedical science*, 8(3), 229-236.
5. Wijndaele, K., Duvigneaud, N., Matton, L., Duquet, W., Delecluse, C., Thomis, M., et al. (2009). Sedentary behaviour, physical activity and a continuous metabolic syndrome risk score in adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 63, pp. 421-429.
6. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, et al: Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:1279-86.
7. Demiral Y, Soysal A, Can Bilgin A, et al: The association of job strain with coronary heart disease and metabolic syndrome in municipal workers in Turkey. *J Occup Health* 2006; 48:332-8.
8. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al: The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163:427-36.
9. Carnethon, M. R., Loria, C. M., Hill, J. O., Sidney, S. S., Savage, P. J., & Liu, K. (2004). Risk factors for the metabolic syndrome: The coronary artery risk development in Young Adults (CARDIA) Study, 1985-2001. *Diabetes Care*, 27(11), 2707-2715.

10. Park, H. S., Oh, S. W., Cho, S. I., Choi, W. H., & Kim, Y. S. (2004). The metabolic syndrome and associated lifestyle factors among South Korean adults. *International Journal of Epidemiology*, 33(2), 328-336.
11. Rosell, M. S., Hellenius, M. B., de Faire, U. H., & Johansson, G. K. (2003). Associations between diet and the metabolic syndrome vary with the validity of dietary intake data. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78(1), 84-90.
12. Wirfalt, E., Hedblad, B., Gullberg, B., Mattiesson, I., Andren, C., Rosander, U., Janzon, L., & Berglund, G. (2001). Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: A cross-sectional study within the Malmo Diet and Cancer cohort. *American Journal of Epidemiology*, 154(12), 1150-1159.
13. Torjesen, P. A., Birkeland, K. I., Anderssen, S.A., Hjermann, I., Holme, I., & Urdal, P. (1997). Lifestyle change may reverse development of the insulin resistance syndrome: The Oslo diet and exercise study: a randomized trial. *Diabetes Care*, 20(1), 26-31.
14. Williams, D. E., Prevost, A.T., Whiclow, M. J., Cox, B. D., Day, N. E., & Wareham, N. J. (2000). A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition*, 83(3), 257-266.
15. Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohou, C., Skoumas, J., Tousoulis, D., Toutouza, M., Toutouzas, P., & Stefanadis, C. (2004). Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *American Heart Journal*, 147(1), 106-112.
16. Parker, L., Lamont, D. W., Unwint, N., Pearce, M.S., Bennett, S. M., Dickinson, H. O., White, M., Mathers, J. C., Alberti, K. G., & Craft, A. W. (2003). A lifecourse study of risk for hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and obesity (the central metabolic syndrome) at age 49-51 years. *Diabetic Medicine*, 20(5), 406-415.
17. Lakka, T. A., Laaksonen, D. E., Lakka, H.M., Mannikko, N., Niskanen, L. K., Rauramaa, R., & Salonen, J. T. (2003). Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(8), 1279-1286.
18. Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.
19. 交通部統計處 (2016)。104 年計程車營運狀況調查(AG050004)【原始數據】。取自中央研究院人文社會科學研究中心調查研究專題中心學術調查研究資料庫。
20. 交通部統計處 (2016)。「民眾日常使用運具狀況調查」；「民眾日常使用運具狀況調查運具次數市占率交叉統計表」，摘要分析 105 年 4 月，<http://www.motc.gov.tw/ch/home.jsp?id=54&parentpath=0,6>
21. 行政院衛生福利部國民健康署 (2007)。2007 年台灣地區高血壓、高血糖、高血脂之追蹤調查研究。
22. 衛生福利部國民健康署 (無日期)。2005-2008 國人過重及肥胖狀況。台灣營養健康狀況變遷調查。
23. 葉志嶸、張新儀、潘文涵 (2009)。台灣近十二年之肥胖與代謝症候群之變遷趨勢：由 NAHSIT 1993-1996 到 2005-2008。台灣國民營養健康調查，141-154。
24. 潘文涵、杜素豪、張新儀、葉志嶸、林以勤(2008)。民國 93-97 年度國民營

- 養健康狀況變遷調查（研究計劃編號 DOH94-FS-6-4），行政院衛生署。
25. 趙堡堃（2010）。代謝症候群盛行率與影響因子初探—以台中市某區域醫院健檢者為例。中臺科技大學醫護管理研究所，台中市。
26. 徐佑禎（2015）。台灣地區成年人社經地位、外食頻率、代謝症候群之相關研究。國立臺灣師範大學健康促進與衛生教育學系，台北市。
27. 鄭郁蓁（2015）。代謝症候群民眾飲食行為及其相關因素探討—以桃園市某行政區為例。國立臺灣師範大學健康促進與衛生教育研究所，台北市。
28. 黃千芳（2010）。代謝症候群患者身體活動與生活品質之研究。國立中正大學運動與休閒教育所碩士論文，嘉義。
29. 李諭昇（2007）。代謝症候群高危險行業之探討研究。行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所，3，1-61。
30. 楊士賢（2004）。台灣地區尉校級軍官代謝症候群特徵之研究。國防大學國防醫學院公共衛生學研究所，台北市。
31. 江佛恩（2012）。隱藏性肥胖與代謝症候群之探討，中臺科技大學健康產業管理研究所，台中市。
32. 蔡崇煌、黃素雲、林高德（2006）。代謝症候群與其相關因子之研究-健檢資料分析。台灣家庭醫學雜誌，16(2)，112-122。
33. 吳香錡、李世強、趙泰宏、吳文智、葉慶輝、葉淑娟（2009）。台灣南部健檢成人代謝症候群之盛行率與危險因子探討。中華職業醫學雜誌，16(2)，127-139。
34. 李諭昇、紀櫻珍、張偉斌、吳振龍（2010）。臺灣地區職業與代謝症候群之相關研究。北市醫學雜誌，7(3)，243-254。
35. 郭昶甫、余光輝、陳右明、黃兆山、李虹儀、沈昱名、史麗珠（2010）。代謝症候群盛行率的性別差異。台灣醫學，14(4)，384-392。
36. 林冠品、孫嘉成、樓美玲、潘智仁（2007）。健檢族群生活型態與新陳代謝症候群相關性之探討，弘光學報：1-10，DOI：10.6615/har.200711.51.01。
37. 郭淑珍、丁志音（2008）。嚼檳榔計程車司機的健康生活型態：社會脈絡觀點的初探，台灣衛誌，27(1)，67-80。
38. 吳宗穎、王冠今、紀景琪（2009）。職業駕駛人之健康狀況分析，中華醫學雜誌，3(16)，169-176。
39. 衛生福利部統計處(2017)。民國 105 年國人主要死因統計資料。2018 年，1 月 2 日取自 <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-3352-113.html>

從血癌病患中偵測出一罕見 HLA-B*15:58 基因型

張嘉玲、林俊瑛

國立臺灣大學醫學院附設醫院檢驗醫學部

摘要

我們在一位血癌病患進行骨髓移植前配對 HLA 定序分型檢驗時，偵測到一罕見 HLA 基因型 (rare allele)，HLA-B*15:58。HLA-B*15:58 首度於 1999 年被發表並命名，來源是一位中國北方的男性。與 HLA-B*15:58 最相近的基因型為 HLA-B*15:30，兩者僅在外顯子 3(exon3)有一個核苷酸不同，其餘外顯子 1-7 的序列都相同。B*15:58 是 B*15:30 的第 419 個核苷酸由 A 變為 T，造成第 116 個胺基酸由酪胺酸(tyrosine)變為苯丙胺酸(phenylalanine)。我們在病患的一位兄弟姊妹中也偵測到 HLA-B*15:58，由病患及其兄弟姊妹的 HLA 型別，我們可以推斷出和 HLA-B*15:58 相關的單套型(haplotype)為：HLA-A*11:01-B*15:58-C*01:02-DRB1*11:01-DQB1*03:01。

關鍵詞：HLA、罕見基因型、單套型、等位基因、急性骨髓性白血病

前言

HLA-B*15:58 是 HLA-B 位點(locus)中的一罕見基因型，於 1999 年，首度由美國賓州大學醫學中心 HLA 實驗室發現，並被註冊收錄在 IPD-IMGT/HLA 資料庫 (IPD-IMGT/HLA Database) [1] 中，其來源為一位中國北方的男性 [1]、[2]。後來在南韓首爾及中國深圳的實驗室也陸續偵測到此基因，並由深圳輸血中心實驗室定出基因全長序列 (full length sequence) [3]，包括 7 個外顯子(exon)、6 個內含子(intron)及 5'端、3'端非轉譯區(untranslated region)，共 3591 個核苷酸(nucleotide)，轉譯出 362 個胺基酸(amino acid)。與 HLA-B*15:58 最相近的基因型為 HLA-B*15:30，兩者僅在外顯子 3(exon3)有一個核苷酸不同，即 cDNA 第 419 個核苷酸，其餘外顯子 1-7 的序列都相同。HLA-B*15:58 的 cDNA 第 419 個核苷酸由 A 變為 T，造成第 116 個胺基酸由酪胺酸

(tyrosine) 變為 苯丙胺酸 (phenylalanine) (圖 1) [2]。

案例報告

我們在一位血癌病患進行骨髓移植前配對 HLA 定序分型檢驗時，偵測到一罕見 HLA 基因型 (rare allele)，HLA-B*15:58。這位病患是一位 50 多歲的女性，先前罹患過乳癌，治療後多年又罹患了急性骨髓性白血病(AML M1)，欲從 3 位兄弟姊妹中尋找 HLA 相合的骨髓捐贈者。臨床常規之 HLA 定序分型檢驗包括：HLA-A*、HLA-B*、HLA-C*、HLA-DRB1*、HLA-DQB1* 五個位點(locus)，每個位點有兩個等位基因(allele)，一個來自個父親，一個來自個母親，捐贈者和受贈者之間相同的等位基因越多，移植後產生排斥的機率就愈低，理論上從兄弟姊妹中配對到 HLA 完全相合的機率為 25%。病患及 3 位兄弟姊妹的

通訊作者：張嘉玲

聯絡電話：23123456#66885

e-mail：clchang1203@ntu.edu.tw

聯絡地址：台北市中山南路 7 號

民國 107 年 6 月 29 日受理；民國 107 年 8 月 8 日受理刊登

HLA 定序分型結果如表 1，由他們的結果可以推斷出來自父母的個別單套型(haplotype)，出現了 3 種組合(圖 2)。其中 Brother1 與病患遺傳到 HLA-B*15:58，都具有 HLA-A*11:01-B*15:58-C*01:02-DRB1*11:01-DQB1*03:01 這個單套型，另一條單套型卻不完全相同，配對的結果僅達到 70%HLA 相合。

在台灣 HLA-B*15:58 雖不是第一次發現，但在我們實驗室卻是第一次遇到，早在 1998 年就發現台灣客家族群中有這個基因〔4〕，在世界各地的族群中也曾出現，其基因頻率(allele frequency)可見表 2，不難發現 HLA-B*15:58 其實是來自東方華人(oriental Chinese)，大多分布在北京、台灣客家族群、貴州、江蘇、天津、石家莊、香港等地區，台灣漢族中反而少見，基因頻率低於萬分之一，有趣的是在德國的華人少數民族中 HLA-B*15:58 的頻率也不算低(0.0012)。這次我們實驗室發現 HLA-B*15:58 相關的單套型為：HLA-A*11:01-B*15:58-C*01:02-DRB1*11:01-DQB1*03:01，與 Allele Frequencies Net Database (AFND)網站上可查得的三種單套型不同(見表 3)，應是來自不同的族群。

討論

由於這位血癌病患帶有罕見 HLA 基因型，若要從非親屬的骨髓捐贈者中尋找到合適的骨髓來源，可預見的是非常困難，這個案例雖然配對的結果僅達到 70%HLA 相合，但可由病患及其兄弟姊妹的 HLA 型別，推斷出和 HLA-B*15:58 相關的單套型，並可在移植後加強臨床照護以降低後續可能的排斥反應。罕見基因型的基因頻率、族群分布及單套型資訊有助於尋找非親屬的骨髓捐贈者，這些資訊目前可由 IMGT/HLA Database 及 Allele Frequencies Net Database (AFND)查得。

參考文獻

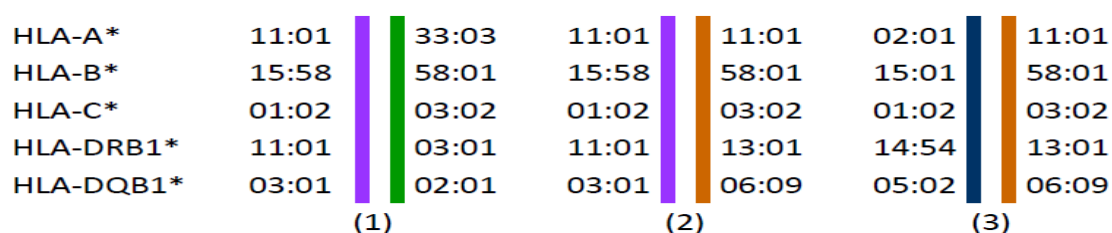
1. IMGT/HLA Database:<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/allele.html>。
2. Williams T.M., J. Wu, Bassinger S, Feldman D, et al. 2002. New HLA-B alleles identified and sequences extended in potential bone marrow donors: B*5804, B*4418, B*1558, and B*4805. Tissue Antigens 60:186-188。
3. Z. Li, H.-Y. Zou. 2017. Full-length sequences of 4 HLA-B*15 alleles, B*15:07:01:01, B*15:27:01, B*15:32:01 and B*15:58, confirmed by cloning and sequencing. HLA 89:313-317。
4. Allele Frequencies Net Database (AFND):<https://www.allelefrequencies.net>



▲圖 1. (a) HLA-B*15:58 與 HLA-B*15:30 之 cDNA Exon 3 序列，僅第 419 個核苷酸不同(紅色方框處)。(b) HLA-B*15:58 與 HLA-B*15:30 之胺基酸序列，第 116 個胺基酸 B*15:58 為苯丙胺酸(phenylalanine)，B*15:30 則為酪胺酸(tyrosine) (綠色方框處)。

表 1. 病患及 3 位兄弟姊妹的 HLA 定序分型結果。

Locus name	Patient	Brother 1	Brother 2	Sister
HLA-A*	11:01, 33:03	11:01, 11:01	02:01, 11:01	02:01, 11:01
HLA-B*	15:58, 58:01	15:58, 58:01	15:01, 58:01	15:01, 58:01
HLA-C*	01:02, 03:02	01:02, 03:02	01:02, 03:02	01:02, 03:02
HLA-DRB1*	03:01, 11:01	11:01, 13:01	13:01, 14:54	13:01, 14:54
HLA-DQB1*	02:01, 03:01	03:01, 06:09	05:02, 06:09	05:02, 06:09



▲圖 2. 病患家族的 HLA 單套型(HLA haplotype)，顏色相同者為相同的單套型，共有四條不同的單套型，在其兄弟姊妹中形成 3 種組合。

表 2. HLA B*15:58 在世界各地族群中的基因頻率(allele frequency)〔4〕。

Population	Phenotype Frequency (%)	Allele Frequency (in_decimals)	Sample Size
 China Beijing pop 2		0.0110	826
 Taiwan Hakka	1.8	0.0090	55
 China Guizhou Province Shui		0.0040	153
 China Jiangsu Province Han		0.0024	334
 China Beijing Shijiazhuang Tianjian Han		0.0020	618
 Germany DKMS - China minority		0.0012	1282
 China Jiangsu Han		0.0010	3238
 USA NMDP Chinese		0.0004	99672
 Hong Kong Chinese cord blood registry		0.0001	3892
 Hong Kong Chinese BMDR		0.0001	7595
 USA NMDP Filipino		0.0001	50614
 USA NMDP Vietnamese		0.0000	43540
 USA NMDP Southeast Asian		0.0000	27978
 USA NMDP Korean		0.0000	77584
 USA NMDP Hispanic South or Central American		0.0000	146714
 USA NMDP European Caucasian		0.0000	1242890
 USA Caucasian Bethesda	0.0	0.0000	307
 USA African American Bethesda	0.0	0.0000	187
 China Tibet Region Tibetan		0.0000	158
 Taiwan Han Chinese		0.0000	504
 USA Philadelphia Caucasian	0.0	0.0000	141
 China North Han		0.0000	105
 South Korea pop 3		0.0000	485
 China Guizhou Province Miao pop 2		0.0000	85
 China Guizhou Province Bouyei		0.0000	109

表 3. 在世界各地族群中和 HLA B*15:58 相關的單套型及其頻率〔4〕。

Line	Haplotype	Population	Frequency (%)	Sample Size
1	A*11:01-B*15:58-C*01:02-DRB1*08:03	 Germany DKMS - China minority	0.0390	1,282
2	A*11:01-B*15:58-C*01:02-DRB1*14:01	 Germany DKMS - China minority	0.0390	1,282
3	A*24:02-B*15:58-C*01:02-DRB1*14:54	 Hong Kong Chinese BMDR	0.0057	7,595

「雙北檢驗醫學雜誌」投稿須知

99/4/20 制定醫檢學術會刊
101/1/31 修訂醫檢學術會刊
102/4/28 修訂醫檢學術會刊
103/5/27 更名雙北檢驗醫學雜誌
106/12/20 修訂醫檢學術會刊

「雙北檢驗醫學雜誌」主要報導檢驗醫學之相關學術刊物，包括：原著(original study)、綜說(review article)、臨床案例報告(case report)、醫檢新知、醫檢技術、及實驗室管理等。醫檢學術會刊自 103 年 5 月更名改「雙北檢驗醫學雜誌」，為雙月刊，每月刊登 3 篇，主要以網路刊登發行。雙北檢驗醫學雜誌編輯委員對來稿有刪改權及刊載決定權，以下為本會刊之投稿須知

雙北檢驗醫學雜誌相關稿件：

1. 歡迎檢驗醫學相關報導或其他論述文章，以未曾刊登其他雜誌者為限，文稿以中文撰寫為原則。
2. 撰寫格式
 - (1) 原著：題目、作者、服務單位、關鍵詞(3~5 個)、摘要(200~300 字內)、前言、材料與方法、結果、討論、參考文獻。
 - (2) 綜述：題目、作者、服務單位、關鍵詞(3~5 個)、摘要(200~300 字內)、前言、內容(段落主題)、結論、參考文獻。
 - (3) 案例報告：題目、作者、服務單位、關鍵詞(3~5 個)、摘要(200~300 字內)、前言、案例報告內容、討論、參考文獻。
 - (4) 其他如實驗室管理、檢驗醫學倫理等：比照綜述格式。
 - (5) 投稿文章若有使用到人體相關研究，請提供 IRB 證明。

首頁：包括題目、作者、摘要(200~300 字內)、關鍵詞(3~5 個)、服務單位、連絡作者姓名、服務單位、連絡地址及電話、e-mail 信箱網址。

本文（第二頁）：依上述各屬性文章撰寫格式撰寫主文。

表格及圖片說明頁：依本文順序置於本文之後。

3. 版面設定：上：2.54cm、下：2.54cm、左：3.17cm、右：3.17cm。文章內容規定：中文字體以標楷體、英文以 Times New Roman；字型大小 12，標題字型大小 14，行間距為二空格(double spaced)。
4. 「雜誌」內容以電腦打字黑白稿方式呈現，所附圖片及圖表必須清晰、圖、表備註說明以中文方式撰寫。
5. 「雜誌」內容引用他人資料要註明出處；參考資料按引用(參考)先後順序列出。
6. 參考資料的書寫方式，依照 CBE(Council of Biological Editors)手冊原則。期刊：請按(a)作者姓名。(b)發表年份。(c)篇名。(d)期刊名稱包括：卷數、號數及起訖頁數，依序撰寫。書籍：請按(a)著者姓名。(b)出版年度。題目，起訖頁數，編者姓名，(c)書名，卷數或版數。(d)出版商(發行所)，出版地。依序撰寫，五位作者以上時請列出前四位作者，後加上 et al.(斜體字)。作者人數在四位以內者，則全部列出。參考文獻必須標示於句尾[*]。

範例：

- (1) Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaute E, et al.1998.
 - (2) Comparison of the Prognostic value of C-reactive Protein and Troponin I in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 82: 845-850.
 - (3) 何敏夫。2000。第七章醣類，250-258 頁，何敏夫著，臨床化學，第三版。合記圖書出版社，台北。
7. 一般稿件篇幅約為 3000 字內。
 8. 投稿稿件範例如附件。
 9. 投稿稿件經審核後，本會接受刊登，獎勵稿費 2000 元整。

附件：投稿稿件範例

首頁

投稿題目

作者

服務單位(XX 醫院 XX 科)

摘要

(200~300 字)

關鍵詞：3~5 個

通訊作者：

連絡電話：

e-mail：

連絡地址：

民國??年?月?日受理；民國??年 ? 月 ???日受理刊登

第二頁

原著：依序撰寫

前言

XXXXXX [1]

引用文獻

材料與方法

結果

討論

參考文獻

綜述：依序撰寫

前言

XXXXXX [1]

引用文獻

內容(段落主題)

主題一

主題二

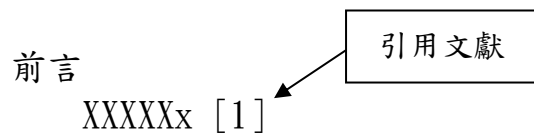
主題三

以此類推

結論

參考文獻

案例報告：依序撰寫

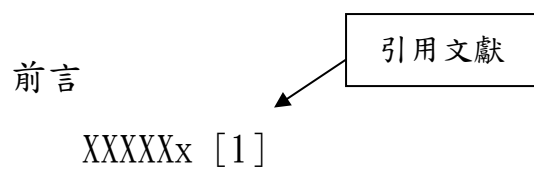


案例報告內容

討論

參考文獻

其他如實驗室管理、檢驗醫學倫理：依序撰寫



內容(段落主題)

主題一

主題二

主題三

以此類推

結論

參考文獻