

Lungecancerrisici blandt støberiarbejdere

ORIGINAL MEDDELELSE

David L. Sherson, Torben I. Sigsgaard,
Erik Overgaard, Steffen H. Loft,
Henrik E. Poulsen & Frans C. Jongeneelen

Resumé

Formål: Hos jernstøberiarbejdere med erhvervsmæssig udsættelse for polycykliske aromatiske hydrocarboner (PAH) at sammenligne urinudskillelsen af PAH-metabolitten 1-hydroxypyren (hpU) og aktiviteten af enzymsystemet cytochrom P450IA2 med kontrolpersoner.

Design: Tværseksundersøgelse med indsamling og analyse af urinprøver kombineret med oplysninger via spørgeskema.

Regi: Undersøgelsen er i perioden 1988-1991 udført på arbejdsmedicinsk afdeling, Vejle Sygehus, i samarbejde med Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin ved Aarhus Universitet, Farmakologisk Institut ved Københavns Universitet og Department of Toxicology, University of Nijmegen, Holland.

Materiale: Undersøgelsespopulation bestående af 45 PAH-eksponerede jernstøberiarbejdere. Kontrolgruppe på 52 ryge- og aldersmatchede vandværksarbejdere uden arbejdsmæssig PAH-udsættelse.

Vigtigste variabler: Urinkoncentrationer af 1-hydroxypyren (hpU) og IA2 (koffeinmetabolitratio der afspejler aktiviteten af cytochrom P450IA2) relateret til tobaksforbrug og arbejdsmæssig udsættelse for PAH og kvarts.

Resultater: Alle rygende grupper havde signifikant højere hpU-koncentrationer. Derudover havde følgende undergrupper af rygende støberiarbejdere signifikant forhøjede hpU-koncentrationer: Kvartseksponerede, højt PAH-eksponerede og støberiarbejdere med høj udsættelse for både kvarts og PAH. Endelig havde alle rygergrupper signifikant forhøjede IA2-ratioer uden påvirkning fra støberiarbejdet.

Konklusion: Med en mulig additiv effekt kan såvel rygning som arbejdsrelateret PAH-udsættelse være kausalt forbundet med en øget risiko for lungekræft hos støberiarbejdere. □

Mange undersøgelser har vist en øget risiko for lungecancer hos jernstøberiarbejdere (1). En arbejdsgruppe under International Agency for Research on Cancer (IARC) har beskrevet jernstøbning som en årsag til lungecancer (2). Polycykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) fra opvarmede støbeforme er en mulig ætiologisk faktor.

Vejle Sygehus, arbejdsmedicinsk afdeling, Aarhus Universitet, Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin, Københavns Universitet, Farmakologisk Institut, og University of Nijmegen, Holland, Department of Toxicology. This article is based on a study first reported in the British Medical Journal of Industrial Medicine 1992; 49: 197-202.

En urinmetabolit fra pyren, 1-hydroxypyren (hpU), er blevet anvendt til at kontrollere PAH-udsættelse hos asfaltarbejdere, koksovnarbejdere og psoriasispatienter i behandling med kultjære (3-4). Enzymsystemet cytochrom P450IA induceres af PAH og er ansvarligt for den metaboliske aktivering til karcinogener (5). Indholdet og aktiviteten af cytochrom P450IA er desuden større hos rygere, en effekt der menes at kunne relateres til PAH i tobaksrøgen (6). Denne aktivitet kan bestemmes ved måling af metaboliske ratioer af koffein i kosten (7-8). Formålet med nærværende undersøgelse var at sammenligne urinudskillelsen af hpU og cytochrom P450IA2 aktiviteten hos arbejdsmæssigt PAH-eksponerede jernstøberiarbejdere med ikke-eksponerede kontroller.

Materiale og metoder

Undersøgelsespopulation og kontrolgruppe

Undersøgelsespopulationen bestod af 45 arbejdere fra et jernstøberi i provinsen (ti kvinder og 35 mænd). Benzo(a)-pyren serum protein adduktor i denne population er tidligere beskrevet (9). Tooghalvtreds mandlige vandværksarbejdere uden arbejdsmæssig udsættelse for PAH dannede kontrolgruppen. Grupperne blev matchet for alder og rygevaner (Tabel 1).

Via spørgeskemaer og personlige interview indsamledes oplysninger om arbejde, rygning, alkoholforbrug, luftvejs-symptomer, medicin og dermatologisk brug af kultjæresalver. Protokollen var godkendt af den lokale videnskabs-etiske komité.

Ekspositionsgrupper og luftmålinger

Baseret på personbårne målinger blev støberiarbejderne inddelt i høj og lav eksposition for henholdsvis PAH og silica (kvarts) (PAH n=9 og silica n=93) (9). Både gasformig og støvbunden PAH blev bestemt i prøver indsamlet over seks timer. Detektionsgrænsen for pyren var 0,1 µg/m³. Analyserne blev foretaget af Arbejds miljøinstituttet i København.

Gruppen med den høje PAH-udsættelse (støbere, håndformere, udslagere og smeltere) var eksponeret for gennemsnitsværdier af total-PAH og pyren på henholdsvis 6,41 og 0,28 µg/m³. Gruppen med den lave PAH-udsættelse

Table 1. Characteristics of the study populations: mean values (SD).

	Control group (water purification workers)	Exposed group (foundry workers)
Smokers		
n	32	24
Age (Y)	45.6 (10.7)	45.8 (11.8)
Pack-years	23.2 (15.8)	25.7 (14.5)
Daily cigarette equivalents	18.3 (7.6)	19.5 (6.2)
Urinary creatinine (mmol/l)	10.8 (6.1)	10.1 (5.9)
Non-smokers		
n	20	21
Age (Y)	41.6 (12.2)	39.1 (13.9)
Urinary creatinine (mmol/l)	11.5 (7.4)	14.5 (5.3)

(kernemagere, maskinformere, rensere og administrativt personale) var udsat for 0,46 µg/m³ total-PAH og pyren-koncentrationer under detektionsgrænsen. Højekspositionsgruppen for kvarts (håndformere, støbere, udslagere og rensere) havde gennemsnitsexpositioner på 1,50-3,52 mg/m³ respirabelt støv. Gruppen med lav udsættelse for kvarts (kernemagere, maskinformere, smeltere og administrativt personale) havde gennemsnitsexpositioner på mindre end 0,61 mg/m³ respirabelt støv. Grænseværdi for mineralsk støv med indhold af respirabel kvarts fra støberier er 0,5 mg/m³.

Urinanalyser

Mindst fem uger efter de eksponerede støberiarbejderses sommerferie blev der indsamlet urinprøver (50ml) på fredagsmorgener i september 1988, og ved hjælp af standardmetoder blev prøverne undersøgt for 1-hydroxypyren, kreatinin og koffeinmetabolitter (7, 8, 10).

Det skal her tilføjes, at koffein metaboliseres af cytochrom P450IA2, N-acetyltransferase (NAT) eller xantinoxidase (XO) (8). Aktiviteten af disse tre enzymer kan vurderes ud fra de forskellige urinmetabolitter af den med kosten tilførte koffein - fx indholdet af en kop kaffe. Rationen 1-metylxanthin (1X) plus 1-metyllurat (1U) plus acetylformylaminourat (AFMU): 1,7-dimetyllurat (17U) afspejler P450IA2-aktiviteten (IA2) (7, 8). Rationen AFMU: 1X indikerer acetylatorstatus, og rationen 1U: 1X er et mål for aktiviteten af XO. En AFMU: 1X-ratio på 0,5 eller mindre er defineret som en langsom acetylator.

Statistiske analyser

Data er analyseret ved hjælp af SPSS. Følgende statistiske metoder er anvendt: t test, ikke-parametriske test, lineær og multipel regressionsanalyse og ANOVA-variationsanalyse. Alle test er dobbeltsidige. Som følge af manglende data kan antallet af prøver i hver analyse variere.

Resultater

Tabel 2 viser de gennemsnitlige koffeinmetabolitteratioer (IA2) og 1-hydroxypyren koncentrationer i urin. IA2-ratioer var næsten identiske for støberiarbejdere og kontroller. Rygende kontroller og støberiarbejdere havde signifikant

Table 2. Mean urinary caffeine metabolite (IA2) and xanthine oxidase (XO) ratios as well as corrected 1-hydroxypyrene (hpU, µmol/mol creatinine) and acetylator status (no. slow/no. fast) with 95% confidence intervals for controls and foundry workers.

	Control group (n)	Exposes group (n)
Smokers		
HpU	0.26 (0.18-0.34) (26)	0.42 (0.25-0.59)* (20)
IA2	9.10 (8.00-10.20)** (32)	8.69 (7.37-10.01)** (24)
Acetylator	18/14 (32)	12/13 (25)
XO	1.42 (1.21-1.63) (32)	1.38 (1.26-1.50) (25)
Non-smokers		
HpU	0.16 (0.10-0.22) (20)	0.11 (0.09-0.13) (16)
IA2	5.63 (4.56-6.70) (19)	4.40 (3.56-5.24) (14)
Acetylator	8/10 (18)	6/13 (19)
XO	1.50 (1.38-1.62) (18)	1.33 (1.20-1.46) (19)

*) p=0.01: HpU for smokers: controls vs. exposed.
 **) p<0.01: IA2 for smoking groups compared to their non-smoking counterpart.

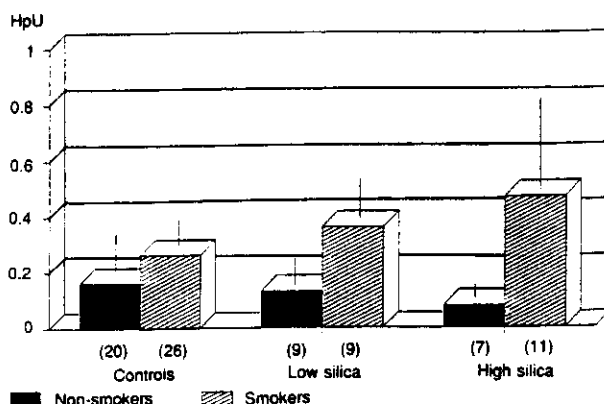


Fig. 1. Mean corrected 1-hydroxypyrene (hpU, µmol/mol creatinine) levels with 95% confidence intervals for controls and foundry workers according to silica exposure. The number of samples is given in parentheses. p<0.05: smoking controls vs. smoking foundry workers with either high or low silica exposure. p<0.01: all smoking groups compared to their non-smoking counterpart.

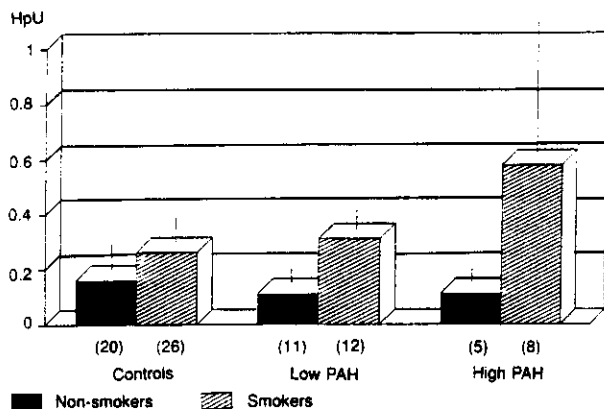


Fig. 2. Mean corrected 1-hydroxypyrene (hpU) levels with 95% confidence intervals for controls and foundry workers according to PHA exposure. The number of samples is given in parentheses. p<0.03: smoking controls vs. smoking foundry workers with high PAH exposure. p<0.01: all smoking groups compared to their non-smoking counterpart.

forhøjede IA2-ratioer sammenlignet med ikkerygende kontroller og støberiarbejdere. Der blev ikke konstateret forskel i hpU-koncentrationer mellem ikkerygende kontroller og støberiarbejdere. Rygende støberiarbejdere havde signifikant højere hpU-koncentrationer end rygende kontroller. Der var relativt ens acetylatorratioer og XO-niveauer i alle grupper.

Fig. 1 viser de gennemsnitlige hpU-koncentrationer i relation til eksposition for kvarts. Alle rygende grupper havde signifikant forhøjede gennemsnitsværdier sammenlignet med de respektive ikkerygende grupper. Rygende støberiarbejdere i grupper med både lav og høj kvarts-udsættelse havde signifikant højere koncentrationer end rygende kontroller.

Fig. 2 viser de gennemsnitlige hpU-værdier i relation til udsættelse for PAH. Alle rygende grupper havde signifikant forhøjede gennemsnitskoncentrationer sammenlignet med deres respektive ikkerygende grupper. Rygende støberiarbejdere i gruppen med høj PAH-udsættelse havde signifikant højere koncentrationer end rygende kontroller og

ikke-signifikant højere koncentrationer end mindre eksponerede støberiarbejdere.

En lille undergruppe af rygende støberiarbejdere med høj udsættelse for både kvarts og PAH havde signifikant forhøjede hpU-koncentrationer sammenlignet med kontroller og andre støberiarbejdere med blandede udsættelser, dvs. alle andre støberiarbejdere som ikke havde høj udsættelse for både kvarts og PAH (se Fig. 3).

Mellem parametrene benzo(a)pyren serum protein adduktor, IA2 og hpU kunne der ikke påvises korrelation ved lineære regressionsanalyser. Ligeledes var der ingen korrelation mellem IA2 og hpU-koncentration. ANOVA viste, at kun PAH ($p=0,04$) og rygning ($p=0,01$) korrelerede med hpU-koncentrationen. En signifikant tovejsinteraktion af rygning og PAH-udsættelse på hpU-koncentrationerne ($p=0,03$) blev ligeledes konstateret via ANOVA. Der blev ikke observeret virkninger af alder, køn eller kvarts.

Diskussion

Kvartsudsættelsen på det beskrevne jernstøberi var velundersøgt via systematiske målinger og svarer til den generelle udsættelse på danske støberier (11). Den gennemsnitlige kvartskoncentration på 4-9% var noget lavere end i USA (11%), Canada (3-25%) og Finland (7-13%) (12).

PAH-udsættelserne var defineret ved få målinger. Efter som både gasformig og støvbunden PAH blev bestemt, giver målingerne sandsynligvis en nøjagtig beskrivelse af ekspositionsgraden. En mere omfattende undersøgelse af PAH-niveauet havde dog været ønskelig. På jernstøberier i det tidligere Vesttyskland ($1,74 \mu\text{g}/\text{m}^3$) og i Canada (op til $12,93 \mu\text{g}/\text{m}^3$) er der beskrevet meget højere luftkoncentrationer af pyren end på det aktuelle støberi ($0,28 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (13). Årsagen til disse store forskelle er uvis, men kan afspejle bedre arbejdshygieniske forhold eller forskellige bindingsmaterialer. Der observeres høje luftkoncentrationer, når kultjæredrivede bindere anvendes. Totale PAH-ekspositioner for tagdækkere ($8,32 \mu\text{g}/\text{m}^3$) og skorstensfejere ($5,06 \mu\text{g}/\text{m}^3$) svarer til det undersøgte støberi (14). Arbejdere ved koksove har ofte højere udsættelser (3).

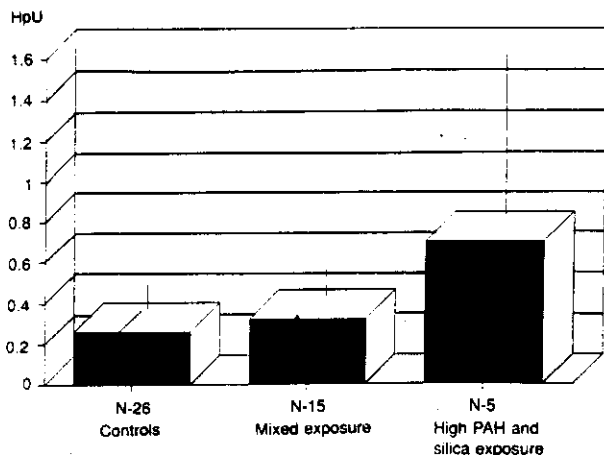


Fig. 3. Mean corrected 1-hydroxypyrene (hpU) levels with 95% confidence intervals for smoking controls and smoking foundry workers according to silica exposure. $p < 0.05$: controls vs. either mixed or high exposure groups.

Hvilken PAH-metabolit der er den mest velegnede til biologisk overvågning vides ikke. Vi valgte 1-hydroxypyren, en pyrenmetabolit, da denne er blevet anvendt ved undersøgelse af andre PAH-eksponerede populationer. I den aktuelle undersøgelse udgjorde pyren kun 4% ($0,28/6,41$) af total PAH. En anden PAH-metabolit, der optræder i højere koncentrationer, kunne derfor være mere velegnet.

I den aktuelle undersøgelse havde rygere konsekvent højere hpU-koncentrationer end ikkerygere. Andre undersøgelser har vist såvel højere ($0,17-0,62 \mu\text{mol}/\text{mol}$ kreatinin) som lignende ($0,26-0,28$) hpU-koncentrationer hos rygende kontroller sammenlignet med ikkerygende kontroller (3, 15). Der bør således tages højde for rygning ved måling af hpU-koncentrationer. Ikkerygende støberiarbejdere havde lidt lavere koncentrationer end kontrollerne. Forskellen var ikke statistisk signifikant og afspejler formentlig tilfældighed.

Kun rygende støberiarbejdere havde forhøjede hpU-koncentrationer (Tabel 2). Koncentrationerne ligger på niveau med dem, der findes hos arbejdere udsat for petroleumkoksstøv ($0,54-0,90$) (15). Højere koncentrationer er dog beskrevet hos psoriasispatienter ($25,4-1565,0$) (4), arbejdere ved koksove ($0,70-11,2$) (3), arbejdere i kontakt med kreosottræ (op til ca. 40) (16) samt $0,5-8,5$ hos vejarbejdere. Disse varierende koncentrationer afspejler formentlig forskelle i ekspositionsgrad.

Vore resultater antyder en mere end additiv effekt af rygning og udsættelse for PAH. *Jongeneelen et al* beskriver lignende fund hos arbejdere ved koksove (3). Nedsat mukociliær clearance og induceret enzymmetabolisme hos rygere kan være en forklaring på denne effekt. De i Fig. 3 præsenterede data antyder en yderligere effekt ved samtidig udsættelse for PAH og kvarts. Det er bemærkelsesværdigt, at en lignende effekt er blevet påvist for benzo(a)pyren serum protein adduktor i den samme population (9). Forøget optagelse af kvartspartikler med PAH adsorberet til overfladen kan være en forklaring på dette fænomen (17).

Cytokrom P450IA undergruppen menes at spille en stor rolle i aktivering af kemikalier til toksiske forbindelser (18). Tilhørende denne undergruppe kommer P450IA2 formentlig udelukkende til udtryk i leveren, mens P450IA1 fortrinsvis er aktiv uden for leveren. De to enzymer er ens med hensyn til katalytisk specificitet og inducibilitet. PAH-forbindelser er dog de foretrukne substrater og induktorer for P450IA1, mens de aromatiske aminer er foretrukne substrater og induktorer af P450IA2 (18). Der er hos rygere påvist forøget mikrosomalt indhold af P450IA2 i leveren såvel som in vivo metabolisme af dets substrat koffein (6, 7). Som udtryk for P450IA2-aktiviteten i leveren var i vores aktuelle undersøgelse såvel som i tidligere undersøgelser (7, 19) den metaboliske ratio for koffein via kosten næsten fordoblet hos rygere sammenlignet med ikkerygere. Trods den tilsyneladende additive effekt af PAH-udsættelse og rygning hos støberiarbejdere på udskillelsen af hpU kunne der dog ikke påvises nogen additiv effekt på den hepatiske P450IA2-aktivitet. Vurderet ud fra teofyllinfarmakokinetik er en lignende uoverensstemmelse mellem effekten af rygning og arbejdsmæssig udsættelse for PAH på aktiviteten af hepatisk cytokrom P450 påvist hos arbejdere ved koksove (20). Ligeledes kunne en massiv udsættelse for sidestrømtobaksrøg rig på PAH ikke ændre teofyllinmetabolismen. En mulig forklaring kan være, at den inhalerede PAH fra

arbejdsmiljøet eller sidestrøm-tobaksrøgen metaboliseres i lungerne og aldrig når frem til leveren. Nogle af de enzyminducerende bestanddele af hovedstrøm-tobaksrøg er måske dårlige substrater for cytokrom P450 i lungerne eller når leveren gennem vena porta blodet efter kondensering og synkning. Det er ligeledes blevet foreslået, at den inducerende effekt af rygning ikke er relateret til PAH, men til andre røgbestanddele som karboliner og endog højere klorinerede dioxiner. En mulig inducerende effekt af PAH på cytokrom P450IA1 i lungerne kunne ikke påvises med de aktuelle metoder. En sådan effekt kan gennem øget dannelse forklare den tilsyneladende additive effekt af rygning og PAH-udsættelse på udskillelsen af hpU.

I alle undergrupper (Tabel 2) var fordelingen af langsomme og hurtige acetylatorer relativt ens og forenelig med fordelingen i den danske befolkning (19). Hverken støberiarbejde eller rygning havde nogen effekt på aktiviteten af XO, som kan være indblandet i beskadigelse af det oxidative væv i forbindelse med iskæmi og infektion.

Med hensyn til den aktuelle undersøgelse bør man tage nogle potentielle konfoundere i betragtning. Der blev ikke kontrolleret for kostfaktorer, men der er ingen grund til at tro, at disse skulle have haft nogen betydning. Hvis de minimale koncentrationer af PAH, som kan findes i føde og drikkevand, havde en målelig effekt, skulle effekten være ens i både den eksponerede gruppe og kontrolgruppen. Tre støberiarbejdere var i behandling med kultjæresalve, mens der blev indsamlet prøver. Denne milde behandling havde ingen påviselig effekt, da disse arbejdere havde lave hpU-koncentrationer (0,12, 0,30 og 0,13). Hverken i den eksponerede gruppe eller kontrolgruppen fandt man personer med et alkoholmisbrug. Det er derfor usandsynligt, at alkoholindtagelse skulle have påvirket resultaterne. Leverfunktionstest blev dog ikke udført. Der var inkluderet kvinder i den eksponerede gruppe, men ikke i kontrolgruppen. Idet 1-hydroxypyren blev korrigeret med kreatinin, skulle en mulig effekt af varierende muskelmasse mellem mænd og kvinder være elimineret, men potentielle forskelle i optagelse og metabolisme blev ikke vurderet. De metaboliske koffeinratioer er ikke påvirkede af kønnet (7, 19). Multipel regressionsanalyse viste ingen effekt, hverken af køn eller alder.

Sammenfattende har vores undersøgelse vist forhøjede koncentrationer af pyrens urinmetabolit (hpU) hos rygende støberiarbejdere. En additiv effekt af rygning og støberiarbejde er mulig. Forøget P450IA2-aktivitet blev uden yderligere effekt fra støberiarbejdet kun observeret hos rygere. Disse data antyder, at såvel rygning som arbejdsrelateret udsættelse for PAH kan være kausalt forbundet med en forøget risiko for lungekræft hos støberiarbejdere.

Reprints: David L. Sherson, arbejdsmedicinsk afdeling, Vejle Sygehus, DK-7100 Vejle.

Vi påskønner den finansielle støtte, som Vejle Amts Medicinske Forskningsfond og Sygekassernes Helsefond har ydet. Ase Marie Hansen, Arbejdsmiljøinstituttet, har venligst udført PAH-bestemmelser på luttprøverne. Klinisk kemisk afdeling, Vejle Sygehus, udførte kreatininbestemmelserne.

Litteratur

- Sherson D, Svane O, Lyng E. Cancer incidence among foundry workers in Denmark. *Arch Environ Health* 1991; 46: 75-81.

- International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs 1-42. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks for humans; suppl 7).
- Jongeneelen FJ, Leeuwen FE van, Oosterink S, Anzion R, Loop F, Bos R et al. Ambient and biological monitoring of cokeoven workers; determinants of the internal dose of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Br J Ind Med* 1990; 47: 454-61.
- Clonfero E, Zordan M, Venier P, Paleologo M, Levis AG, Cottica D et al. Biological monitoring of human exposure to coal tar: urinary excretion of total polycyclic aromatic hydrocarbons, 1-hydroxypyrene, and mutagens in psoriatic patients. *Int Arch Occup Environ Health* 1989; 61: 363-8.
- Guengerich FP. Roles of cytochrome P-450 enzymes in chemical carcinogenesis and cancer chemotherapy. *Perspect Cancer Res* 1988; 48: 2946-54.
- Sesardic D, Boobis AR, Edwards RJ, Davies DS. A form of cytochrome P450 in man, orthologous to form d in the rat, catalyses the O-deethylation of phenacetin and is inducible by cigarette smoking. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 363-72.
- Cambell ME, Spielberg SP, Kalow W. A urinary metabolite ratio that reflects systemic caffeine clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 157-65.
- Butler MA, Iwasaki M, Guengerich FP, Kadlubar FF. Human cytochrome P-450_{PA} (P-450IA2), the phenacetin O-deethylase, is primarily responsible for hepatic 3-demethylation of caffeine and N-oxidation of carcinogenic arylamines. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 7696-700.
- Sherson D, Sabro P, Sigsgaard T, Johansen F, Autrup H. Biological monitoring of foundry workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Br J Ind Med* 1990; 47: 448-53.
- Jongeneelen FJ, Anzion RBM, Henderson PT. Determination of hydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine. *J Chromatogr* 1987; 413: 227-32.
- Sherson D, Breum NO. Silicosis: a review. I: Peters GA, Peters BJ, eds. Source book on asbestos diseases, vol. 6. London: Butterworths and Co., 1991: 151-85.
- Siltanen E, Koponen M, Kokko A, Ingstom B, Reponen J. Dust exposure in Finnish foundries. *Scand J Work Environ Health* 1976; 2 (suppl 1): 19-31.
- Knecht U, Elliehausen HJ, Weitowitz HJ. Gaseous and adsorbed PAH in an iron foundry. *Br J Ind Med* 1986; 43: 834-8.
- Herbert R, Marcus M, Wolff M, Perera FP, Andrews L, Godbold JH et al. Detection of adducts of deoxyribonucleic acid in white blood cells of roofers by ³²P-postlabeling. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 135-43.
- Jongeneelen FJ, Anzion RBM, Theuvs JLG, Bos RP. Urinary 1-hydroxypyrene levels in handling petroleum coke. *J Toxicol Environ Health* 1989; 26: 133-6.
- Jongeneelen FJ, Bos RP, Henderson PT. Metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine of exposed workers. *Toxicol Environ Chem* 1988; 16: 295-307.
- Lakowicz JR, Bevan DR. Effects of adsorption of benzo(a)pyrene to asbestos and non-fibrous mineral particulates upon its rate of uptake into phospholipid vesicles and rat microsomes. I: Brown RC, Gormley IP, Chamberlain M, Davies R, eds. The in vitro effects of mineral dusts. London: Academic Press, 1980: 169-75.
- Ioannides C, Parke DV. The cytochrome P450 I gene family of microsomal hemoproteins and their role in the metabolic activation of chemicals. *Drug Metab Rev* 1990; 22: 1-85.
- Vistisen K, Loft S, Poulsen HE. Cytochrome P450IA2 activity in man measured by caffeine metabolism: effect of smoking, broccoli, and exercise. I: Sipes G, ed. Biological reactive intermediates. IV. New York: Plenum Press (i trykken).
- Haughey DB, Jusco WJ. Theophylline disposition in foundry workers exposed to coke oven effluent. *Biopharm Drug Dispos* 1988; 9: 405-9.