

# 烏腳病盛行地區居民之次臨床動脈病變 及微循環障礙

曾慶孝<sup>1</sup> 張春琴<sup>2</sup> 鄭婉瑜<sup>1</sup>  
邱弘毅<sup>3</sup> 戴東原<sup>1</sup> 陳建仁<sup>3</sup>

砷引起之週邊血管疾病在許多國家皆有報告。在台灣西南沿岸所特有之地方流行性週邊血管疾病——烏腳病，即被認為與砷有關。由於烏腳病之誘發期長達 20-30 年，因此吾人猜測，在未完全發病以前，必有一次臨床而可被偵測到的血流不足現象，而微循環方面也可能出現障礙。本研究之目的即擬針對曾飲用深井水 30 年以上之外觀正常之烏腳病盛行區居民探討其輕微動脈血流不足及微循環障礙的現象。

第一部份之研究主旨在探討次臨床動脈病變。總計 23 位外觀正常之烏腳病盛行區男性和 28 位年齡及性別匹配之非烏腳病盛行區男性參與此研究。所有受檢者皆沒有肥胖現象、沒有糖尿病及高血壓、沒有抽菸且休息狀態之週邊血管超音波檢查正常。在施予踏板運動(1.2 英里/小時，10 度傾斜，10 分鐘)前後各測量雙側肱動脈、後脛動脈、和足背動脈的收縮壓。在運動前，雙側肱動脈壓、腳踝動脈壓、踝肱指數和踝肱收縮壓差在烏腳病盛行區居民組和非烏腳病盛行區居民組皆相似。在運動後，非烏腳病盛行區居民之肱動脈壓和腳踝動脈壓皆上升，而踝肱指數和踝肱差則維持不變。但在烏腳病盛行區組則發現踝動脈壓有明顯之下降，導致踝肱指數和踝肱差下降的情形。在非烏腳病盛行區組只有 3 例(10.7%)和 4 個肢側(7.1%)之踝肱差呈現負值(-3mmHg 至 -10mmHg)。但是在烏腳病盛行區組卻有 13 例(56.5%)和 20 個肢側(43.5%)有負的踝肱差值(-1mmHg 至 -33mmHg)。無論使用踝肱差值  $<0\text{mmHg}$  或  $<9\text{mmHg}$  當作輕微動脈血流不足的切點，都顯示烏腳病盛行區組的危險性比非烏腳病盛行區組高出十倍。由本研究，吾人獲得以下結論：在經過長期的飲水砷暴露後，有相當高比例的外觀正常者其實已可呈現輕微之下肢動脈血流不足。

第二部份之研究目的在探討該地區居民在長期飲用深井水而未有週邊動脈疾病前是否已有微循環之變化。受檢者包括 45 名居住在烏腳病盛行區之成年男性及 51 名年齡、性別及身體質量指數匹配之非烏腳病盛行區居民。所有受檢者在休息狀態下之踝肱指數皆大於 1.00，未有間歇性跛行、糖尿病、高血壓、缺血性心臟病、及腦梗塞等病史，沒有抽菸，亦沒有肥胖現象。利用雷射都卜勒血流測量儀器，吾人在大腳趾之表皮分別測量  $36^\circ\text{C}$  之基礎血流量( $P_b$ )及局部加溫至  $42^\circ\text{C}$  後之加溫反應血流量( $P_h$ )。到達  $P_h$  之時間以  $T$  表示，而以  $(P_h - P_b)/T$  為平均上升速率(以  $R$  表示)。結果顯示：烏腳病盛行區居民組有較低之  $P_b$  ( $32.8 \pm 6.0$  灌注單位(perfusion unit, PU) vs  $67.0 \pm 4.3$  PU,  $p < 0.001$ )，較低之  $P_h$  ( $193.2 \pm 13.6$  PU vs  $231.1 \pm 6.3$  PU,  $p < 0.005$ )，較長之  $T$  ( $3.04 \pm 0.19$  分鐘 vs  $1.31 \pm 0.08$  分鐘,  $p < 0.001$ )，及較慢之  $R$  ( $48.0 \pm 4.8$  PU/分鐘 vs  $76.2 \pm 5.4$  PU/分鐘,  $p < 0.001$ )。以上結果在去除 13 例可能有輕微的動脈血管變化(運動後之踝肱指數  $< 0.90$  者)後，仍然相當一致。因此吾人獲得以下之結論，即在烏腳病盛行區居住之外觀正常居民已有腳趾表皮微循環之變化。

關鍵詞：烏腳病，砷，動脈阻塞性疾病，微循環，次臨床，雷射都卜勒

<sup>1</sup>台大醫院內科部

<sup>2</sup>林口長庚醫院復健科

<sup>3</sup>台大流行病學研究所

聯絡人：曾慶孝

聯絡地址：台北市中山南路 7 號

收稿日期：85 年 3 月

接受日期：85 年 6 月

烏腳病為台灣西南沿岸之地區流行性週邊血管病變 [1]。其特點為週邊動脈(尤其是下肢動脈)之漸進性狹窄。臨床上,病人會有下肢冰冷、麻木感及間歇性跛行等症狀,當疾病持續惡化時,會發生下肢之潰瘍、壞疽及自發性截肢等現象 [2]。病理學變化上可發現約30% 的烏腳病病人呈現血栓血管炎閉塞,而70% 呈現動脈硬化閉塞之組織病灶 [3]。其病因至今雖未完全清楚,然而各方面之研究指出與該地區居民長期飲用深井水有關。許多物質如砷、麥角鹼及腐植酸等都被發現在該地區之深井水中有很高之濃度 [4; 5; 6]。砷與動脈硬化之關係被認為與烏腳病之發生有極密切之關係[7; 8]。烏腳病之盛行率與累積砷暴露量間亦被指出有劑量效應關係存在[9]。烏腳病盛行區之深井水含砷濃度在0.35至 1.14毫克/公升之間,中數值約為0.78毫克/公升[4]。而鄰近之非烏腳病盛行區之井水含砷量則約為 0.01毫克/公升[10]。實際上砷與動脈硬化之關係不僅在台灣被認為與烏腳病有關,世界其它地區如智利 [11; 12; 13],墨西哥[14]及德國[15] 等皆有類似之報告。無論是台灣之烏腳病盛行區居民經由飲水而攝取高濃度之砷或者是智利及日本之冶銅工人經由呼吸道吸入過多之砷,他們都被發現心臟血管疾病之死亡率較高 [8]。烏腳病盛行區之烏腳病盛行率平均約每千人口 2.1人,而最高者更達 17.9 人 [1]。烏腳病之誘發期(induction period) 約20-30年[2]。雖然在當地飲水改善後,烏腳病之發生率已大幅減少,然而每年仍約有20個新個案產生[16,17],大部分之新個案年齡都在50歲以上並且在自來水改善以前,都飲用過深井水長達30年以上。因此吾人認為一旦井中之致動脈硬化物質之暴露劑量及時間達到某一定閥值後,即會產生漸進性而不可逆之變化。

雖然在盛行區之烏腳病盛行率在自來水改善前甚高,相信仍有許多人未進行至壞疽現象;而烏腳病之誘發期又需要相當長之時間,因此吾人相信飲用自來水改善以後之散發性烏腳病個案即有可能為原有動脈硬化之持續進行。如果此一前提正確,則吾人可推

論在烏腳病盛行區居住且曾飲用該地區深井水30年以上之成人居民中,必有許多次臨床的下肢動脈血流不足。由預防醫學之觀點,若能及早找出這些人來並給予適當之衛教及處置,將可減少許多潰瘍、壞疽及截肢之發生。

為了證實烏腳病盛行區居民之下肢大動脈血流有次臨床之異常,吾人針對23位外觀正常之烏腳病盛行區男性和28位年齡及性別匹配之非烏腳病盛行區男性進行研究。所有受檢者皆沒有肥胖現象、沒有糖尿病及高血壓、沒有抽菸且休息狀態之週邊血管超音波檢查正常。在施予踏板運動(1.2英里/小時,10度傾斜,10分鐘)前後各測量雙側肱動脈、後脛動脈、和足背動脈的收縮壓。在運動前,雙側肱動脈壓、腳踝動脈壓、踝肱指數和踝肱收縮壓差在烏腳病盛行區居民組和非烏腳病盛行區居民組皆相似。在運動後,非烏腳病盛行區居民之肱動脈壓和腳踝動脈壓皆上升,而踝肱指數和踝肱差則維持不變。但在烏腳病盛行區組則發現踝動脈壓有明顯之下降,導致踝肱指數和踝肱差下降的情形。在非烏腳病盛行區組只有3例(10.7%)和4個肢側(7.1%)之踝肱差呈現負值(-3毫米汞柱至-10毫米汞柱)。但是在烏腳病盛行區組卻有13例(56.5%)和20個肢側(43.5%)有負的踝肱差值(-1毫米汞柱至-33毫米汞柱)。無論使用踝肱差值<0毫米汞柱或<-9毫米汞柱當作輕微動脈血流不足的切點,都顯示烏腳病盛行區組的危險性比非烏腳病盛行區組高出十倍[18]。

Blackshear[19]指出在有動脈阻塞性病變之情況下,運動會使踝動脈收縮壓下降,而在正常人則在運動後踝動脈收縮壓卻維持不變或上昇。我們的結果正反映了Blackshear之觀察。因為烏腳病之誘發期長達20-30年,而其發病過程又是漸進式的,因此吾人可以推測烏腳病盛行區居民即使有次臨床之動脈阻塞,仍然可能會有許多側枝循環(collateral circulation)之形成,而這些側枝循環之形成或許可以解釋臨床上沒有間歇性跛行及休息狀態下踝肱指數值正常的原因[20]。側枝循環之動脈通常直徑都較小且阻抗性(resistance)

較大 [21; 22]。在運動時，血液會匯流至有較低阻力且較大容量之運動肌肉的血管，導致踝動脈收縮壓之下降[21; 22]。由於砷與烏腳病之關係仍未完全清楚，而烏腳病盛行區之週邊血管疾病盛行率又未有很好之研究報告，因此以較精確之超音波方法測量踝肱指數，將有助於流行病學中週邊血管疾病之盛行率及發生率之研究，以便進一步探討累積砷暴露量是否與週邊血管疾病間有劑量效應關係之存在。一般烏腳病都在下肢末端發生潰瘍或壞疽時才被診斷，顯然要預防截肢已經稍嫌太遲。因此吾人建議在烏腳病盛行區，為了早期發現輕微之動脈阻塞疾病，應當對外觀似正常人施予運動後下肢血流之評估，如此才能及早採取預防之措施。

另外，為了進一步探討烏腳病盛行區居民在長期飲用地河井水而未有週邊動脈疾病前是否已有微循環之變化，吾人針對45名居住在烏腳病盛行區之成年男性及51名年齡、性別及身體質量指數匹配之非烏腳病盛行區居民進行另一項研究。所有受檢者在休息狀態下之踝肱指數皆大於1.00，未有間歇性跛行、糖尿病、高血壓、缺血性心臟病及腦梗塞等病史，沒有抽菸，亦沒有肥胖現象。利用雷射都卜勒血流測量儀器，吾人在大腳趾之皮膚分別測量36℃之基礎血流量( $P_b$ )及局部加溫至42℃後之加溫反應血流量( $P_h$ )。到達 $P_h$ 之時間以T表示，而以 $(P_h - P_b)/T$ 為平均上升速率(以R表示)。結果顯示：烏腳病盛行區居民組有較低之 $P_b$ ( $32.8 \pm 6.0$  灌流單位(perfusion unit) vs  $67.0 \pm 4.3$  灌流單位,  $p < 0.001$ )，較低之 $P_h$ ( $193.2 \pm 13.6$  灌流單位 vs  $231.1 \pm 6.3$  灌流單位,  $p < 0.005$ )，較長之T( $3.04 \pm 0.19$  分鐘 vs  $1.31 \pm 0.08$  分鐘,  $p < 0.001$ )，及較慢之R( $48.0 \pm 4.8$  灌流單位/分鐘 vs  $76.2 \pm 5.4$  灌流單位/分鐘,  $p < 0.001$ )。以上結果在去除13例可能有輕微的動脈血管變化(運動後之踝肱指數 $< 0.90$ 者)後，仍然相當一致。因此吾人獲得以下之結論，即在烏腳病盛行區居住之外觀正常居民已有腳趾皮膚微循環之變化[23]。

解剖學上，皮膚之循環網路可分為二層

。表層為分佈於真皮的乳突狀營養微血管，它約佔皮膚微循環的15%。在真皮層的動脈先分枝為metarterioles，再在形成營養微血管前形成precapillary sphincters。在指尖、手掌心、腳趾、足底、耳朵、鼻子及嘴唇等部位的動脈與靜脈間會有直接的溝通，稱為動靜脈連通(arteriovenous anastomoses)，這特殊通道具有溫度調節血流的主要功能。在動靜脈連通的血管壁周圍有平滑肌細胞，在交感神經的刺激下會使血管收縮[24]。至今瞭解血管壁周圍並沒有控制血管放鬆的神經纖維(唾液腺及陰莖例外)。血管的放鬆主要是靠抑制血管收縮的張力及局部之汗腺產生bradykinin或其他血管放鬆代謝產物引起[25]。豐富的靜脈網路為溫度調節血流的來源，他可以控制85%的皮膚血流量。溫度的改變可使皮膚血流量由每分鐘1毫升/100公克皮膚組織增加至150毫升/100公克[25]。局部的加溫可以抑制交感神經作用，而使動靜脈連通打開，因而使得血流增加[24]。溫度的增加亦可刺激汗腺釋放一種叫做 kallikrein 的酵素，它可以使 bradykinin 由球蛋白分離出來。而 bradykinin 即具有很強血管放鬆作用[26]。

皮膚血流量可由以下幾個因素決定：血管之張力、管徑之大小、及血管之密度[27]。血管張力受到相當複雜的神經及內分泌系統的控制[28]。先前之研究指出：使皮膚溫度增加至42℃可解除血管周圍平滑肌之張力而使血流量達到最高值[29]。砷具有神經毒性為已知的事實，Oh[30]在13位有砷神經病變的病人所作的神經電氣生理研究中指出：砷的神經病變以感覺神經最嚴重，而運動神經次之。砷引起感覺與運動神經變化之差異原因至今仍未明瞭。

肌電圖及神經切片的檢查指出：其病變以軸突之變形(axon degeneration)為主，髓鞘退化(demyelination)並不十分明顯[30]。砷引起之軸突病變被認為與砷跟 dihydrolipoate (pyruvate dehydrogenase complex中之 sulfhydryl 成份)有關[31; 32; 33]。Lagerkvist 及 Zetterlung(1994)近年的研究指出：在43名冶煉工人暴露於無機砷的塵土13-45年，估計累積

吸入劑量為5-20公克後，累積吸入量與神經傳導速度成反比。Blom等人[35]的研究亦有類似的結果。除了感覺與運動神經外，砷亦可導致腦部的病變及自律神經的問題，如出汗之異常[36]、及指端血壓之變化[37; 38]。

感覺神經系統在調控微循環血流量方面所扮演的角色在近年才被發現。由於臂神經叢(brachial plexus)受傷導致嚴重感覺障礙可使前臂在血管阻斷後之反應性高灌流量(postocclusive hyperemia flow)減少38% [39]。在神經節切除(ganglionectomy)後導致軸突病變的病人亦可發現反應性高灌流量會減少50% [40]。Lembeck 及 Donnerer [41]之研究指出：在慢性神經退化及capsaicin之處理後可使鼠後肢之反應性高灌流量減少，其機轉可能和substance P有關。近年在感覺神經末端所發現的calcitonin-gene-related peptide(CGRP)可使血管擴張，它可能在微循環中血流量之控制佔有重要的地位[42; 43]。感覺C纖維的刺激可導致此物質的釋放而引起局部血管擴張及血流量增加[44-49]。慢性的神經退化及給與capsaicin之處裡可明顯地使CGRP及substance P減少而使得感覺C纖維的刺激無法引起血管擴張[50-53]。Larkin及Williams [54]近來的研究指出：人類的反應性高灌流量與感覺神經的前列腺素有關。局部的麻醉可抑制反應性高灌流量。

吾人近日之研究指出：在烏腳病盛行區居民的電流感覺閾值比正常對照組高出許多，顯示他們有感覺神經障礙。利用Neurometer CPT 儀器(Neurotron, Baltimore, Md., USA)，我們在212位在烏腳病盛行區居民及96位正常控制組的研究指出：涵蓋溫度、鈍痛、振動、及觸覺的三個不同頻率(2000, 250及5Hz)，所測得的三條神經(三叉神經、中神經、及腓骨神經)的結果，烏腳病盛行區居民組之電流感覺閾值皆有意義的高出正常組1.2至2.1倍(未發表資料)。

Singer等人[55]及Blom等人[35]之研究亦指出：在由空氣中吸入過量砷的冶銅工人有次臨床之神經病變。砷中毒引起之神經病變很難回復正常，在停止暴露後的許多年後，

仍可發現神經傳導的異常[30; 56]。因此長期砷暴露所引起的神經障礙即可能在皮膚微循環障礙中扮演著舉足輕重的地位。

砷亦可使平滑肌細胞增生[57]，此作用可使微血管管壁增厚及管徑變小，而與其致動脈粥狀硬化有關。在發展過程的晚期，小動脈之閉塞可導致血管數目的減少，此作用可能是導致皮膚血流量減少的原因之一。另一方面，砷亦對內皮細胞有毒性[58; 59; 60]，它也可造成血液之凝集能力增加[61]。有人研究指出：烏腳病病人之6-keto-prostaglandin-F<sub>1</sub>α產量減少30%而thromboxane B<sub>2</sub>含量則正常[62]。內皮細胞的破壞及高的血液凝集能力可導致微循環系統的狹窄及微血管的閉塞。此結果可用於解釋烏腳病盛行區居民較低的基礎灌流量。在更嚴重時，缺血及交感神經的破壞可使得血管處於放鬆狀態，因此，即使予以局部加溫，亦無法使灌流量達到正常人之最高值。Prostaglandin-F<sub>1</sub>α，氧化氮，CGRP及substance P等物質都可能在其作用機轉中扮演著某種程度的角色。吾人在烏腳病盛行區居民所觀察到之基礎灌流量降低，加溫反應灌流量之減少，及反應速度之遲緩等現象即可能是由於血管之閉塞、致血管鬆弛物質之減少、及感覺神經功能障礙等因素造成。

綜合以上所論，吾人可作出如下之結論：在烏腳病盛行區居民改飲用自來水二十幾年後，仍然可利用敏感度較高的方法檢查到外觀正常之居民有動脈血流異常之次臨床變化及微循環障礙的存在。這些觀察顯示含砷深井水的長期飲用，可對血管及調控血流之神經系統造成難以復原或復原緩慢之不良影響。

## 參考文獻

1. Wu HY, Chen KP, Tseng WP, Hsu CL (1961): Epidemiologic studies on blackfoot disease: I. Prevalence and incidence of the disease by age, sex, year, occupation and geographical distribution.



- bution. Mem College Med Natl Taiwan Univ 7:33-50.
2. Tseng WP, Chen WY, Sung JL, Chen JS (1961): A clinical study of blackfoot disease in Taiwan, an endemic peripheral vascular disease. Mem Coll Med Natl Taiwan Univ 7:1-18.
3. Yeh S, How SW (1963): A pathological study on the blackfoot disease in Taiwan. Rep Ins of Pathol Natl Taiwan Univ 14:25-73.
4. Chen KP, Wu HY, Wu TC (1962): Epidemiologic studies on blackfoot disease in Taiwan. 3. Physicochemical characteristics of drinking water in endemic blackfoot disease areas. Memoirs College Med Natl Taiwan Univ 8:115-129.
5. Lu FJ, Tai MH, Ling KH (1977): Studies on fluorescent compounds in drinking water of blackfoot endemic areas. 1. The toxic effects of fluorescent compounds on chick embryos. J Formosan Med Assoc. 76:58-63.
6. Lu FJ (1990): Arsenic as a promoter in the effect of humic substances on plasma prothrombin time in vitro. Thromb Res 58:537-541.
7. Chen CJ, Wu MM, Lee SS, Wang JD, Cheng SH, Wu HY (1988): Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water: Multipler risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. Arteriosclerosis 8:G452-460.
8. Chen CJ, Lin LJ (1994): Human carcinogenicity and atherogenicity induced by chronic exposure to inorganic arsenic. In: Nriagu JO, (Ed.) Arsenic in the environment, Part II: Human health and ecosystem effects. New York, John Wiley & Sons, Inc., pp 109-131.
9. Wu MM, Kuo TL, Huang YH, Chen CJ (1989): Dose-response relationship between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. Am J Epidemiol 130:1123-1132.
10. Lo MC, Hsen YC, Lin BK (1977): The second report on the investigation of arsenic content in underground water in Taiwan Province. Taichung: Provincial Institute of Environmental Sanitation :1-21.
11. Rosenberg HG (1974): Systemic arterial disease and chronic arsenicism in infants. Arch Pathol 97:360-365.
12. Zaldivar R (1974): Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. Beitr Pathol 151: 384-400.
13. Borgofio JM, Greiber R (1972): Epidemiological study of arsenicism in the city of Antofagasta. In: Trace Substances in Environmental Health. V. proceedings of the 5th Annual Conference, ed. by Hemphill DC. Columbia: University of Missouri. pp13-24.
14. Salcedo JC, Portales A, Landecho E (1984): Transverse study of a group of patients with vasculopathy from chronic arsenic poisoning in communities of the Francisco de Madero and San Pedro Districts, Coahuila, Mexico. Revista de la Facultad de Medicina de Torren. 12: 12-16.
15. Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences: Arsenic. Washington, DC: National Research Council, 1977.
16. 王榮德, 胡賦強, 姜錦燁, 吳新英 (1983): 飲用水改善前後, 烏腳病發生率之研究。烏腳病之研究報告, 第十八輯, pp21-35。
17. Tseng WP (1989): Blackfoot disease in Taiwan: A 30-year follow-up study. Angiology 40:547-58.
18. Tseng CH, Chen CJ, Lin BJ, Tai TY (1994): Abnormal response of ankle pressure after exercise in seemingly normal subjects living in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. Vasc Surg 28:607-617.
19. Blackshear WM (1984): Exercise testing in lower-extremity arterial occlusive disease. Cardiol Clinics 2: 449-454.
20. Skinner JS, Strandness DE Jr (1967): Exercise and intermittent claudication. II. Effect of physical training. Circulation 36:23-29.



21. Strandness DE Jr, Bell JW (1964): An evaluation of the hemodynamic response of the claudicating extremity to exercise. *Surg Gynecol Obstet* 119:1237-1242.
22. Stahler C, Strandness DE Jr (1967): Ankle blood pressure response to graded treadmill exercise. *Angiology* 18:237-241.
23. Tseng CH, Chong CK, Chen CJ, Lin BJ, Tai TY (1995): Abnormal peripheral microcirculation in seemingly normal subjects living in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Int J Microcir* 15: 21-27.
24. Witzleb E (1989): Functions of the vascular system; in Schmidt RF, Thews G (eds): *Human physiology*. Berlin, Springer, p 536.
25. Ganong WF (1991): Circulation through special region; in Ganong WF (ed): *Review of Medical Physiology*. California, Appleton & Lange, p578.
26. Guyton AC (1986): Muscle blood flow during exercise: cerebral, splanchnic, and skin blood flows; in Dreibellis D (ed): *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Saunders, p 345.
27. Carberry PA, Shepherd AMM, Johnson JM (1992): Resting and maximal forearm skin blood flows are reduced in hypertension. *Hypertension* 20:349-355.
28. West JB (1990): neurohumoral control of circulation; in West JB (ed): *Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice*. Baltimore, Williams & Wilkins, pp 276-290.
29. Taylor WF, Johnson JM, O'leary D, Park MK (1984): Effect of high local temperature on reflex cutaneous vasodilation. *J Appl Physiol* 57: 191-196.
30. Oh SJ (1991): Electrophysiological profile in arsenic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:1103-1105.
31. Valle BL, Ulmer DD, Wacker WEC (1960): Arsenic toxicology and biochemistry. *AMA Arch Ind Health* 21: 132-151.
32. Schoolmeester WL, White DR (1980): Arsenic poisoning. *South Med J* 73: 198-208.
33. Politis MJ, Schaumburg HH, Spencer PS (1980): Neurotoxicity of selected chemicals; in Spencer PS, Schaumburg HH (eds): *Experimental and clinical neurotoxicology*. Baltimore, Williams & Wilkins pp 613-615.
34. Lagerkvist BJ, Zetterlund B (1994): Assessment of exposure to arsenic among smelter workers: a five-year follow-up. *Am J Industrial Med* 25:477-488.
35. Blom S, Lagerkvist B, Linderholm H (1985): Arsenic exposure to smelter workers: clinical and neurophysiological studies. *Scand J Work Environ Health* 11:265-269.
36. Jenkins RB (1966): Inorganic arsenic and the nervous system. *Brain* 89:479-498.
37. Lagerkvist B, Linderholm H, Nordberg GF (1986): Vasospastic tendency and Raynaud's phenomenon in smelter workers exposed to arsenic. *Environ Research* 39: 465-474.
38. Lagerkvist B, Linderholm H, Nordberg GF (1988): Arsenic and Raynaud's phenomenon: Vasospastic tendency and excretion of arsenic in smelter workers before and after the summer vacation. *Int Arch Occup Environ Health* 60:361-364.
39. Duff F, Shepherd JT (1953): The circulation in the chronically denervated forearm. *Clin Sci* 12:407-416.
40. Moskowitz MA, Sakas DE, wei EP, Kano M, Buzzi MG, Ogilvy C, Kontos HA (1989): Postocclusion cerebral hyperemia is markedly attenuated by chronic trigeminal ganglionectomy. *Am J Physiol* 257:1736-1739.
41. Lembeck F, Donnerer J (1981): Postocclusion cutaneous vasodilatation mediated by substance P. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 316: 165-171.
42. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I (1985): Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a potent vasodilator. *Nature* 313:54-56.
43. Brain SD, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I, Williams TJ (1986): Potent vasodilator activity of

- calcitonin gene-related peptide in human skin. *J Invest Dermatol* 87:533-536.
44. Martling CR, Saria A, Fischer JA, Hokfelt T, Lundberg JM (1988): Calcitonin gene-related peptide and the lung: neuronal coexistence with substance-P released by capsaicin and vasodilatory effect. *Regul Pept* 20:125-139.
  45. Franco-Cerecedo A, Saria A, Lundberg JM (1989): Differential release of calcitonin gene-related peptide and neuropeptide Y from the isolated heart by capsaicin, ischaemia, nicotine, bradykinin and ouabain. *Acta Physiol Scand* 135:173-187.
  46. Chen RY, Li DS, Guth PH (1992): Role of calcitonin gene-related peptide in capsaicin induced gastric submucosal arteriolar dilation. *Am J Physiol* 262:1350-1355.
  47. Yonehara N, Chen JQ, Imai Y, Inoki R (1992): Involvement of substance P peptide present in primary afferent neurons in modulation of cutaneous blood flow in the instep of rat hind paw. *Br J Pharmacol* 106:256-262.
  48. Lembeck F, Holzer P (1979): Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 310:175-183.
  49. Lembeck F, Donnerer J, Tsuchiya M, Nagahisa A (1992): The non-peptide tachykinin antagonist, CP96,345, is a potent inhibitor of neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol* 105:527-530.
  50. Bayliss WM (1901): On the origin from the spinal cord of the vasodilator fibres of the hindlimbs. *J Physiol (London)* 26:173-209.
  51. Lewis T (1927): The blood vessels of the human skin and their response. London, Shaw.
  52. Holzer P (1988): Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience* 24:739-768.
  53. Kurozawa Y, Nasu Y, Nose T (1991): Response of capsaicin pretreated skin blood vessels to exercise. *Acta Physiol Scand* 141: 181-184.
  54. Larkin S, Williams TJ (1993): Evidence for sensory nerve involvement in cutaneous reactive hyperemia in humans. *Circ Res* 73:147-154.
  55. Singer R, Valciukas JA, Lilis R (1982): Nerve conduction velocity assessment of copper smelter workers; in Health Hazards among copper smelter workers: Report to the National Institute of Environmental Health Sciences. New York, Environmental Sciences Laboratory, Mount Sinai School of Medicine of the City University of New York, pp 126-142.
  56. Jenkins RB (1966): Inorganic arsenic and the nervous system. *Brain* 89:479-498.
  57. Lilienfeld DE (1988): Arsenic, geographical isolates, environmental epidemiology and arteriosclerosis. *Arteriosclerosis* 8:449-451.
  58. Chen GS, Asai T, Suzuki Y, Nishioka K, Nishiyama S (1990): A possible pathogenesis for blackfoot disease--effects of trivalent arsenic ( $As_2O_3$ ) on cultured human umbilical vein endothelial cells. *J Dermatology* 17:599-608.
  59. 余幸司、張基隆、柯春祥、蔡賽美、葛應欽 (1990)：砷及螢光物質對動物及培養血管內皮細胞之影響。烏腳病之研究報告，第三十六輯，pp1-11。
  60. 余幸司、葛應欽、陳國熏、潘碧珍 (1989)：烏腳病致病機轉之探討--著重於砷及螢光物質對末梢血管內皮細胞之影響。烏腳病之研究報告，第三十二輯，pp22-35。
  61. 沈銘鏡，曾文賓，陳金樹 (1983)：烏腳病人血中凝集的血小皮和血液凝固因素之增加。烏腳病之研究報告，第十五輯，pp20-28。
  62. 麥愛堂 (1990)：利用血漿中前列腺素在烏腳病診斷指標之可能性研究。烏腳病之研究報告，第三十五輯，pp16-27。