

# 烏腳病高盛行地區居民缺血性心臟病與血清中 微量營養素之相關性研究

薛玉梅<sup>1,\*</sup> 吳文玲<sup>1</sup> 邱弘毅<sup>2</sup> 梁佳佳<sup>1</sup> 陳建仁<sup>3</sup>

YU-MEI HSUEH<sup>1,\*</sup>, WEN-LIN WU<sup>1</sup>, HUNG-YI CHIOU<sup>2</sup>, CHIA-CHIA LIANG<sup>1</sup>, CHIEN-JEN CHEN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 台北醫學院醫學系公共衛生學科，台北市吳興街250號

Department of Public Health, School of Medicine, Taipei Medical College, No. 250, Wu-Hsin Street, Taipei

<sup>2</sup> 台北醫學院公共衛生學系

School of Public Health, Taipei Medical College.

<sup>3</sup> 台灣大學公共衛生學院流行病學研究所

Graduate Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University.

\* 通訊作者Correspondence author. E-Mail: ymhsueh@tmc.edu.tw

**目標：**本研究為探討烏腳病高盛行地區居民缺血性心臟病與慢性砷暴露指標、血清中微量營養素及其它危險因子之間的相關性。**方法：**研究地區為嘉義縣布袋鎮好美、復興、新民三里，研究對象為經內科醫師判讀心電圖判定為缺血性心臟病者為病例共74名，並選取年齡、性別配對之健康對照共193名。利用高效率液相層析儀分析研究對象血清中微量營養素含量。**結果：**隨著飲用含砷井水年數增加缺血性心臟病的相對危險性顯著增加。缺血性心臟病之相對危險性與體位指標呈顯著正相關。調整年齡、性別、糖尿病有無、吸菸狀況後，發現飲用深井水年數越久者或有高血壓者其缺血性心臟病相對危險性顯著偏高；而調整其它危險因子之後，缺血性心臟病的相對危險性隨 $\alpha$ -及 $\beta$ -胡蘿蔔素濃度的減少而顯著增加，且呈現負向劑量效應關係。**結論：**飲用含砷深井水年數越長、有高血壓、血清 $\alpha$ -及 $\beta$ -胡蘿蔔素含量越低者缺血性心臟病的危險性越高。(中華衛誌 1999；18(附冊 1)：148-154)

**關鍵詞：**無機砷、缺血性心臟病、微量營養素。

## The association between ischemic heart disease and serum micronutrient among residents on blackfoot disease hyperendemic area

**Objectives:** To elucidate the association among ischemic heart disease (ISHD), chronic arsenic exposure indices, serum micronutrients and other risk factors on blackfoot disease hyperendemic area. **Methods:** Study area included Homei, Fusin, Hsinming villages in Putai Township of Chiayi County located on the southwest coast of Taiwan island. 74 prevalence cases of ISHD and 193 age-sex-matched healthy controls were selected as study subjects diagnosed by physician. Serum micronutrients were determined by high performance liquid chromatography. **Results:** A significant dose-response relationship was observed between ISHD and the duration of consuming high-arsenic artesian well water. An increased risk of ISHD was also associated with body mass index. Hypertension status, duration of consuming high-arsenic artesian well water and serum level of  $\alpha$ - and  $\beta$ -carotene were significantly associated with ISHD after adjustment for multiple risk factor. **Conclusions:** The more duration of consuming high-arsenic artesian well water, the lower serum  $\alpha$ - and  $\beta$ -carotene concentration and hypertension status showed the higher ISHD risk. (Chin J Public Health. (Taipei): 1999;18(suppl 1):148-154)

**Key words:** inorganic arsenic, ischemic heart disease, micronutrients.



## 前 言

慢性無機砷暴露對心血管系統有毒性效應。心血管疾病與周邊血管疾病危險性的增加均與砷的暴露有關，環境和職業的無機砷暴露與冠狀動脈疾病的死亡率有關[1-5]，過去台灣烏腳病盛行地區的研究也發現當地居民心臟血管疾病的死亡率顯著較臺灣其它地區為高，該地區的高死亡率與當地居民長期飲用含砷深井水有關[6]。

自從低密度脂蛋白(Low Density Lipoprotein, LDL)氧化導致動脈粥狀硬化，引起心臟血管疾病的機制被提出後[7]，能有效阻止低密度脂蛋白氧化的抗氧化劑即被熱烈地討論著。微量營養素如維生素A、維生素E、類胡蘿蔔素等被認為具抗氧化的功能，可抑制低密度脂蛋白的氧化，預防心臟血管疾病的發生[8-18]。本研究是選取烏腳病高盛行地區缺血性心臟病(Ischemic Heart Disease, ISHD)病例與健康對照為研究對象，探討砷暴露量、血清中微量營養素與其它造成缺血性心臟病的危險因子(年齡、性別、肥胖、抽菸習慣、飲酒習慣、營養不良、家族疾病史、高血壓等)和缺血性心臟病之間的關係。

## 材料與方法

### 一、研究地區的選擇

本研究係選擇臺灣西南沿海布袋鎮的好美、復興、新民三里作為研究地區，該三里為烏腳病盛行率最高的地區，好美里為千分之13.6，復興里為千分之9.6，新民里為千分之10.3[19]。該地區居民使用深井水超過50年。該研究地區的深井水平均砷含量為0.70-0.90 ppm[20]。在1960年，臺灣省政府開始在該地區裝設自來水，但普及率在1970年時仍很低，目前深井水已不再被飲用，但是仍然被用作養魚和農業用途。

### 二、研究對象

本研究自78年1至2月起在布袋鎮好美、復興、新民三里進行訪視及健康檢查。本研究係以30歲以上居民做為研究族群，因此受

訪對象係指民國47年12月底以前出生之現住居民。所謂現住居民，係指一週內至少五天居住在研究地區者。對於未設戶籍的流動人口，若合乎本研究之年齡及居住條件，也納入受訪之列，符合條件共2258人。82年2月為第五次健康檢查，參加人數共590人，選取78名心電圖判讀為缺血性心臟病之居民為病例組，選取384名心電圖正常且無心絞痛或疑患心肌梗塞之居民為對照組，作為缺血性心臟病病例及其健康對照多重危險因子之比較分析。

### 三、基本資料之問卷訪視調查

本研究係以結構式問卷調查訪視每名研究對象，問卷內容包括社會人口學資料，抽菸與喝酒習慣，日曬暴露，蕃薯簽食用年數、職業史、居住史、飲水史與家族疾病史等危險因子。

### 四、健康檢查

進行健康檢查項目包括：身高、體重、腰圍、臀圍、血壓、血糖耐受性試驗、血清生化值、尿液常規九項試驗及心電圖。

### 五、生物檢體採集及檢驗

每名研究對象以真空採血器採集30 mL血液分離出血清、周邊淋巴球和紅血球，分別予以冷凍貯存，以備利用自動生化分析儀測量常規檢查項目和血清中總膽固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等項目。

### 六、血清微量營養素的測定

收集自研究個案的禁食血液檢體，當日經離心分裝後，儲存於-70℃，直到進行實驗分析時才取出使用，血清經前處理後以高效率液相層析法(high performance liquid chromatography, HPLC, 日本日立公司製)進行血清維生素A、維生素E、 $\alpha$ -胡蘿蔔素、 $\beta$ -胡蘿蔔素及蕃茄紅素的測定。

### 七、資料分析



本研究資料分析使用套裝軟體DbaseIII plus及SAS 6.04版分析資料，缺血性心臟病病例及其健康對照的危險因子以對比值、卡方檢定進行分組資料之單變項分析，並以對數複迴歸模式(multiple logistic regression model)，進行多變項分析。

## 結 果

表一為缺血性心臟病病患與其健康對照者的社會人口學資料。大部份的研究對象是已婚且教育程度是國小或不識字，病患與健康對照者的婚姻狀況以及教育程度的分布相近。抽菸和喝酒與缺血性心臟病間並無顯著

表一 缺血性心臟病患者及其健康對照者之社會人口學與長期砷暴露資料

變項名稱	病例組人數(%)	對照組人數(%)	危險對比值 (95%信賴區間)
婚姻狀況 <sup>b</sup>			
已婚	59 (79.7)	138 (71.5)	1.00 (參考值)
鰥寡/離婚/未婚	9 (12.2)	29 (15.0)	0.73 (0.32-1.63)
未知	6 ( 8.1)	26 (13.5)	0.54 (0.21-1.38)
教育程度 <sup>b</sup>			
不識字	26 (35.1)	48 (24.9)	1.00 (參考值)
國小	32 (43.2)	79 (40.9)	0.74 (0.40-1.40)
國中及以上	10 (13.5)	40 (20.7)	0.46 (0.20-1.07)
未知	6 ( 8.2)	26 (13.5)	0.43 (0.16-1.17)
吸菸習慣			
無	58 (78.4)	146 (75.6)	1.00 (參考值)
有	8 (10.8)	18 ( 9.3)	1.17 (0.38-3.56)
飲酒習慣			
無	62 (83.8)	153 (79.3)	1.00 (參考值)
有	6 ( 8.1)	14 ( 7.3)	1.29 (0.42-3.92)
肥胖指數(kg/m <sup>2</sup> )			
<25	30 (40.5)	101 (52.3)	1.00 (參考值)
25-26	18 (24.3)	47 (24.4)	1.29 (0.65-2.54)
≥27	26 (35.1)	45 (23.3)	1.95 (1.03-3.66)*
飲用深井水年數(年)			
<13	7 ( 9.5)	43 (22.3)	1.00 (參考值) <sup>a</sup>
13-29	42 (56.8)	99 (51.3)	2.55 (1.02-6.37)*
≥30	25 (33.8)	51 (26.4)	2.89 (1.01-8.29)*
累積砷暴露(毫克/升·年)			
0	6 ( 8.1)	25 (13.0)	1.00 (參考值) <sup>a</sup>
<15	16 (21.6)	56 (29.0)	1.17 (0.41-3.34)
≥15	29 (39.2)	55 (28.5)	2.02 (0.71-5.76)
未知	23 (31.1)	57 (29.5)	1.53 (0.52-4.45)

\* P<0.05

+ 0.05<P<0.1

<sup>a</sup> 調整年齡、性別之危險對比值

<sup>b</sup> 病例組六名和對照組二十六名婚姻狀況與教育程度未知



相關，隨著肥胖指數的增加，缺血性心臟病的危險性也顯著的增加。飲用高砷深井水13-29年、30年以上者與飲用13年以下者相較，其罹患缺血性心臟病之相對危險性分別是2.55、2.89，表示隨著飲用深井水年數的增加罹患缺血性心臟病危險性也顯著增加。

表二為調整年齡、性別、糖尿病有無與抽菸狀況等其它缺血性心臟病危險因子之對數迴歸分析。結果發現缺血性心臟病與有無高血壓、飲用高砷深井水年數和血清中 $\alpha$ -、 $\beta$ -胡蘿蔔的濃度有顯著的相關性。高血壓患者罹患缺血性心臟病的危險性是無高血壓者的3.07倍。飲用高砷深井水年數越長的人以及血清中 $\alpha$ -、 $\beta$ -胡蘿蔔素越低的人有較顯著的患病危險性。

## 討 論

本研究中發現缺血性心臟病的危險性與

飲用高砷深井水年數有劑量效應關係，在調整年齡、性別、肥胖指數、高血壓之後此關係仍然存在，這結果與其它學者的研究結果相同[21-29]。砷引起的缺血性心臟病與抽菸、喝酒、脂質等已知的危險因子在本研究中並無相關，先前的研究中也顯示在高砷地區抽菸及血清脂質與致死性缺血性心臟病[24]和周邊血管疾病[21,24]之間無相關性存在，也與肥胖和高脂血症無關。

無機砷引起粥狀硬化的反應機制仍須再探討，無機砷致缺血性心臟病病因可能是作用在心血管疾病的危險因子如高血壓、糖尿病上或直接導致動脈粥硬化。最近的研究指出，長期攝入無機砷會增加高血壓、糖尿病的盛行率而且呈劑量效應關係[30,31]，高血壓與心血管疾病之間也有相關性存在[32]，本研究也發現高血壓患者缺血性心臟病危險性顯著增加，即使是調整高血壓的有無之後，無機砷的攝入仍與缺血性心臟病的危險

表二 缺血性心臟病危險因子多變項對數迴歸分析<sup>a</sup>

變 項 名 稱	危險對比值(95%信賴區間)
總膽固醇／高密度脂蛋白膽固醇 (每增加一單位)	0.85 (0.67-1.07)
肥胖指數(kg/m <sup>2</sup> )	
<25	1.00
25-26	1.28 (0.59-2.74)
≥27	1.87 (0.87-4.00)
高血壓	
無	1.00
有	3.07 (1.51-6.26) **
飲用深井水年數(年)	
<13	1.00
13-29	2.29 (0.82-6.41)
≥30	2.75 (0.83-9.08)+
血清中 $\alpha$ -與 $\beta$ -胡蘿蔔素濃度( $\mu$ g/dL)	
<8.71	1.00
8.71-14.26	0.30 (0.12-0.73)**
>14.26	0.40 (0.19-0.84)**

\* P<0.05

+ 0.05<P<0.1

\*\* P<0.01

<sup>a</sup> 對數迴歸分析變項尚包括年齡、性別、糖尿病的有無、吸菸狀況等



性有顯著的相關。無機砷引起多樣性的血管損傷，肝血管肉瘤的情形也曾被報導過，體突變以及血管肉瘤等細胞增生現象，可能在砷引起的粥狀硬化過程中扮演重要角色。

心血管疾病危險性因維生素A的先驅物質β-胡蘿蔔素的增加而減少[33-36]，實驗研究也發現抗氧化物預防低密度脂蛋白的氧化及延遲粥狀硬塊的形成[37,38]。β-胡蘿蔔素是否可以預防人體的粥狀硬化生成仍未知，然而β-胡蘿蔔素可能經由切斷自由基[39]，在粥狀硬化生成時加強免疫反應[40]。此外，血清中有較高量的類胡蘿蔔素可能表示攝食較多蔬果類食物[41]，而蔬果中含有維生素、硒、纖維等其它的化合物，可能有抗氧化力可以減低癌症和心血管疾病的危險性[42]。

最近的研究發現，患有缺血性心臟病的瑞典男性其血清γ-維生素E濃度較低[43]；在歐洲進行之缺血性心臟病例對照研究，發現病例組的患者脂肪組織內的平均β-胡蘿蔔素含量顯著低於對照組患者，而α-維生素E並無顯著不同[44]；心肌梗塞重疊病例對照研究也顯示β-胡蘿蔔素含量較低者心肌梗塞的危險性較高[45]。再者，一個12年的追蹤研究也發現心血管疾病的死亡率與血清β-胡蘿蔔素含量偏低有關[14]，攝取β-胡蘿蔔素也能減少吸菸者缺血性心臟病的危險性[46]。本研究中發現缺血性心臟病與血清中類胡蘿蔔素濃度成反比，顯示較低的類胡蘿蔔素攝取量可能是該地區罹患ISHD的易感受因子。

## 致 謝

本研究計畫承國家科學委員會贊助經費(NSC-84-2331-B-038-010-M19, NSC-85-2331-B-038-024, NSC-86-2314-B-038-038)，特此致謝。

## 參考文獻

1. Welch K, Higgins I, Oh M, Burchfiel C. Arsenic exposure, smoking, and respiratory cancer in copper smelter workers. *Arch Environ Health* 1982;**37**:325-35.

2. Gustavsson P, Gustavsson A, Hogstedt C. Excess mortality among Swedish chimney sweeps. *Br J Ind Med* 1987;**44**:738-43.
3. Wingren G, Axelson O. Mortality in the Swedish glassworks industry. *Scand J Work Environ Health* 1987;**13**:412-6.
4. Zaldivar R. A morbid condition involving cardiovascular, broncho-pulmonary, digestive and neural lesions in children and young adults after dietary arsenic exposure. *Zentralbl Bakteriol* 1980;**170**:445-6.
5. Tsuda T, Nagira T, Yamamoto M. An epidemiological study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. *Ind Health* 1990;**28**:53-62.
6. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancer and vascular disease. *Am J Epidemiol* 1989;**130**:1123-31.
7. Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis: current concepts. *Journal of American Medicine Association* 1990;**264**:3047-52.
8. Richard MH, Harinder SG. Antioxidants and the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1995;**155**:241-6.
9. Burton GW, Ingold KU. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. *Ann N Y Acad Sci* 1989;**570**:7-22.
10. Krinsky NI, Deneke SM. Interaction of oxygen and oxy-radicals with carotenoids. *J Natl Cancer Inst* 1982;**69**:205-210.
11. Gey KF. On the antioxidant hypothesis with regard to arteriosclerosis. *Bibl Nutr Dieta* 1986;**37**:53-91.
12. Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Schup W, Klap M. A population based on case-control study of the association of serum antioxidants and myocardial infarction. In: *Proceedings of Epidemiologic Research Society*, 1991, N.Y., Buffalo, NY.
13. Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CA,



- Elton RA, Gey KF, Oliver MF. Risk of angina pectoris and plasma concentration of vitamins A, C, E and carotene. *Lancet* 1991;**337**:1-5.
14. Gey KF, Stahelin HB, Eichholzer M. Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischemic heart disease and stroke: prospective basel study. *Clin Invest* 1993b;**71**:3-6.
  15. Gey KF, Puska P. Plasma Vitamin C and A inversely correlated to mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;**570**:268-82.
  16. Gey KF, Stahelin HB, Puska P, Evans A. Relationship of plasma level of vitamin C to mortality from ischemic heart disease. *Ann N Y Acad Sci* 1989;**570**:110-23.
  17. Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma Vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr*. 1991;**53**(suppl 1):326s-34s.
  18. Kok FJ, De Bruijn AM, Vermeeren R et al. Serum selenium, vitamin antioxidants and cardiovascular mortality: a 9-year follow-up study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 1987;**45**:462-8.
  19. Wu HY, Chen KP, Tseng WP, Hsu CL. Epidemiologic studies on blackfoot disease: I. Prevalence and incidence of this disease by age, sex, year, occupation and geographical distribution. *Memmoir College Med. Natl Taiwan Univ* 1961;**7**:33-50.
  20. Tseng WP, Chen WY, Sung JL, Chen JS. A clinical study of blackfoot disease in Taiwan: An endemic peripheral vascular disease. *Memmoir College Med Natl Taiwan Univ* 1961;**7**:1-18.
  21. Chen CJ, Wu MM, Lee SS, Wang JD, Chen SH, Wu HY. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water: multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis* 1988;**8**:452-60.
  22. Grobe JW. Peripheral circulatory disorders and acrocyanosis with arsenic. *Berufs Dermatosen* 1976;**24**:78-84.
  23. Lagerkvist BE, Linderholm H, Nordberg GF. 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* 1988;**60**:361-4.
  24. Chen CJ, Chiou HY, Chiang MH, Lin LJ, Tai TY. Dose-response relationship between ischemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;**16**:504-10.
  25. Zaldivar R. A morbid condition involving cardiovascular, bronchopulmonary, digestive and neural lesions in children and young adults after dietary arsenic exposure. *Zentralbl Bakteri* 1980;**170**:44-56.
  26. Hansen ES. Mortality from cancer and ischemic heart disease in Danish chimney sweeps: a five-year follow-up. *Am J Epidemiol* 1983;**117**:160-4.
  27. Axelson O, Dahlgren E, Janssen CD, Rehnlund SO. Arsenic exposure and mortality: a case reference study from a Swedish copper smelter. *Br J Ind Med* 1978;**35**:8-15.
  28. Van Poppel G. Epidemiological evidence for (-carotene in prevention of cancer and cardiovascular disease. *European J Clinical Nutrition* 1996;**50**(suppl 3):S57-S61.
  29. Kristenson M, Zieden B, Kucinskiene Z et al. Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men: concomitant cross sectional study of men aged 50. *Br Med J* 1997;**314**:629-33.
  30. Chen CJ, Hsueh YM, Lai MS et al. Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension* 1995;**25**:53-60.

31. Lai MS, Hsueh YM, Chen CJ et al. Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1994;**139**:484-92.
32. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med* 1993;**153**:598-615.
33. Morris DL, Kritchevsky SB, Davis CE. Serum carotenoids and coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 1994;**272**:1439-41.
34. Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouh M, Yusuf S. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1995;**123**:860-72.
35. Kohlmeier L, Hastings SB. Epidemiologic evidence of a role of carotenoids in cardiovascular disease prevention. *Am J Clin Nutr* 1995;**62**:1370S-6S.
36. Pandey DK, Shekelle R, Selwyn BJ, Tangney C, Stamler J. Dietary vitamin C and (-carotene and risk of death in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1995;**142**:1269-78.
37. Halliwell B. Oxidation of low-density lipoproteins: questions of initiation, propagation, and the effect of antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995;**61**:670S-7S.
38. Gerster H. Potential role of beta-carotene in the prevention of cardiovascular disease. *Int J vitam Nutr Res* 1991;**61**:277-91.
39. Krinsky NI. Antioxidant functions of carotenoids. *Free Rad Biol Med* 1989; **7**: 617-35.
40. Bendich A. Carotenoids and immune response. *J Nutr* 1989;**119**:112-5.
41. Campbell DR, Gross MD, Martini MC, Grandits GA, Slavin JL, Potter JD. Plasma carotenoids as biomarkers of vegetable and fruit intake. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1994;**3**:493-500.
42. National Research Council, Committee on Diet and Health, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences. *Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk*. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
43. Ohrvall M, Sundl of G, Vessby B. Gamma, but not alpha, tocopherol levels in serums are reduced in coronary heart disease patients. *J Intern Med* 1996;**239**:111-7.
44. Kardinaal AFM, Kok FJ, Ringstad J et al. Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction the EURAMIC study. *Lancet* 1993;**342**:1379-84.
45. Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Schup W, Klag MJ. Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and (-tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation* 1994;**90**:1154-61.
46. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;**328**:1450-6.

