

# 砷暴露與週邊血管疾病

曾慶孝<sup>1,\*</sup> 張春琴<sup>3</sup> 邱弘毅<sup>2</sup>

薛玉梅<sup>2</sup> 陳建仁<sup>4</sup>

CHIN-HSIAO TSENG<sup>1,\*</sup>, CHOON-KHIM CHONG<sup>3</sup>, HUNG-YI CHIOU<sup>2</sup>, YU-MEI HSUEH<sup>2</sup>, CHIEN-JEN CHEN<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 台大醫院內科部新陳代謝科，台北市中山南路7號

Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung-Shan South Road, Taipei.

<sup>2</sup> 台北醫學院公共衛生研究所

Graduate Institute of Public Health, Taipei Medical College, Taipei.

<sup>3</sup> 長庚醫院復健科

Department of Rehabilitation, Chang Gung Memorial Hospital, and Chong's Physical Medicine and Rehabilitation Clinic, Taipei.

<sup>4</sup> 台大公共衛生學院流行病學研究所

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

\* 通訊作者Correspondence author. E-mail: khim@ha.mc.ntu.edu.tw

由國內外的許多研究均可發現砷暴露可導致週邊血管疾病的發生。本文綜論國內外從過去至今有關砷與週邊血管疾病相關性的研究結果。從國外的研究報告可發現由不同暴露源所致之砷中毒均可發生肢體之缺血性變化或壞疽。而台灣西南沿海一帶曾經流行一時之烏腳病即被認為與飲用含有高砷濃度的深井水有關。近年的研究發現烏腳病盛行區居民在未發生烏腳病以前，若以超音波儀器予以診斷，有相當高的比例罹患週邊血管疾病，而此週邊血管疾病的盛行率與長期砷暴露指標間具有劑量效應關係。傳統的動脈粥狀硬化危險因子對烏腳病盛行區的週邊血管疾病發生似乎並不是很重要。砷的致動脈粥狀硬化作用機轉至今仍未完全明瞭，然而它可能經由對內皮細胞的傷害、刺激血管平滑肌的增生、導致蛋白質或染色體的改變、及與其它元素的交互作用等引起。(中華衛誌 1999；18(附冊 1)：155-162)

關鍵詞：砷中毒、週邊血管疾病、烏腳病、動脈粥狀硬化、劑量效應關係。

## Arsenic Exposure and Peripheral Vascular Disease

Long-term arsenic exposure has been found to be associated with peripheral vascular disease in a variety of studies. This paper reviewed this association from the literature. Reports from other countries has discovered that arsenic exposure from different sources could cause ischemic changes and gangrene of the lower extremities. Along the southwestern coast of Taiwan, an endemic peripheral vascular disease known as 'blackfoot disease' has been linked to the exposure of drinking high arsenic-containing water from artesian wells. Recent studies carried out in this endemic area confirmed the presence of preclinical peripheral vascular disease with high prevalence rate and a dose-response relationship between the peripheral vascular disease and arsenic exposure. This association is independent of the traditional atherosclerotic risk factors. The atherogenic mechanism of arsenic is not fully known. However, arsenic has been found to cause damage of the endothelial cells, stimulate proliferation of smooth muscle cells of the vascular wall, causing aberration in protein and chromosome, and interact with other elements. All of these effects could be responsible for its atherogenic action. (Chin J Public Health. (Taipei): 1999;18(suppl-1):155-162)

**Key words:** arsenic intoxication, peripheral vascular disease, blackfoot disease, atherosclerosis, dose-response relationship.

## 前言

砷元素可以各種不同的有機或無機化合物存在於環境中或生物體內。在環境中，它可以分佈在土壤、空氣、水或食物中。它的含量是地殼中排名第二十的元素。隨著人類在醫藥及工業上之發展，又增添了許多的化合物。因此人類可由環境、藥品或工業產品接觸到有機或無機砷。在職業暴露中，以無機砷如三氧化砷為主，主要由空氣中之塵粒而吸入體內。三氧化砷由於無味且外觀類似食用糖，因此過去經常被用來自殺或殺人。Arsine ( $\text{AsH}_3$ ) 在室內溫度及壓力下為氣體，主要在生產半導體過程中，當砷以酸性溶液濾除時形成，可很快由肺部吸入體內。有機砷，如殺蟲劑，主要經由皮膚吸收[1]。

慢性砷暴露，通常與無機砷，如三氧化砷等有關，可引起多重器官之病變。砷可對皮膚、神經系統及血管循環系統產生非惡性之變化，但亦可導致一些惡性病變。本文擬就國內外許多有關砷暴露與週邊血管疾病間的研究作一番回顧性探討。

## 國外之研究報告

砷導致週邊血管疾病之報告在世界各地之文獻相當多。早在1898年，Geyer 即指出在Reichenstein (今日波蘭之Silesia) 礦區之居民長期飲用含砷甚高的溪水後引起下肢壞疽的現象[2]。1926年，Zinny 亦報告在長期飲用含砷水的人會發生下肢之潰瘍，由於不易癒合而終至需要截肢[3]。1930年代，許多報告陸續發現由於誤注射含砷針劑、服用含砷藥物(如Fowler's solution)或暴露於含砷之殺蟲劑而導致肢體之壞疽或發生Raynaud's disease [4,5]。1925年以後開始使用含砷化合物殺蟲劑，1930年前後普遍使用，隨後即陸續有慢性砷中毒的報告。由於當時德國之製酒從業員有許多人暴露於含砷殺蟲劑而發生肢體壞疽，導致1942年德國政府頒佈法令禁止使用含砷殺蟲劑。

Butzengeiger 於1940年代共報告了800~1000例慢性砷中毒病人，其中約四分之

一有週邊血管疾病之症狀，包括手足之冰冷感，肢體溫度之變化，肢端發紺(acrocyanosis)，網狀青斑(livedo reticularis)，皮膚變白(pallor)，足部脈搏消失及肢端之壞疽等。其特徵為易患下肢及通常為兩側同時出現，上肢壞疽則較罕見，但亦有一例發生陰莖壞疽[6,7]。砷中毒導致週邊血管病變一般只發生於慢性中毒者，而暴露之時間一般更長達10至15年。在慢性砷中毒之葡萄園工人之屍體解剖中，Roth 報告24例中發現2例[8]，而Braun 則報告16例中[9]有一例有週邊血管疾病。

Grobe 之報告更指出100位在葡萄園工作的人，平均砷暴露為20年，而在終止暴露30年後，在50至80歲的年齡層中其週邊血管疾病率高達60%至95%，其中有6例較為嚴重而有壞疽發生；在控制組中只有1~2%有週邊血管疾病[10]。在智利[11,12]及墨西哥[13]亦有人報告在暴露於高含砷水的居民中發生類似台灣烏腳病之週邊血管疾病。Lagerkvist 等人則指出在冶銅工人，由於長期受到砷暴露而引起Raynaud's phenomenon [14]。

## 台灣烏腳病與砷之關係

無機砷之長期暴露被指出與台灣西南沿岸之地方流行性週邊血管疾病—烏腳病有關[15-18]。臨床上，病人早期以患部肢體有麻木感、劇痛感、發冷、膚色蒼白來表現，疾病持續進行可至膚色變黑、糜爛、壞疽甚至肢體自然脫落[19]。葉及侯的報告指出，在烏腳病病人之3例屍體解剖及63個截肢中，有30%的病理變化呈現血栓血管炎閉塞(thromboangiitis obliterans)，而70%呈現動脈硬化閉塞(arteriosclerosis obliterans)。血栓血管炎閉塞之病理特徵主要為：1.包括小動脈(arterioles)，小靜脈(venules)及前微血管(precapillaries)之類纖維壞死(fibrinoid necrosis)；2.血管內膜細胞之增生；3.血管壁中發炎細胞之瀰漫性侵潤，以致於形成非化膿性及非栓塞性之結節狀動脈炎。動脈硬化閉塞之病理特徵則為：1.血栓及新生血管之形成，導致血管數目減少、管徑變小及結締組織取代了血

管形成癭痕組織；2.內膜之硬化；3.中膜之鈣化；4.外膜之纖維化[20]。

烏腳病之病因被指出與地河井水中含有高濃度之砷有關[21, 22]。流行病學之研究亦指出烏腳病之盛行率與飲水砷濃度有劑量效應關係。在盛行區之飲水砷濃度 $<0.30$ ， $0.30\sim0.59$ 及 $0.60\text{ mg/L}$ 地區中，烏腳病盛行率在20~39歲之年齡層分別為0.5，1.3及1.4%；在40~59歲之年齡層分別為1.1，3.2及4.7%；而在60歲以上之年齡層分別為2.0，3.2及6.1%[18]。世界衛生組織之報告指出20公克無機砷之攝食約等於3%之烏腳病盛行率[23]。

### 台灣烏腳病地區週邊血管疾病與砷暴露之相關性

綜觀過去探討砷與烏腳病關係的研究報告，仍有一些地方受到質疑，如：1. 過去對烏腳病之診斷完全依據臨床之症狀與理學檢查結果，如肢端之麻木感、冰冷、間歇性跛行、壞疽及週邊脈搏之微弱等。這些診斷方式多屬於主觀感覺，因而會受到許多環境變異與檢查者不同的影響；2. 過去在砷暴露指標上，多以井水含砷濃度來代表，未考慮到飲用期間之長短；3. 過去之研究並未考慮到流行病學研究上許多干擾因素的作用；4. 過去的研究以已患病之病人為研究對象，且許多患者已發生截肢，由於疾病會改變一個人的健康行為及生理機能，因此會干擾因果關係之判斷。由於烏腳病的誘發期相當長，大約需要20~30年，因此如果能在臨床發病以前做診斷，將更易於闡明因果關係。基於以上之原因，吾人曾進行一系列相關之研究。

在582位居住在烏腳病盛行區之成年人(男性263人，女性319人，平均年齡±標準差為 $52.6\pm10.6$ 歲)，吾人以超音波測量雙側肱動脈、後脛動脈、及足背動脈的收縮血壓，並以踝肱指數 $<0.90$ 作為週邊血管疾病診斷的標準。長期砷暴露之指標則包括以下三者：1. 居住於烏腳病盛行區之年數；2. 飲用含砷地河井水年數；3. 依據其飲用不同口井之年數與該口井之含砷濃度計算而得之累積砷暴露

量(以毫克/公升-年為單位)。由多變項對數迴歸分析發現週邊血管疾病與長期砷暴露指數間有明顯之劑量效應關係。在調整年齡、性別、身體質量指數、抽菸、膽固醇、三酸甘油酯、糖尿病、及高血壓等因素之影響後，累積砷暴露量在 $0.1\sim19.9$ 與 $20\text{ 毫克/公升-年}$ ，相對於未暴露者之對比值(95%信賴區間)分別為 $2.77(0.84\sim9.14)$ 與 $4.28(1.26\sim14.54)$ 。而週邊血管疾病的盛行率與三種長期砷暴露指標間均呈劑量效應關係[24]。

由於血脂質與動脈粥狀硬化間的關係甚為密切，吾人又進一步分析烏腳病盛行地區之週邊血管疾病與血脂質之關係。在533名成人之週邊血管超音波檢查中共有63人之踝肱指數 $<0.90$ 而定義為有週邊血管疾病。血脂質濃度測定包括：總膽固醇、三酸甘油酯、高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、apo AI、及apo B等六項。長期砷暴露指標與前述相同。此研究亦將可能之干擾因素考慮在內，包括：年齡、性別、身體質量指數、抽菸、糖尿病、及高血壓等。在比較有無週邊血管疾病二組之血脂質濃度時，並未發現顯著之差異。進一步將各血脂質濃度分為五等分，並以第一等分為參考組，在比較其它各組與參考組之週邊血管疾病之對比值時，亦未發現有顯著之差異。然而週邊血管疾病卻與長期砷暴露指標間存有明顯之劑量效應關係。相對於未暴露組，累積砷暴露量在 $0.1\sim19.9$ 與 $20\text{ 毫克/公升-年}$ 者之多變項調整後之對比值分別為 $2.77$ 與 $4.68$ 。本研究之結果指出：烏腳病盛行區居民之週邊血管疾病與血脂質沒有明顯的關係[25]。

### 砷致動脈粥狀硬化的可能機轉

雖然砷暴露與動脈粥狀硬化由許多臨床及流行病學的研究已相當的確定，但是其作用機轉卻仍未完全明瞭，由於砷與其它的動脈粥狀硬化危險因子如糖尿病[27]及高血壓[28]亦有關聯，因此砷的致動脈粥狀硬化作用也有可能透過這些危險因子的影響而間接作用。然而由我們的研究指出在調整了許多傳統的危險因子後，砷的作用仍然存在，因



此其作用應該是獨立的。陳等人在789位烏腳病病人的十五年追蹤研究中指出：相較於台灣地區的人口或烏腳病盛行區的其他居民，烏腳病患者的心臟血管疾病、週邊血管疾病、和膀胱、皮膚、肺、及肝癌的死亡率都有意義地高出許多[29]。此結果顯示烏腳病盛行區之深井水飲用與動脈粥狀硬化及癌症的關係。砷及其它物質如游離輻射、氯乙烯單體、吸菸及含有多環芳香烴之工作廢氣等都有致癌及致動脈粥狀硬化的雙重作用[30]。由於暴露於這些物質可同時導致動脈粥狀硬化與癌症，因此這二類疾病便有可能具有類似之形成機轉。體細胞突變(somatic mutation)就被認為是它們的共同基本病理成因[30]。Benditt及Benditt由於在glucose-6-phosphatase之異質接合體發現在一個動脈粥狀硬化病灶內只有一種平滑肌細胞而提出了單株假說，認為每一個病灶皆由一個平滑肌細胞增生演變而來[31]。絕大多數的癌症都屬於單株來源。砷有許多化學性質與氮及磷很類似，而氮及磷又是DNA、RNA、及蛋白的主要形成元素。砷已知可引起染色體的改變[32]，及姊妹子染色體交換(sister chromatid exchange) [33]。砷可以干擾DNA的修復[34]。由於大部分的酵素都靠ATP所參與的磷酸化作用與去磷酸化作用的調節，砷即可透過阻止ATP的形成而干預正常酵素作用。由於砷可和蛋白質分子的硫基基作用，因此它亦可透過破壞雙硫鍵的形成而影響正常蛋白分子的作用。有研究報告指出砷抑制類固醇與其受器的結合即透過此作用機轉[35]。因此砷的致動脈粥狀硬化作用是否亦經由干擾蛋白質的結構與功能而致，實為值得進一步探討的課題。動脈粥狀硬化與一些基因遺傳可能有關，而砷亦可導致細胞的轉形(transformation)、染色體的改變、姊妹子染色體交換和干預基因的複製等[30]。因此砷亦可能影響致動脈粥狀硬化的相關基因的表現與結構。以上所述之作用機轉均可用以解釋砷的致動脈粥狀硬化和致癌症的雙重作用，亦提示體細胞突變可能是其基本成因[30]。

體細胞突變的假說並不排斥其它假說的可能性。動脈粥狀硬化的傷害反應假說亦可

用來解釋砷的作用。有人指出砷與血管壁的親和性和對內皮細胞的毒殺性[36]，砷亦可引起平滑肌細胞的繁殖[37]。這些觀察可用以解釋砷對血管壁細胞的傷害進而導致平滑肌細胞的增生和動脈粥狀硬化的形成。

一些稀有元素如鎂[38]、銅[39]、鋅[40]、及硒[41]等都具有抗動脈粥狀硬化的作用。阿金胺氨基酸近年被發現是氧化氮的前驅物質[42]。而氧化氮本身具有很強的血管擴張作用，亦可抑制血小板的凝集、單核細胞的黏附、趨化作用和平滑肌細胞的增生等[43-46]。抗氧化物質如 $\alpha$ -tocopherol [47]、維生素C [48]、 $\beta$ -胡蘿蔔素[49]等可抑制脂蛋白的氧化進而保護血管免於產生動脈粥狀硬化病灶。相反地，一氧化碳、二硫化碳(carbon disulfide)、某些aliphatic nitrates、鉛及鎘等則可導致動脈粥狀硬化[50]。以上這些觀察使我們知道動脈粥狀硬化的成因是相當複雜的，而稀有元素在其形成過程中即可扮演著舉足輕重的角色。砷可與這些化學物質或元素產生交互作用。砷可促進腎臟對銅的排泄，亦可提昇鉛及鎘的作用[51]。砷亦可增進硒由膽道排出體外[52]。

Pershagen等人的報告指出冶礦工人的砷暴露與抽菸對肺癌的死亡率有相乘協合作用(multiplicative effect)[53]。他們亦指出砷和工業廢氣中的致癌物質benzo(a)pyrene間有正交互作用[54]。氧自由基(oxygen radicals)亦可能是砷導致傷害的媒介物質，因為在實驗室的研究中若加入清除自由基的酵素--superoxide dismutase，會減輕砷對淋巴細胞產生的姊妹子染色體交換頻率[55]。砷亦可抑制Sprague Dawley rat的腸道對水份、鈉、葡萄糖、及白胺基酸之吸收[56]。砷是否亦可抑制前述氧化物質的吸收則尚待研究。砷可與鋅競爭金屬結合蛋白而影響DNA結合與修復蛋白的zinc fingers的表現，以致於改變了這些蛋白的生理作用[57]。鋅可抑制tumor necrosis factor引起之內皮細胞和DNA的破壞，及細胞的分解[57]。烏腳病病人被指出同時有鋅缺乏的現象，因此砷的致動脈粥狀硬化作用勢必更形惡化[57]。綜合以上所言，砷可透過各種不同的機轉而產生致癌和致動脈粥狀硬化

的作用。

## 結 論

居於血管疾病與長期砷暴露間之相關強度、劑量效應關係、許多報告的一致性及時序上之正確性，在在都顯示砷與動脈粥狀硬化間存在著因果相關的關係。由世界各地之報告亦令人瞭解在長期的環境或職業暴露後所造成的嚴重衝擊。砷引起週邊血管疾病有一相當長的潛伏期。遠在烏腳病發生前，即可發現有下肢動脈疾病的次臨床變化[58]和微循環障礙[59]。雖然砷的許多傷害的作用機轉至今仍未完全明瞭，然而透過暴露源的切斷將可有效地去防止其健康危害。

## 誌 謝

感謝國科會及台大醫院資助一系列有關烏腳病及砷暴露對健康危害的研究(NSC-86-2314-B-002-326, NSC-87-2314-B-002-245, NSC-88-2621-B-002-030, NSC-89-2320-B-002-125, NTUH-82042-B16, NTUH-84109-B27, NTUH-85140-A07)。

## 參考文獻

1. Franzblau A, Lilis R. Acute arsenic intoxication from environmental arsenic exposure. *Arch Environ Health* 1989;**44**:385-90.
2. Geyer L. Über die chronischer Hautveränderungen beim Arsenicismus und Betrachtungen über die Massenerkrankungen in Reichenstein in Schlesien. *Arch Dermat Syph* 1898;**43**:221-80.
3. Tseng CH. Peripheral vascular disease and microcirculatory defects among residents in the endemic areas of blackfoot disease. Ph. D. dissertation of the Graduate Institute of Public Health, College of Public Health, National Taiwan University, 1996.
4. Kraetzer AF. Raynaud's disease associated with chronic arsenical poisoning. *JAMA* 1930;**94**:1035-7.

5. Moench IM. A case of chronic arsenic poisoning in a child associated with profound anemia and scleroderma. *NY State J Med* 1936;**14**:1029-32.
6. Butzengeiger KH. Über periphere Zirkulationsstörungen bei chronischer Arsenvergiftung. *Klin Wchnschr* 1940;**19**:523-7.
7. Butzengeiger KH. Die chronische Arsenvergiftung der Winzer. *Aerztl Wchnschr* 1949;**4**:219-41.
8. Roth F. Über die chronische Arsenvergiftung der Moselwinzer unter besonderer Berücksichtigung des Arsenkrebses. *Ztschr f. Krebsforsch* 1956;**61**:287-319.
9. Braun W: Krebs an Haut und inneren Organen, hervorgerufen durch Arsen. *Deut Med Wchnschr* 1958;**83**:870-2.
10. Grobe JW. Peripheral circulatory disorders and acrocyanosis with arsenic (in German). *Berufs Dermatosen* 1976;**24**:78-84.
11. Borgoño JM, Greiber R. 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. 1972;13-24.
12. Borgoño JM, Vincent P, Venturino H, Infante A. Arsenic in the drinking water of the city of Antofagasta: epidemiological and clinical study before and after the installation of the treatment plant. *Environ Health Perspect* 1977;**19**:103-5.
13. Salcedo JC, Portales A, Landecho E. 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*. 1984;**12**:12-6.
14. Lagerkvist B, Linderholm H, Nordberg GF. Vasospastic tendency and Raynaud's phenomenon in smelter workers exposed to arsenic. *Environ Research* 1986;**39**:465-74.

15. Tseng CH. Peripheral vascular disease and microcirculatory defects in residents of blackfoot disease hyperendemic villages in Taiwan. *J Intern Med Taiwan* 1999;**10**:88-92.
16. Wu HY, Chen KP, Tseng WP, Hsu CL. Epidemiologic studies on blackfoot disease: I. Prevalence and incidence of the disease by age, sex, year, occupation and geographical distribution. *Mem College Med Natl Taiwan Uni* 1961;**7**:33-50.
17. Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 1968;**40**:453-63.
18. Tseng WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 1977;**19**:109-19.
19. Tseng WP, Chen WY, Sung JL, Chen JS. A clinical study of blackfoot disease in Taiwan, an endemic peripheral vascular disease. *Mem Coll Med Natl Taiwan Univ* 1961;**7**:1-18.
20. Yeh S, How SW. A pathological study on the blackfoot disease in Taiwan. *Rep Ins of Pathol Natl Taiwan Univ* 1963;**14**:25-73.
21. Chen KP, Wu HY, Wu TC. Epidemiologic studies on blackfoot disease in Taiwan. 3. Physicochemical characteristics of drinking water in endemic blackfoot disease areas. *Memoirs College Med Natl Taiwan Univ* 1962;**8**:115-29.
22. Chi IC, Blackwell RQ. A controlled retrospective study of blackfoot disease: an endemic peripheral gangrene disease in Taiwan. *Am J Epidemiol* 1968;**88**:7-24.
23. World Health Organization (WHO). *Environmental Health Criteria 18: Arsenic*. WHO Geneva: 1981;43-102.
24. Tseng CH, Chong CK, Chen CJ, Tai TY. Dose-response relationship between peripheral vascular disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan. *Atherosclerosis* 1996;**120**:125-33.
25. Tseng CH, Chong CK, Chen CJ, Tai TY. Lipid profile and peripheral vascular disease in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Angiology* 1997;**48**:321-35.
26. Tseng CH, Chen CJ, Lin BJ, Tai TY. High incidence of diabetes mellitus associated with chronic arsenicism in blackfoot disease hyperendemic villages in Taiwan. 15th International Diabetes Federation Congress, Nov. 6-11, 1994, Kobe, Japan.
27. Lai MS, Hsueh YM, Chen CJ, Shyu MP, Chen SY, Kuo TL, Wu MM, Tai TY. Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1994;**139**:484-92.
28. Chen CJ, Hsueh YM, Lai MS, Shyu MP, Chen SY, Wu MM, Kuo TL, Tai TY. Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension* 1995;**25**:53-60.
29. Chen CJ, Wu MM, Lee SS, Wang JD, Cheng 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**:G452-60.
30. Hansen ES. Shared risk factors for cancer and atherosclerosis: a review of the epidemiological evidence. *Muta Res* 1990;**239**:163-79.
31. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerosis plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;**70**:1753-6.
32. Nordenson I, Beckman L. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden, VII. Reanalysis and follow-up of chromosomal aberrations in workers exposed to arsenic. *Hereditas* 1982;**96**:175-81.

33. Burgdorf W, Kurrink K, Cervenka J. Elevated sister chromatid exchange in lymphocytes of subjects treated with arsenic. *Hum Genet* 1977;**36**:69-72.
34. Rossman TG, Meyn MS, Troll W. Effects of arsenite on DNA repair in *Escherichia coli*. *Environ Health Perspect* 1977;**19**:229-33.
35. Lopez S, Miyashita Y, Simons SS Jr. Structurally based, selective interaction of arsenite with steroid receptor. *J Biol Chem* 1990;**165**:16039-42.
36. Chen CJ. Blackfoot disease. *Lancet* 1990;**336**:442.
37. Lilienfeld DE. Arsenic, geographical isolates, environmental epidemiology and arteriosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;**8**:449-51.
38. Kritchevsky D, Tepper SA, Czarnecki SK, Klurfeld DM. Atherogenicity of animal and vegetable protein—influence of the lysine to arginine ratio. *Atherosclerosis* 1982;**41**:429-31.
39. Klevay LM. Copper in nuts may lower heart disease risk. *Arch Intern Med* 1993;**153**:401-2.
40. Boukaiba N, Flament C, Acher S, Chappuis P, Plau A, Fusselier M, Dardenne M, Lemonnier D. A physiological amount of zinc supplementation effects on nutritional, lipid, and thymic status in an elderly population. *Am J Clin Nutr* 1993;**57**:566-72.
41. Wojcicki J, Rozewicka L, Barcew-Wiszniewska B, Samochowiec L, Juzwiak S, Kadlubowska D, Tustanowski S, Juzyszyn Z. Effect of selenium and vitamin E on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1990;**87**:9-16.
42. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;**333**:664-6.
43. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide, and prostacyclin in platelets. *Br J Pharmacol* 1987;**92**:181-7.
44. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;**83**:1774-7.
45. Stamler JS, Mendelsohn ME, Amarante P, Smick D, Andon N, Davies PF, Cooke JP, Loscalzo J. N-Acetylcysteine potentiates platelet inhibition by endothelium-derived relaxing factor. *Circ Res* 1989;**65**:789-95.
46. Bath PMW, Hassall DG, Gladwin AM, Palmer RMJ, Martin JF. Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscler Thromb* 1991;**11**:254-60.
47. Jlalal I, Grundy SM. Effect of dietary supplementation with alpha-tocopherol on the oxidative modification of low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1992;**33**:899-906.
48. Kimura H, Yamada Y, Morita Y, Ikeda H, Matsuo T. Dietary ascorbic acid depresses plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation in genetically scorbutic rats. *J Nutr* 1992;**122**:1904-9.
49. Naruszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of beta-carotene. *Metabolism* 1992;**41**:1215-24.
50. Theriault GP: Cardiovascular disorders. In: Levy BS, Wegman DH, eds. *Occupational health: recognizing and preventing work-related disease*. 2nd ed, 1988. Boston, Toronto: Little, Brown and Co.
51. Mahaffey KR, Caper SG, Gladen BC, Fowler BA. Concurrent exposure to lead, cadmium, and arsenic. Effects on toxicity and

- tissue metal concentrations in the rat. *J Lab Clin Med* 1981;**98**:463-81.
52. Levander OA. Metabolic interrelationships between arsenic and selenium. *Environ Health Perspect* 1977;**19**:159-64.
53. Pershagen G, Wall S, Taube A, Linnman L. On the interaction between occupational arsenic exposure and smoking and its relationship to lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1981;**7**:302-9.
54. Pershagen G, Nordberg G, Bjorkland NE. Carcinomas of the respiratory tract in hamsters given arsenic trioxide and /or benzo-a-pyrene by the pulmonary route. *Environ Res* 1984;**37**:425-32.
55. Nordenson I, Beckman L. Is the genotoxic effect of arsenic mediated by oxygen free radicals? *Hum Hered* 1991;**41**:71-3.
56. Hunder G, Nguyen PT, Schmann K, Fichtl B. Influence of inorganic and organic arsenicals on intestinal transfer of nutrients. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993;**80**:83-92.
57. Engel RR, Hopenhayn-Rich C, Receveur O, Smith AH. Vascular effects of chronic arsenic exposure: a review. *Epidemiologic Reviews* 1994;**16**:184-209.
58. Tseng CH, Chen CJ, Lin BJ, Tai TY. Abnormal response of ankle pressure after exercise in seemingly normal subjects living in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Vasc Surg* 1994;**28**:607-17.
59. Tseng CH, Tai TY, Lin BJ, Chen CJ. Abnormal peripheral microcirculation in seemingly normal subjects living in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Int J Microcirc* 1995;**15**:21-7.

