ƒ ‹ F | Œfia‹ ˙'e›ß• |–M^D‹ ª¤s›p e ·`⁄⁄¶i« ‡ł§i

fl~… ¯S»⁄ ofiæ⁄˘ £⁄O⁄ ¸ o"¢⁄˘ ‡„ ƒ " fleflf§ ¸ƒ¤ ¤ ⁄§–·

Q(1/2)

›p e^ §¡G ª ¥«»p e

›p e‰ ¸s„¡GNSC92-2321-B-038-008-

ıƒ ·`¶¡¡G92 ƒ~08⁄°01⁄ ƒ 93 ƒ~07⁄°31⁄Ø

ıƒ ‡ ƒ ¡G» O ¥´ ˙⁄j ˙« O • ¨¤t

›p e¥ D ø⁄¡HG, › Ö„a

ƒ ƒP¥ D ø⁄¡HG¿ ‰ ı§

›p e »P⁄H›ß¡G^ „ ¶‹´

‡ł§i^ «‹¡G" °†‡ł§i

‡ B † zŁ¡fG¡¥»›p e¥ i ⁄ ‰ ¶‹d,

⁄⁄ ¥` Œ 93 ƒ~5⁄°17⁄Ø

行政院國家科學委員會專題研究計畫進度報告

計畫名稱：砷誘發活性氧物種對血管致粥瘤性基轉及基因多型性之探討-砷暴露誘發氧化壓力及發炎反應對血管疾病形成機制之探討（1/2）
A study on the relationship between vascular disease and oxidative stress and inflammatory reaction induced by arsenic exposure

計畫類別：整合型計畫

計畫編號：NSC-92-2321-B038-008

執行期間：92 年 8 月 1 日 94 年 7 月 31 日

第一年計畫執行期間：92 年 8 月 1 日 93 年 7 月 31 日

計畫主持人：葉松鈴

共同主持人：蕭哲志

計畫參與人員：羅雅玲

執行單位：台北醫學大學保健營養系

中華民國九十三年五月十七日

前言

流行病學上的調查顯示慢性砷暴露會造成心血管及高血壓等病變。而造成此種傷害的原因，可能源自於砷曝露引致活性氧物種(ROS)之產生，引起身體發炎反應並造成細胞組織之傷害。最近的研究發現 ROS 等自由基與第二型血管收縮素誘發之高血壓或粥狀動脈硬化症形成上扮演重要的角色，但砷所誘發的 ROS 在血管疾病形成過程中所扮演的角色及機轉目前並不清楚。

由於發炎反應引發黏著分子(adhesion molecule)之表現是造成血管病變的主要原因之一。研究亦顯示當血管組織抗氧化系統與 ROS 生成失衡下，會使得內皮細胞釋出的一氧化氮(NO)易受超氧自由基作用而失去活性，進而導致血管舒張反應性降低。目前並無文獻探討砷暴露病人體內抗氧化酵素系統活性及血中砷濃度與黏著分子表現之相關性，而砷誘發的 ROS 在血管疾病形成所扮演的角色與機轉也不清楚，故本研究將針對此部份做探討。另外，近年來許多研究顯示，glutamine (GLN)與不同類型之抗氧化劑可減輕發炎反應，並降低氧化壓力，故本計劃亦將以體外及體內實驗探討 GLN、抗氧化劑及抗高血壓藥物對砷暴露引致之氧化壓力，發炎反應及血管反應活性之影響。本計劃擬分成兩年進行：

第一年測定慢性砷暴露病人紅血球中抗氧化酵素活性，與血中發炎反應相關之細胞激素分泌及黏著分子之表現。另外亦將建立砷引發高血壓之活體動物模式，來了解砷引發血管活性缺損及 ROS 生成對高血壓發生之機轉與作用程度。

第二年以飲用水中添加砷的動物模式，添加 GLN、抗氧化劑或抗高血壓等藥物，來探討其對砷引發發炎反應、氧化壓力、高血壓病程、血管反應活性與血管塑性之變化，並探討慢性砷暴露對體內免疫反應之影響。現僅就第一年執行之部分做報告。

實驗材料及方法

比較砷暴露區與非暴露區民眾中，罹患糖尿病、高血壓、高血脂患者，其體內抗氧化酵素系統及黏著分子的表現，以了解暴露區血管疾病患者，是否較非暴露區之病人有較強之感受性。糖尿病以禁食血糖高於 126 mg/dl、高血壓以血壓高於 140/90、高血脂以血膽固醇高於 240 mg/dl 為標準。患者血液樣本由台北醫學大學公共衛生學系薛玉梅教授提供，砷暴露區選擇嘉義中埔，非暴露區選擇嘉義新港民眾中罹患上述三種疾病患者及正常控制組各 30 人，取其血漿分析 soluble intercellular adhesion molecule (sICAM), soluble vascular adhesion molecule (sVCAM), C-reactive protein (CRP)濃度，紅血球分析 glutathione peroxidase (GSHPx) and superoxide dismutase (SOD)活性。

結果

血漿中急性期蛋白質 CRP, 黏著分子 sICAM, sVCAM 濃度，不論在砷暴露區或非砷暴露區，罹患糖尿病、高血壓、高血脂患者，與控制組之間並無差異，而糖尿病、高血壓、高血脂患者在砷暴露區或非砷暴露區兩組之間也無統計上之差異 (Table 1) 。在血中抗氧化酵素系統活性方面，紅血球中 SOD 在砷暴露區或非砷暴露區兩組之間無統計差異(Table 2)，但在 GSHPx 活性方面，則除控制組外，在砷暴露區之糖尿病、高血壓、高血脂患者，其紅血球中 GSHPx 活性則顯著較非砷暴露區患者為高 (Table 3)。

Table 1. Plasma C-reactive protein (CRP), soluble intercellular adhesion molecule (sICAM), soluble vascular adhesion molecule (sVCAM) concentrations in normal control, hyperlipidemic, diabetes mellitus (DM) and hypertensive patients with or without arsenic exposure

	CRP (ug/mL)	sICAM (ng/mL)	sVCAM (ng/mL)
Non-arsenic exposure (嘉義中埔)			
Control	11.0 ± 0.6	392.2 ± 133.3	533.3 ± 318.2
Hyperlipidemia	11.3 ± 1.5	307.5 ± 81.8	445.1 ± 257.4
Hypertension	11.3 ± 1.2	309.6 ± 92.1	478.6 ± 262.4
DM	11.5 ± 1.4	353.1 ± 104.5	608.9 ± 295.5
Arsenic exposure (嘉義新港)			
Control	11.5 ± 1.9	332.8 ± 103.1	536.6 ± 301.6
Hyperlipidemia	11.4 ± 1.8	342.5 ± 156.7	467.7 ± 294.8
Hypertension	11.9 ± 1.8	371.8 ± 204.5	466.0 ± 295.6
DM	10.9 ± 0.2	393.4 ± 127.9	525.1 ± 231.2

Table 2. Erythrocyte glutathione peroxidase (GSHPx) activity in normal control, hyperlipidemic, diabetes mellitus (DM) and hypertensive patients with or without arsenic exposure

	Control	DM	Hyperlipidemia	Hypertension
Non-arsenic exposure (中埔)	0.60 ± 0.15	0.57 ± 0.19	0.65 ± 0.27	0.54 ± 0.17
Arsenic exposure (新港)	0.68 ± 0.21	0.73 ± 0.34*	0.81 ± 0.34*	0.66 ± 0.24*

Values were expressed as mean ± SD (U/mg Hb). * significantly different from non-arsenic exposure group

Table 3. Erythrocyte superoxide dismutase (SOD) activity in normal control, hyperlipidemic, diabetes mellitus (DM) and hypertensive patients with or without arsenic exposure

	Control	DM	Hyperlipidemia	Hypertension
Non-arsenic exposure (中埔)	0.90 ± 0.36	0.97 ± 0.40	0.96 ± 0.36	0.90 ± 0.31
Arsenic exposure (新港)	0.89 ± 0.38	1.05 ± 0.37	0.91 ± 0.41	0.86 ± 0.39

Values were expressed as mean ± SD (U/mg Hb).

討論

血漿中急性期蛋白質及黏著分子表現均為發炎反應之指標，但在本實驗中並未觀察到砷暴露區與非砷暴露區，罹患糖尿病、高血壓、高血脂患者之間有差異，本研究結果顯示，砷暴露並未增加這些慢性疾病患者體內急性期蛋白質及黏著分子的表現。但在血中抗氧化酵素系統活性方面，紅血球中 SOD 雖在砷暴露區或非砷暴露區兩組之間無統計差異，但在 GSHPx 活性方面，在砷暴露區之糖尿病、高血壓、高血脂患者，則顯著較非砷暴露區患者為高，顯示砷暴露區患者雖然目前已不再喝含砷之飲水，但其體內仍存在有較高的氧化壓力。至於抗氧化酵素活性及血中砷濃度與黏著分子表現之相關性，則目前仍在分析當中。在動物實驗部分由於可資參考的文獻並不多，老鼠品系不同對砷的耐受性亦有差異，本實驗先前給予 Wistar 大鼠 10ppm sodium arsenite 之飲水四週，但大鼠血壓上升的情形並不明顯，可能必須增加飼養時間及增高劑量，目前仍在執行當中。

References

1. Thomas DJ, Styblo M, Lin S. The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. Toxicol Appl Pharmacol 176:127-144, 2001

2. Hughes MF. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. Toxicol Lett 133:1-16, 2002

3. Wu MM, Chiou HY, Wang TW, et al. Association of blood arsenic levels with increased reactive oxidants and decreased antioxidant capacity in a human population of northeastern Taiwan. Environ Health Perspect 109:1011-1017, 2001

4. Pi J, Yamauchi H, Kumagai Y, et al. Evidence for induction of oxidative stress caused by chronic exposure of Chinese residents to arsenic contained in drinking water. Environ Health Perspect 110:331-336, 2002