

· 综述 ·

砷的生物学指标研究进展

彭珊茁(综述), 蔡原(审校)

(中国医科大学公共卫生学院, 辽宁 沈阳 110005)

摘要: 砷是有毒的类金属元素, 对人体的皮肤、神经系统、心血管、肝脏及肾脏等有明显的损伤, 其毒作用机制尤其是分子机制尚不清楚, 在生物监测中, 用尿砷总量来评估砷暴露量有一定的局限性, 没有考虑到砷形态的变化。本文就对砷暴露量的检测以及对反映砷毒性的生物效应指标的检测等方面, 对有关砷的生物学指标的研究进展进行综述。

关键词: 砷; 暴露指标; 效应指标

中图分类号: O613.63 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2006)03-0168-04

Progress of study on the biological indicators for arsenic toxicity

PENG Shan-zhuo, CAI Yuan

(Department of Hygienic Toxicology, School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110005, China)

Abstract Arsenic is a poisonous metalloid element, with obvious harmful effect on skin, nervous system, cardiovascular system, liver and kidney etc., but the mechanism of its toxicity especially the molecular mechanism has still been unclear. In biological monitoring, the total urinary arsenic is always used to evaluate the exposure level of arsenic, actually it is quite limited because the forms of arsenic is not well considered. The article will focus on those indicators that may reflect the biological effects of arsenic, their measurement and further more, the progress in these field.

Key words: Arsenic; Exposure indicators; Effect indicators

砷是有毒的类金属元素, 广泛存在于地壳、土壤、海水、河水、大气及食物中。人类接触砷化合物已有悠久的历史, 而随着砷化合物在工、农、医药等领域的广泛应用, 职业、环境以及药物性砷中毒对人类构成的威胁越来越大, 由于砷对机体的作用非常复杂, 毒作用机制尤其是分子机制尚不清楚, 加之砷在体内有较强的蓄积性, 在临床上表现为渐进性不可逆发病过程, 无敏感特异的早期检测手段。因此, 对人体内砷暴露量的监测以及对反映砷毒性的生物效应指标的监测, 引起广大砷中毒研究者的关注。本文就近年来有关砷的生物学指标的研究进展综述如下。

1 砷的代谢途径与毒性表达

影响人类健康的砷有无机砷和砷甲基化合物。无机砷(iAs)有3价砷(iAs^{3+})和5价砷(iAs^{5+}), 已知具有代表性的 iAs^{3+} 中有三氧化二砷(As_2O_3)和 iAs^{5+} 中的砷酸。甲基化合物有一、二、三甲基化合物, 其中一甲基砷(MMA)和二甲基砷(DMA)有3价(MMA^{3+} 、 DMA^{3+})和5价(MMA^{5+} 、 DMA^{5+})的化学形态。三甲基砷化合物中, 已明确化学结构的有三甲基砷氧化物和砷甜菜碱(AsB)。在哺乳动物的体内不能生成砷甜菜碱, 其存在是由于从鱼贝类摄取的结果。Mandal等人^[1]采用高效液相色谱法-高频等离子体质谱法(HPLC-ICP-MS)分析了正常人的生物样品中不同形态砷的含量, 结果表明, 尿中含AsB 1.0%, iAs^{3+} 11.3%, iAs^{5+} 10.1%, MMA^{3+}

6.6%, MMA^{5+} 10.5%, DMA^{3+} 13.0%, DMA^{5+} 47.5%; 指甲中含 iAs^{3+} 62.4%, iAs^{5+} 20.2%, MMA^{5+} 5.7%, DMA^{3+} 8.9%, DMA^{5+} 2.8%; 头发中含 iAs^{3+} 58.9%, iAs^{5+} 34.8%, MMA^{5+} 2.9%, DMA^{5+} 3.4%; 红细胞中含AsB 22.5%, DMA^{5+} 77.5%; 血浆中含AsB 16.7%, iAs^{3+} 21.1%, MMA^{5+} 27.1%, DMA^{5+} 35.1%。在血浆和红细胞中没有发现 MMA^{3+} 、 DMA^{3+} 和 iAs^{5+} , 但尿中包含所有化学形态的砷。

无机砷和甲基砷化合物经消化道和呼吸器官吸收, 消化道对砷化合物的吸收率高达90%, 呼吸器官对砷的吸收受砷化合物的溶解性和粒子大小的影响, 皮肤对砷的吸收率很低, 经皮吸收仅为有机砷和三氯化砷。

砷化合物的毒性作用一般是细胞毒, 砷化合物与体内巯基结合, 使许多酶受到抑制, 影响细胞代谢, 起到原浆毒作用, 侵犯神经系统、心、肝、肾、胃肠等器官, 并直接损害毛细血管或作用于血管舒缩中枢, 使血管平滑肌麻痹、毛细血管扩张及通透性改变^[2]。目前, 对iAs进入体内后在肝脏发生生物转化的过程基本清楚: $iAs^{5+} \rightarrow$ 还原 $\rightarrow iAs^{3+} \rightarrow$ 甲基化 $\rightarrow MMA^{5+} \rightarrow$ 还原 $\rightarrow MMA^{3+} \rightarrow$ 甲基化 $\rightarrow DMA^{5+} \rightarrow$ 还原 $\rightarrow DMA^{3+}$ ^[3]。以往的研究认为, 无机砷化合物的毒性较强, 但1999年以后, 根据美国Arizona大学研究者的报告, MMA^{3+} 和 DMA^{3+} 毒性更强, 由此开始了有关3价甲基砷化合物的毒理学机理的新研究^[4-7]。研究发现用Chang人肝细胞检测了各种形态砷的相对毒性, 发现毒性大小的顺序为: $MMA^{3+} = DMA^{3+} > iAs^{3+} > iAs^{5+} > MMA^{5+} = DMA^{5+}$; Aposhian等用仓鼠评价了 MMA^{3+} 和 iAs^{3+} 的相对毒性, 结果发现, MMA^{3+} 的急性毒性是无机砷化合物的4倍, 在所有的细胞株中毒性是最强的。这些研究引起

收稿日期: 2006-02-20; 修回日期: 2006-03-15

作者简介: 彭珊茁(1962-), 女, 主任技师, 卫生毒理专业在读研究生。

了对毒性的重新认识,对评价砷中毒患者的不同临床症状可能开辟了重要途径。比如,暴露相同无机砷但症状却不同的患者可能与砷代谢途径、比例及量有关,而涉及氧化还原和甲基化的因素影响砷在体内的代谢过程,进而影响砷的毒性表达等。

2 砷暴露危害的评价方法

2.1 环境监测

环境中普遍存在砷,正常人每日都要摄入微量砷。据WHO报告,正常人每日摄入总量不超过200 μg ,因此,居民每日砷摄入总量的测定是评价环境中砷危害的一个方面^[8]。日本的环境砷浓度一般在10 ng/m^3 以下,职业性砷暴露容许浓度为0.003 mg/m^3 ,属致癌物质;美国政府工业卫生学家会议(ACGIH)的时间加权平均容许浓度(TWA)为0.01 mg/m^3 ,划分在致癌物质类;我国的TWA是0.01 mg/m^3 ,短时间接触容许浓度(STEL)为0.02 mg/m^3 ^[9]。

2.2 生物监测

2.2.1 尿砷 尿砷代表近期暴露,美国建议尿砷的生物阈限值为50 $\mu\text{g}/\text{g}$ 肌酐,德国建议尿砷51 $\mu\text{g}/\text{L}$ 为生物阈限值,日本Yamaguchi报道,在无职业接触砷的人群中,尿中总砷量为2.62~22.70 $\mu\text{g}/\text{L}$ (35~303 nmol/L)^[2]。中国各地区的尿砷正常参考值不尽相同,北京0~0.088 mg/L ,上海0~0.22 mg/L ,山东0.5~0.87 mg/L ,云南0~0.5 mg/L ^[10]。尿砷的检测受各种因素(个体之间、饮食、测定分析方法等)的影响,因此有效的评价方法是尿中砷的化学形态测定^[11,12]。

2.2.2 发砷 采取适当的措施,发砷可以成功地用于环境暴露监测和法医毒理学。发砷和饮水砷的含量存在近似直线的关系,饮水砷1 mg/L 相当于发砷约10 mg/kg 。发砷通常呈偏态分布,其几何均值在1 mg/kg 以下^[8]。我国正常人群发砷平均值为0.656 $\mu\text{g}/\text{g}$,高于1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 应视为异常^[2]。有研究表明,当经口暴露水平没有变化时,可用摄入量或发砷水平进行危险度评价,当经口暴露水平有变化时,可用发砷作现况患病率评价^[13]。发砷宜用于群体而不是个体评价。

2.2.3 血砷 血砷由于进入血液后,大部分以高速率从血浆中清除,生物半衰期较短,不同的砷化物又具有不同的生物学意义,仅作为近期接触的辅助观察指标,一般少用。有报道正常人群的血砷水平为0.13~8.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$,急性砷中毒时可以升高^[2]。

2.2.4 指甲砷 关于指甲砷的正常值有报道为200~300 $\mu\text{g}/100\text{g}$ ^[8]。Agahian^[14]的研究表明,指甲砷含量与职业接触空气中砷浓度相关,可以作为职业接触砷有意义的生物学指标。Mandal^[15]认为,尽管指甲和头发中砷含量与砷暴露呈正相关,但在形态分析中,指甲砷比发砷与慢性砷中毒更相关,由于指甲砷不像发砷受外部污染的干扰,因此建议指甲砷是砷暴露的较好的生物标志物。

3 不同形态尿砷的分析与应用

尿砷通常被认为是最可靠的近期暴露无机砷的指标,是最主要的生物标志物之一。研究表明,摄入的砷60%~75%是由尿中排出的,尿总砷量也用来评价无机砷暴露,但不能

有效的区分无机砷及其代谢物,尤其是来自海洋生物的低毒的砷甜菜碱,其被摄入后很快从尿中排泄出去,使得尿砷总量增加,从而导致错误地评价无机砷的暴露量。因此,作为急性、慢性砷中毒以及职业性砷暴露的生物学暴露指标的有效评价法是尿中砷的化学形态的测定,据此可区分中毒性砷(无机砷、甲基砷、二甲基砷)与来自鱼贝类的低毒砷(三甲基砷即砷甜菜碱)。

3.1 在职业暴露监测中的应用

尿砷的总量测定是用来评价职业暴露的一个重要的指标,研究表明,这一指标存在局限性。Farmer和Johnson^[16]用尿砷浓度和砷的形态分析对职业暴露与无机砷的工人进行评价,结果表明,在暴露组中,尿砷形态分析平均范围是 $i\text{As}^{5+}1\% \sim 6\%$, $i\text{As}^{3+}11\% \sim 14\%$, $\text{MMA}14\% \sim 18\%$, $\text{DMA}63\% \sim 70\%$ 。研究者认为对尿中无机砷和代谢物的测定可以估计总的暴露量以及评估每个暴露的个体。Hakala等人^[17]报道从事铜冶炼和氧化砷提纯工人,在经过1~8h的职业暴露后,其尿中 $i\text{As}^{3+}$ 和 $i\text{As}^{5+}$ 的总量与车间空气时间加权平均浓度(TWA)存在很好的相关($r=0.78$, $P=0.001$),但尿中DMA浓度与暴露相关性差,其原因可能是饮食中摄入的DMA可以引起尿中DMA的排泄增加。Apostoli等人^[18]在充分考虑来自食物和饮水中的砷可能产生的混淆作用后,对职业性无机砷暴露的可靠的生物学指标进行了评价,结果表明,接触砷的受试者尿中 $i\text{As}$ 、MMA和DMA总含量是多变的(平均106 $\mu\text{g}/\text{L}$, $\text{SD}=84$ 中值65),AsB的排泄最高(34%),依次是DMA(28%),MMA(26%), $i\text{As}^{3+}+i\text{As}^{5+}$ (12%);同时发现空气中的砷和尿砷种类之间的相关性以总 $i\text{As}$ 和 $i\text{As}^{3+}+i\text{As}^{5+}$ 为最好。研究者认为,为了避免非职业性砷来源对砷种类的影响(特别是DMA),建议 $i\text{As}^{3+}+i\text{As}^{5+}$ 可作为监测无机砷暴露的指标。

3.2 在评估毒性强度中的应用

过去一直认为,砷甲基化是机体脱毒的一个重要途径,随着尿砷形态分析研究的深入,这一学说正在被质疑。Hopner-Rich等人^[19]在通过研究环境暴露砷人群甲基化能力的研究中发现,尿中MMA:DMA的比率差异与暴露水平及时间长短、性别、吸烟与否和种族有关,而尿中无机砷的含量并不具有生物学意义上的差异,研究者认为无机砷甲基化能力在砷的脱毒能力方面起重要作用。而Aposhian^[20]在对通过饮水而暴露砷的人群尿中砷形态分析的研究中指出,在今后研究砷暴露的尿砷方面,必须检测 MMA^{3+} 的浓度,并且对以前所涉及的暴露人群的尿砷的研究方面应重新检查和评估。此外,由于 MMA^{3+} 比无机砷的毒性强,因此对于甲基化是无机砷的脱毒过程和无机砷是导致中毒的主要因素以及无机砷的致癌性这些假说都必须重新审视。同样Mandal^[21]也认为甲基化是无机砷脱毒途径的假说应该重新评估,同时提出在机体内由于 MMA^{5+} 还原酶与谷胱甘肽(GSH)是造成 MMA^{5+} 转化成 MMA^{3+} 的原因,那么 DMA^{5+} 还原酶与GSH是否也是造成 DMA^{5+} 转化成 DMA^{3+} 的原因呢?此外,由于 DMA^{3+} 在机体内可形成活性氧(ROS)自由基,因此推测 DMA^{3+} 可以是造成无机砷致癌的原因。

3.3 在解释研究结果中的应用

Chen 等人^[22]采用 HPLC-ICP-MS 方法评估尿砷形态的稳定性以及尿中不可溶解的砷, 结果表明, iAs^{3+} 和 iAs^{5+} 在 4℃ 保存时仅可稳定 4 周, 而 MMA 和 DMA 可稳定 4.5 个月; 离心时不溶解的砷可丢失, 范围从 1/2 ~ 1/7。研究者认为尿原液在稳定砷形态中起重要作用, 离心过滤时不溶解砷的丢失, 导致对暴露水平的低估, 这也可解释在某些流行病学调查中, 砷暴露水平与健康危险度结果的不一致性。Chowdhury 等人^[23]在比较儿童和成人砷化合物排泄方式时发现, 儿童尿中平均砷含量高于成人, 每公斤体重砷排泄量也高于成人; 儿童尿中 iAs 和 MMA 量低于成人, 而 DMA 量高于成人; 儿童和成人 MMA/ iAs 比率分别为 0.74 和 0.93, DMA/MMA 比率分别为 8.15 和 4.11, 这表明代谢途径中甲基化反应第一步成人比儿童活跃, 二甲基化反应第二步儿童比成人活跃, DMA/MMA 比率随年龄增长而下降, 根据这些结果推断, 儿童体内砷少于成人, 这也解释了同样饮用污染水, 而儿童没有发现皮肤病变。

近年来关于尿砷的形态分析应用的报道很多, 测定的仪器和分析方法也不尽相同, 因此所得出的结论也各不一致。以上的研究表明, 在今后的砷暴露评价中, 仅有尿砷总量的测定是不够的, 应有尿砷的形态分析, 以保证评价的科学性。

4 砷的效应生物标志物研究与应用

能够反映化学物或其代谢物早期的生物学效应、机体结构或者功能改变、疾病等可识别的生化、生理、行为或体内的其他改变等效应指标统称为效应生物标志物 (biomarker of effect)^[24]。由于砷的高致病性, 近年来, 很多学者致力于砷的生化标志物和分子生物学标志物的研究, 力图找到其损伤机体的早期效应指标。

4.1 肝损伤的效应标志物

研究表明, 在肝损伤方面, 特殊肝功能检测和肝酶谱的检测比常规检查判断砷致肝损伤更为敏感。血清总胆汁酸 (TBA) 能在砷中毒早期反映肝损伤情况, γ -谷氨酰转移酶 (γ -GT)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、谷胱甘肽-S 转移酶 (GST)、血管内皮素 (ET)、透明质酸 (HA)、IV 型胶原 (IV-C) 可在中毒发展过程中显示异常, 这些指标的联合应用在砷致肝损伤的筛查及动态观察其病情发展中有重要参考价值^[25~27]。

4.2 肾损伤的效应标志物

对砷中毒患者肾功能检查发现, 在常规肾功能检查正常的情况下, 可见血、尿 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)、尿微量白蛋白 (mALB), 尿 N -乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 异常, 提示砷可在早期致肾脏损伤^[28, 29]。虽然这些指标缺乏特异性, 但在明确砷接触且排除其他病因的前提下, 仍不失为有效的常用效应标志物。

4.3 致癌作用的生物标志物

砷是确认的人类致癌物, 砷对 DNA 的损伤是通过诱导氧化应激间接产生的。砷暴露可导致氧化性 DNA 加合物 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 生成增加^[30, 31], 脂质过氧化产物丙二醛

(MDA) 含量增加, 与氧化应激有关的代谢酶类如超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽-S 转移酶 (GST) 等活力下降等^[32], 但砷诱导的氧化应激的机制仍不清楚, 是砷代谢过程中自身变成自由基还是引发其他物质生成自由基, 引起皮肤损伤和导致癌症的 ROS 的种类及作用方式有何不同等, 都尚需深入研究^[33~35]。

砷能诱发细胞染色体畸变、姊妹染色单体互换 (SCE) 和微核的增加等 DNA 结构损伤的细胞学后果^[36~38], 研究者认为, 这些指标能够有效地反映靶器官的暴露剂量, 可以用作生物标志物的研究; 砷能引起抑癌基因 p53 的改变, 干扰 p53 功能, 使细胞周期发生紊乱^[39, 40], 但砷对 p53 基因的影响机制仍不是很清楚, p53 能否作为分子标志物有待于进一步的研究。

此外, 作为肿瘤标志物的血清铁蛋白 (FP)、唾液酸 (SA)、岩藻糖苷酶 (AFU) 的改变, 在砷致癌进程中有一定的预警意义。砷中毒患者血清白介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子 (TNF) 的降低, 提示砷对机体免疫系统造成损害。血管内皮损伤是砷中毒较特异的病理改变之一, 由于血管内皮细胞是一氧化氮 (NO) 合成的主要场所, 其损伤将直接导致 NO 合成障碍, 有研究表明, 砷可致体内 NO 水平下降, 并于体内 GSH 呈正相关^[41, 42]。

5 结语

生物标志物涵盖了机体从接触毒物到疾病发生的整个过程, 不同阶段的生物标志物的组合可反映疾病发生发展过程的详情和因果关系, 因此研究与砷有关的生物学指标对于高危人群的筛选、中毒机理的探讨、早期诊断、健康监测、危险度评价、内剂量的确定、各种砷性癌的防治以及防治措施提供等都具有十分重要的意义, 我们期待砷暴露的更灵敏、更特异的生物学指标被开发和应用。

参考文献:

- [1] Mandal BK, Ogra Y, Anzai K, et al. Speciation of arsenic in biological samples [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004, 198 (3): 307-318.
- [2] 何凤生. 中华职业医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 337-342.
- [3] 孙贵范. 深入研究慢性砷中毒的分子作用机制 [J]. *中国地方病学杂志*, 2004, 23 (1): 1-2.
- [4] Abemathy CO, Liu YP, Longfellow D, et al. Arsenic: health effects, mechanisms of actions, and research issues [J]. *Environ Health Perspect*, 1999, 107 (7): 593-599.
- [5] Zakharyan RA, Ayala-Fierro F, Cullen WR, et al. Enzymatic methylation of arsenic compounds. VII. Monomethylarsonous acid (MMA^{III}) is the substrate for MMA methyltransferase of rabbit liver and human hepatocytes [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, 158 (1): 9-15.
- [6] Petrick Jay S, Ayala-Fierro Felix, Cullen William R, et al. Monomethylarsonous acid (MMA^{III}) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000, 163: 203-216.
- [7] Aposhian HV, Zakharyan RA, Avram MD, et al. Oxidation and detoxification of trivalent arsenic species [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 193 (1): 1-15.

- [8] 陈清, 卢国呈. 微量元素与健康 [M]. 北京: 北京大学出版社, 1989. 182-192.
- [9] 徐伯洪, 闫慧芳. 工作场所有害物质监测方法 [M]. 北京: 中国人民公安大学出版社, 2003. 416-419.
- [10] 夏元洵. 化学物质毒性全书 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1991. 166-168.
- [11] Le XC, Ma M, Cullen WR et al. Determination of monomethylarsonous acid, a key arsenic methylation intermediate, in human urine [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108 (11): 1015-1018.
- [12] Aposhian HV, Zheng B, Aposhian MM, et al. DMPS-arsenic challenge test. II. Modulation of arsenic species including monomethylarsonous acid (MMA (III)), excreted in human urine [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000, 165 (1): 74-83.
- [13] 王振岗, 何海燕. 砷污染的健康危险度评价 [J]. *中国药理与毒理学杂志*, 1997, 11 (2): 93-94.
- [14] Agahian B, Lee JS, Nelson JH, et al. Arsenic levels in fingernails as a biological indicator of exposure to arsenic [J]. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1990, 51 (12): 646-653.
- [15] Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. Speciation of arsenic in human nail and hair from arsenic-affected area by HPLC-inductively coupled argon plasma mass spectrometry [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 189 (2): 73-83.
- [16] Farmer J G, Johnson L R. Assessment of occupational exposure to inorganic arsenic based on urinary concentrations and speciation of arsenic [J]. *Br J Ind Med*, 1990, 47: 342-348.
- [17] Hakala E, Pyy L. Assessment of exposure to inorganic arsenic by determining the arsenic species excreted in urine [J]. *Toxicol Lett*, 1995, 77 (1-3): 249-258.
- [18] Apostoli P, Bartoli D, Alessio L, et al. Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic [J]. *Occup Environ Med*, 1999, 56: 825-832.
- [19] Hopenhayn-Rich Claudia, Lou Biggs Mary, Smith Allan H, et al. Methylation study of a population environmentally exposed to arsenic in drinking water [J]. *Environ Health Perspect*, 1996, 104 (6): 620-629.
- [20] Aposhian HV, Guzzau ES, Le XC, et al. Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic [J]. *Chem Res Toxicol*, 2000, 13 (8): 693-697.
- [21] Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India [J]. *Chem Res Toxicol*, 2001, 14 (4): 371-378.
- [22] Chen YC, Amarasiriwardena CJ, Hsueh YM, et al. Stability of arsenic species and insoluble arsenic in human urine [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11 (11): 1427-1433.
- [23] Chowdhury UK, Rahman MM, Sengupta MK, et al. Pattern of excretion of arsenic compounds [arsenite, arsenate, MMA (V), DMA (V)] in urine of children compared to adults from an arsenic exposed area in Bangladesh [J]. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 2003, 38 (1): 87-113.
- [24] 克莱艾森, 卡萨瑞特·道尔. 毒理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 1019.
- [25] 杨晓光, 彭珊茁, 费成, 等. 职业接触砷工人肝功酶谱及肝功能变化 [J]. *中国工业医学杂志*, 2005, 18 (2): 85-87.
- [26] 杨大平, 王松, 谢敬军. SBA, γ -GT, ET, ALT 在燃煤型砷中毒患者肝损伤中的表达及其临床意义 [J]. *贵州医药*, 2002, 16 (4): 94-95.
- [27] 刘桂成, 董学新, 罗永忠, 等. 燃煤性砷中毒患者血清 9 种物质放免测定及临床意义 [J]. *中国地方病学杂志*, 2004, 23 (1): 77-79.
- [28] 杨运旗, 孙兰英, 张碧霞, 等. 慢性燃煤污染型砷中毒患者肾功能改变 [J]. *微量元素与健康研究*, 2000, 17 (2): 21-23.
- [29] 洪峰. 无机砷的肾脏损伤作用研究进展 [J]. *国外医学卫生学分册*, 2002, 29 (1): 27-30.
- [30] Yamauchi H, Aminaka Y, Yoshida K, et al. Evaluation of DNA damage in patients with arsenic poisoning: urinary 8-hydroxydeoxyguanine [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004, 198 (3): 291-296.
- [31] An Y, Gao Z, Wang Z, et al. Immunohistochemical analysis of oxidative DNA damage in arsenic-related human skin samples from arsenic-contaminated area of China [J]. *Cancer Lett*, 2004, 214 (1): 11-18.
- [32] 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 [J]. *Environ Health Perspect*, 2002, 110 (4): 331-336.
- [33] Nishigori C, Hattori Y, Toyokuni S. Role of reactive oxygen species in skin carcinogenesis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2004, 6 (3): 561-570.
- [34] Shi H, Shi X, Liu KJ. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 255 (1-2): 67-78.
- [35] Huang C, Ke Q, Costa M, et al. Molecular mechanisms of arsenic carcinogenesis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 255 (1-2): 57-66.
- [36] Mahata J, Chaki M, Ghosh P, et al. Chromosomal aberrations in arsenic-exposed human populations: a review with special reference to a comprehensive study in West Bengal, India [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2004, 104 (1-4): 359-364.
- [37] Maki-Paakkanen J, Kurtio P, Paldy A, et al. Association between the clastogenic effect in peripheral lymphocytes and human exposure to arsenic through drinking water [J]. *Environ Mol Mutagen*, 1998, 32 (4): 301-307.
- [38] Biggs ML, Kalman DA, Moore LE, et al. Relationship of urinary arsenic to intake estimates and a biomarker of effect, bladder cell micronuclei [J]. *Mutat Res*, 1997, 386 (3): 185-195.
- [39] Moore LE, Smith AH, Eng C, et al. p53 alterations in bladder tumors from arsenic and tobacco exposed patients [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24 (11): 1785-1791.
- [40] Filippova M, Duerksen-Hughes PJ. Inorganic and dimethylated arsenic species induce cellular p53 [J]. *Chem Res Toxicol*, 2003, 16 (3): 423-431.
- [41] 于露阳, 付鹏, 皮静波, 等. 一氧化氮在砷中毒中作用的研究 [J]. *中国地方病学杂志*, 1999, 18 (1): 1-3.
- [42] Gurr JR, Yih LH, Samikkannu T, et al. Nitric oxide production by arsenite [J]. *Mutat Res*, 2003, 533 (1-2): 173-182.