

# 贵州燃煤污染型地方性砷中毒研究进展与展望\*

张爱华<sup>1,2</sup>, 姚茂琳<sup>1,2</sup>

(1. 贵州医科大学 环境污染与疾病监控教育部重点实验室, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学 公共卫生学院 卫生毒理学教研室, 贵州 贵阳 550025)

[关键词] 地方病; 砷中毒; 煤; 分子机制; 预防控制

[中图分类号] R599.9 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2018)10-1117-07

DOI: 10. 19367/j. cnki. 1000-2707. 2018. 10. 002

砷暴露是一个全球性公共卫生问题,目前全世界有超过 2 亿人口的饮用水砷含量超标,主要分布于印度、孟加拉国、美国、智利、中国及加纳等地;而生活在特定地区的居民因长期使用无排烟设施的炉灶燃用高砷煤后造成室内空气和食物污染所致的燃煤污染型地方性砷中毒(以下简称燃煤型砷中毒),是目前世界上仅存于我国贵州和陕西两省的特殊地方性砷中毒病型,现症患者 1.64 万人,受威胁人口约 145 万人<sup>[1-2]</sup>。贵州燃煤型砷中毒发现于 1976 年,是发现最早且病情最重的病区,主要分布在兴仁、兴义、安龙、织金等 4 县(市)的 26 个行政村,突出危害是全身多脏器/系统损害及多发性癌症,严重影响当地经济社会发展。1992 年政府将其正式纳入地方病管理,投入大量资源在病区实施了以健康教育为基础,禁采高砷煤和改良炉灶为主、其他相关措施为辅的综合防控措施,其病因防控取得举世瞩目的成就。以贵州医科大学为主的联合课题组在国家自然科学基金和部省级基金的支持下,持续 20 余年利用宝贵的砷中毒人群资源,结合动物和体外细胞研究,从该病的流行因素、健康损害、致病机制、防治措施等方面开展了较系统研究。本文总结相关研究结果,结合国内外相关研究进展,分析存在问题,为新形势下地方性砷中毒防控策略的优化提供参考。

## 1 贵州燃煤型砷中毒研究进展

### 1.1 环境砷暴露与砷中毒流行特征变化

环境流行病学调查结果显示,上世纪 70~90

年代病区砷污染严重,当地燃煤中砷含量远高于国家标准(100 mg/kg),室内空气和食物砷含量超过国家标准数倍至数十倍,居民可同时通过呼吸道和消化道摄入过量砷<sup>[3-4]</sup>。1998 年的流行病学调研及砷中毒流行危险因素分析发现,除煤含砷量以外,砷中毒的发生还与燃用高砷煤年限、居室通风情况、高砷煤烘烤粮食、年龄、吸烟、饮酒、营养状况和文化程度等多种外在因素密切相关<sup>[5]</sup>。2005 年病区全面实施综合防控措施后,病区环境砷污染情况明显改善;对比总摄砷量发现,空气已不是居民主要的摄砷途径,食物成为砷暴露的主要来源。2006 年的分析结果显示,其流行危险因素也发生了一定变化,燃用高砷煤年限、年龄、吸烟仍是砷中毒的危险因素,家庭经济状况和居室通风情况为其影响因素<sup>[6]</sup>。随着“十二五”期间综合防治措施的进一步落实,贵州燃煤型砷中毒病区居民改炉改灶率和炉灶正确使用率均达到 100.0%<sup>[7]</sup>。近年监测结果显示,病区外环境砷含量和人群食用的玉米、辣椒含砷量均值均低于国家食品中砷污染限值,病区总体处于控制状态,局部达到消除水平<sup>[2]</sup>。但由于存在偶有村民偷采高砷煤、家庭改良炉灶后出现“前改后损”情况、居民自我健康保护意识有限等问题,病区砷污染途径未完全阻断,低砷暴露对机体的健康损害仍不容忽视<sup>[2,8]</sup>。

### 1.2 燃煤砷污染对人体多脏器(系统)损害及远期效应

砷是自然环境中普遍存在的一种毒物,可对全身几乎所有器官造成危害,国际癌症研究机构将其确认为人类(I类)致癌物。2015 年美国毒物与疾

\*[基金项目]国家自然科学基金重点资助项目(81430077,81730089)

网络出版时间:2018-10-10 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20181010.2224.014.html>

病登记署(ATSDR)将砷认定为最高级优先管理化学毒物。早期的流行病学调研发现,燃煤砷暴露数月即可出现皮肤色素异常和皮肤角化过度等典型病变;患者可发生渐进性肝脏损害,早期以肝细胞及细胞器肿胀、胞浆疏松、脂肪变性为主,中、晚期以肝细胞小灶性坏死及纤维增生为主;肾脏、肺脏、神经系统和球结膜微循环等亦损害明显<sup>[9]</sup>。大量研究和系统评价结果显示,皮肤癌、膀胱癌、肺癌、前列腺癌、肝癌等与砷暴露密切相关<sup>[10]</sup>。燃煤型砷中毒病区1991-2001年各类恶性肿瘤死亡及构成情况调查发现,砷中毒患者恶性肿瘤年死亡率高于非砷中毒人群,以肺癌、肝癌和皮肤癌最为显著<sup>[11]</sup>。燃煤型砷中毒发现至今已超过40年,多脏器和系统的慢性损害乃至癌症逐步显现,死亡率增加;2017年燃煤型砷中毒患者的肿瘤标志物筛查发现,血清癌胚抗原(CEA)、非小细胞肺癌抗原(CYFRA21-1)、肿瘤相关抗原72-4(CA72-4)阳性率较高,并与砷中毒病情密切相关<sup>[12]</sup>。

目前的研究认为,慢性砷暴露除致皮肤病变和内脏肿瘤高发外,还与心脑血管系统疾病、高血压、糖尿病等多种慢性病以及不良妊娠结局存在关联。近期的荟萃分析结果显示,不仅高砷暴露( $>50 \mu\text{g/L}$ ),中低剂量砷暴露也可能与冠心病、中风和外周动脉疾病有关<sup>[13]</sup>;一项包含了11个横断面研究的荟萃分析确认了砷与高血压患病率之间的关联<sup>[14]</sup>;另一项包含了38个研究的荟萃分析显示,砷暴露与糖尿病的发生发展有关,砷暴露人群患糖尿病总的相对危险度(RR)为1.57(95% CI:1.27~1.93)<sup>[15]</sup>;大量证据表明,高砷暴露与流产、死产、新生儿死亡等风险增加有关<sup>[16]</sup>。这些关联研究有待更多前瞻性研究证实,尤其低砷暴露与疾病的关系需提供更多科学的人群证据。燃煤型砷中毒前期研究积累了丰富的基础数据,对开展进一步的前瞻性研究有得天独厚的优势;同时,尽管病区高砷暴露已被阻断,既往有高砷暴露史的人群仍然存在发病风险,持续关注这些人群并开展更广泛的研究,对预防和减少砷所致的不良健康结局非常必要。

### 1.3 砷致病致癌机制研究进展

国内外学者对地方性砷中毒致病机制进行了大量研究,形成了多种学说,包括对酶功能的影响、诱导氧化应激、影响免疫功能、导致遗传损伤及DNA修复障碍、影响表观遗传调控、改变基因表

达、干扰信号传导通路、促进细胞增殖及影响细胞周期调控等。

**1.3.1 砷对酶功能的影响** 较多研究表明,砷的重要毒性作用机制之一是对酶功能的影响。砷是一种原浆毒,对酶催化过程中的重要功能团——巯基(-SH)具有巨大亲和力,可形成稳定的络合物或环状化合物,抑制包括代谢酶、抗氧化酶和DNA合成酶在内的多种巯基依赖酶系活性,从而影响细胞正常代谢、氧化呼吸过程及染色体结构,进而造成全身性损害或病变<sup>[17]</sup>。

**1.3.2 砷对机体抗氧化系统的影响** 砷致机体氧化应激是目前较公认砷毒性作用机制,得到众多实验结果的支持。燃煤砷暴露可引起患者体内氧化及抗氧化系统平衡紊乱,诱发脂质过氧化反应和DNA氧化损伤标志8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OHdG)含量增加<sup>[8-9]</sup>。Keap1-Nrf2/ARE通路是机体氧化防御系统最重要的信号通路,砷可诱导Nrf2表达和核转位增加,增强Nrf2-ARE结合能力,进而激活下游氧化应激基因(SOD、HO-1、NQO1、GCLC、GCLM、GPx1)表达,该过程与砷中毒肝损害的发生发展密切相关<sup>[18-19]</sup>。低剂量慢性砷暴露诱导的人皮肤角质形成细胞(HaCaT)恶性转化也与Nrf2通路的持续活化有关<sup>[20]</sup>。现有研究表明,在不同砷暴露剂量和时间下,Nrf2通路所发挥的作用可能具有两面性,其作为砷诱导氧化应激的保护机制或砷毒性和致癌的促进因素,值得进一步探索。

**1.3.3 砷对免疫系统的影响** 免疫系统作为机体抵抗外界有害物质损害的重要防御体系,在维持各器官正常功能中发挥着不可替代的作用。研究发现,燃煤砷暴露可持续影响T细胞亚群,降低患者外周血中 $\text{CD}_3^+$ 、 $\text{CD}_4^+$ 细胞及 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 比值,抑制T细胞刺激指数和增殖能力;可致人群血清IL-6、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平升高,其中IL-6水平与病情呈显著正相关关系;PKC $\theta$ 介导的 $\text{Ca}^{2+}/\text{NF-AT}$ 信号通路参与了砷中毒免疫抑制的发生发展<sup>[21-24]</sup>。砷暴露可致大鼠调节性T细胞(Treg cell)和T辅助细胞17(Th17)分化失衡,相应细胞因子分泌异常,抗炎/抑炎平衡紊乱<sup>[25-26]</sup>。上述改变不仅可能是砷中毒全身性损害的促发原因之一,还可能是各器官疾病发生发展的重要参与因素,进一步从免疫学角度探讨砷中毒机制有望获得突破性进展<sup>[27]</sup>。

**1.3.4 砷的遗传毒性** 砷可致机体产生持久性的

遗传损伤,引起外周血淋巴细胞 DNA 单链断裂、微核、染色体畸变和姐妹染色体单体交换的发生率增加,即使患者停止高砷暴露多年仍难以逆转<sup>[28]</sup>;引起患者皮肤组织中 DNA 损伤修复基因(MGMT、XRCC1、hMSH2)表达降低,P53<sup>mut</sup>、Cyclin D1 及 P21<sup>WAF1/CIP1</sup>表达增强、抑癌基因 P16 蛋白表达缺失,并与皮肤病损程度相关<sup>[29]</sup>。上述研究表明,砷所致染色体和 DNA 损伤,基因突变或缺失以及 DNA 修复障碍,在砷中毒和皮肤癌的发生发展中起关键作用。

**1.3.5 砷暴露与遗传多态性** 流行病学研究发现,病区不同个体对砷中毒的易感性存在差异。在众多与疾病发生有关的环境应答基因中,有学者选择 11 个基因(包括代谢酶基因、DNA 修复基因、DNA 甲基转移酶基因等),对其多态性与燃煤型砷中毒易感性的关系进行了初步探讨,发现 *GSTT1*、*GSTO2*、*ERCC1* 和 *XPB* 基因多态性与燃煤型砷中毒的发病风险有关,并存在多基因的联合作用<sup>[30-32]</sup>。尽管相关结果尚存在样本量、基因-环境交互作用及验证等方面的问题,但为探讨个体发病风险、筛选并保护易感人群等积累了资料,提供了参考线索。

**1.3.6 砷对表观遗传的影响** 生物体内除存在以 DNA 序列为基础的遗传编码信息外,还存在决定遗传编码信息表达的其他调控机制,表观遗传学便是针对后者而发展起来的新兴研究领域,主要研究 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 等调控。表观遗传学为揭示砷的致病致癌机制提供了新的路径。研究表明,燃煤砷暴露可导致砷中毒患者抑癌基因(*p53*、*p16*)、代谢酶基因(*GSTP1*)、DNA 损伤修复基因(*MGMT*、*hMLH1*、*hMSH2*、*XPB*、*ERCC1*、*ERCC2*、*hOGG1*)高甲基化,进而影响其表达,参与砷中毒的发生发展<sup>[33-38]</sup>;可引起人群外周血淋巴细胞组蛋白 H3K36me3、H4K20me1、H4K20me2、H3K14ac 和 H3K18ac 修饰水平改变,调控 DNA 损伤修复基因和氧化应激基因表达,参与砷致 DNA 损伤及氧化损伤过程<sup>[39-41]</sup>;可导致人群外周血中 miR-21、miR-145、miR-155 和 miR191 水平升高,介导多种生物学效应<sup>[42]</sup>,其中 miR-21 和 miR155 可靶向调控错配修复基因(*MSH2*、*MSH6*、*MLH1*)表达,miR145 可靶向抑制核苷酸切除修复基因 *ERCC2* 表达,促进机体 DNA 损伤<sup>[43]</sup>。此外,miR-21、miR-191、长链非编码 RNA(lncRNA) *MALAT1* 分别

在皮肤细胞、人支气管上皮细胞和肝细胞恶性转化过程中起重要调控作用<sup>[44-46]</sup>。

**1.3.7 砷对细胞信号通路的影响** 细胞所有的生命活动均受到细胞信号通路的调控,砷可通过影响细胞代谢、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等相关信号通路来发挥其致病致癌作用。研究表明,砷暴露可影响丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路中 *ERK*、*JNK*、*P38* 基因表达,参与砷中毒的发生发展;影响核转录因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,参与砷致机体慢性炎症和细胞恶性转化;影响 p53 介导的线粒体凋亡通路,参与燃煤砷暴露所致肝损伤;可激活 HIF-1 $\alpha$  通路,诱导细胞 Warburg 效应和炎症反应,促进肝细胞恶性转化和侵袭能力增加<sup>[46-50]</sup>。

#### 1.4 砷毒作用机制研究结果的转化应用探索

三级预防是我国疾病预防控制的重要策略,包括病因预防、“三早预防”和临床预防,将砷中毒作用机制研究的成果转化应用于地方性砷中毒的三级预防,不仅社会意义重大,也是机制研究的价值体现<sup>[51]</sup>。

**1.4.1 砷中毒的一级预防** 燃煤型砷中毒是一种与地球化学因素密切相关的疾病,流行因素明确,减少或彻底消除砷暴露是砷中毒防控的根本措施。多年来,在政府和疾病预防控制中心(CDC)的强力推进下,通过禁绝采挖和燃用高砷煤、改炉改灶、健康教育、发展新能源等干预措施,已有效阻断了高砷暴露,但由于该病影响因素复杂、低砷污染仍存在、砷致健康损害具有累积性和难可逆性,病区居民健康风险不容忽视。另外,目前研究认为砷中毒发生的个体差异与代谢相关基因(*GSTs*、*AS3MT*)的遗传多态性有关<sup>[52-53]</sup>,找出易感基因携带者并采取针对性防护措施,对从病因角度预防或减少砷的潜在健康危害有一定预警作用。

**1.4.2 砷中毒的二级预防** 燃煤型砷中毒部分患者在停止砷暴露后病情持续发展,远期的致癌效应难以逆转,因此,筛选敏感特异的生物学标志对砷中毒的早发现、早诊断、早治疗意义重大。有学者应用基准剂量(BMD)和受试者工作特征曲线(ROC)法对燃煤砷暴露者肝、肾损害的敏感生物学标志进行筛选,发现血清谷胱甘肽硫转移酶(*GSTs*)、透明质酸(HA)和尿微量白蛋白(UALB)分别是评价砷致肝细胞损害、肝纤维化及肾损害相对最敏感的生物学标志<sup>[54-55]</sup>;在明确砷暴露史,排除其他肝病情况下,总胆汁酸(TBA)、白蛋白

(ALB)和白球比(A/G)作为砷中毒的诊断指标有一定应用价值<sup>[56]</sup>。血清肿瘤标志物非小细胞肺癌抗原(CYFRA21-1)、岩藻糖苷酶(AFU)对砷暴露者肿瘤的早期发现有一定临床意义。

**1.4.3 砷中毒的三级预防** 对砷中毒现患病人尽早治疗、减少病残、提高生命质量,是现阶段我国地方性砷中毒防控的重点内容之一,然而无针对性特效治疗药物和干预手段等限制了相关工作的进展。鉴于此,针对燃煤型砷中毒患者皮肤、肝脏损害较严重,肿瘤高发特点及较明确的氧化损伤和免疫抑制等致病机制,学者们采用具有抗氧化活性或提高免疫功能的微量元素(硒、锌)、天然药植物(银杏制剂、刺梨制剂、竹荪多糖、姜黄素)等进行了砷中毒的防治探索,展示出良好的应用前景<sup>[57-62]</sup>。针对患者不同程度的皮肤病损,分别采用复方维甲酸软膏、电化学和手术等方法进行治疗,可显著改善皮肤角化、皮肤溃疡,甚至防止皮肤癌发生发展。鉴于表观遗传学可遗传、可逆转等特点,有学者进行了砷中毒表观遗传治疗探索,发现DNA甲基转移酶抑制剂5-氮杂-2-脱氧胞苷(5-Aza-dC)或组蛋白去乙酰化酶抑制剂曲古抑菌素A(TSA)能有效改善砷所致HaCaT细胞的DNA损伤修复抑制<sup>[63]</sup>。尽管相关研究还处于初步阶段,但所获结果可为探索新的砷中毒防治策略提供基础数据。

## 2 推进地方性砷中毒预防控制及科学研究的思考

### 2.1 高度重视环境砷暴露健康风险评估工作

环境健康风险评估是进行环境污染物科学管理的重要环节,在国家科技部、环保部的多项规划中被列为重点推进任务。砷作为环境毒物在自然界中广泛存在,可通过多种途径进入机体产生全身性健康损害。目前有限的环境砷暴露健康风险评估多基于单一暴露途径(饮水),以明确的健康损害效应(致畸、致癌、死亡等)作为结局终点,而多途径砷暴露对机体分子水平改变或远期健康效应的风险评估研究十分匮乏。因此,利用我国燃煤型和饮水型砷中毒病区资源开展环境健康风险评估,探索基于毒性通路和起始/关键分子事件风险评估的科学方法,对创新制定环境砷污染管理策略和更精准优化健康干预措施具有重要的科学意义和深远的社会意义。

### 2.2 建立或完善我国慢性砷中毒人群研究队列

目前,砷暴露与不良妊娠结局、发育障碍、成年期慢性疾病(心脑血管疾病、高血压、糖尿病等)有关已是不争的事实,但对其间关系的认识十分有限,需要更多前瞻性人群研究结果予以证实;地方性砷中毒防控后期管理亦需对人群暴露水平、健康状况等进行长期追踪与监测。因此,利用我国不同暴露途径和暴露水平的地方性砷中毒人群资源建立研究队列意义重大、势在必行。其不仅可为砷的远期毒作用研究提供支撑,更重要的是可防患于未然发挥健康预警作用,早期发现问题早期干预<sup>[64]</sup>。

### 2.3 加强易感人群和敏感生命阶段的识别与干预研究

遗传-环境和多种其他因素在砷致病致癌中发挥作用,这些因素可在不同生命阶段和不同个体中产生各种影响,但对于砷在整个生命周期中如何影响这些过程,相关研究尚处于起步阶段。因此,将分子水平的微观研究与人群流行病学的宏观研究相结合,科学识别各种易感因素和生命阶段,并在易感个体的早期生命阶段进行干预,可望达到预防或减少甚至消除砷致健康损害的目标<sup>[65]</sup>。

### 2.4 深化砷中毒致病及致癌机制的交互作用及其转化应用研究

砷致健康损害的机制众多,但多数机制研究存在各自为政、各假说间缺乏相互联系、机制研究与实际应用需求衔接不够等问题,转化应用价值有限。因此,深化砷中毒机制假说间交互作用及其转化应用研究,不仅可为砷中毒患者的临床救治提供思路和指导,尚可为我国地方性砷中毒诊断标准的完善、地方病防治效果评价体系的建立等提供依据<sup>[66]</sup>。

### 2.5 推进集成式标志谱在砷致全身性损害防治中的转化应用

慢性砷中毒是多因素多基因参与的渐进性慢性疾病,任何单一的生物学标志均不能全面反映其发生发展过程,基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学等组学技术和生物信息学技术的发展为集成式生物学标志谱的研究提供了机遇及技术基础,集成式砷中毒标志谱将成为砷定量风险评估、易感人群识别、疾病早期诊断和个性化治疗的有力工具。

## 3 结语

贵州燃煤型砷中毒病区环境污染、病因控制等

半个世纪以来,在政府和疾控部门的务实推进下,得到了有效控制,取得举世瞩目的成就并积累了前所未有的中国经验;在国家自然科学基金为主的支持下,对砷致健康危害和毒作用机制的认识也在深度和广度上不断取得新进展;地方性砷中毒亦持续被列为我国“十三五”、“健康中国 2030”重点防治疾病。机遇与挑战并存,我国创新战略重点提出要在重大基础研究领域上有所突破,如何利用贵州燃煤型砷中毒病区特殊病型资源和贵州喀斯特地区天然药植物资源在砷中毒人群队列研究、环境健康风险评估模式研究、机制研究及干预策略研究方面取得原始创新?何针对目前贵州砷中毒病区群众慢性病问题突出,因病致贫、因病返贫现象或风险依然存在情况,利用贵州大数据优势,以构建地方病-慢病防控大数据为切入点,以转化医学为桥梁,有效地将政府决策、患者需求、人群及基础研究成果等有机结合并对接成熟技术,推进其在人群或临床上应用,标本兼治地解决燃煤型砷中毒“贫病恶性循环”问题?如何在我国“十三五”地方病危害消除目标及 2020 年贵州与全国同步实现脱贫目标中作出医学新贡献等等,均是当前摆在我们面前的紧迫任务,也是我们责无旁贷的责任。

#### 4 参考文献

- [1] 孙殿军,高彦辉,刘辉,等. 做好地方病消除工作,为我国实现全部脱贫目标助力[J]. 中华地方病学杂志, 2017,36(3):157-161.
- [2] 安冬. 重视燃煤污染型地方性砷中毒的防治管理[J]. 中华地方病学杂志, 2015,34(1):1-2.
- [3] 张爱华. 中国燃煤污染型地方性砷中毒研究现状与展望[J]. 环境与健康展望, 2005,113(4C):2.
- [4] 周运书,周代兴,郑宝山,等. 燃煤型砷中毒 20 年不同环境下的流行病学调查[J]. 中国地方病学杂志, 1998,17(1):1-4.
- [5] 李新华,张爱华,黄晓欣,等. 燃煤型砷中毒流行因素的累积比数模型[J]. 中国公共卫生, 2000,16(4):44-45.
- [6] 罗鹏,张爱华,洪峰,等. 贵州省燃煤污染型砷中毒病区 9 年前后环境危险因素比较分析[J]. 中国地方病学杂志, 2009,28(1):66-70.
- [7] 孙殿军,申红梅,高彦辉,等. 我国重点地方病“十二五”回顾与“十三五”展望[J]. 中华地方病学杂志, 2017,36(1):4-6.
- [8] 张念恒,李达圣,靳争京,等. 贵州省燃煤污染型地方性砷中毒病区综合防治后环境介质含砷量分析[J]. 中华地方病学杂志, 2013,32(1):30-32.
- [9] 黄晓欣,张爱华,杨大平,等. 燃煤型砷中毒患者临床特征、多系统损害及其意义[J]. 中国地方病学杂志, 2002,21(6):490-493.
- [10] National research council of the national academies. Critical aspects of EPA's iris assessment of inorganic arsenic: interim report[M]. Washington, D. C.: The National Academies Press, 2013.
- [11] 李达圣,安冬,曾正,等. 贵州燃煤污染型砷中毒患者恶性肿瘤死亡观察[J]. 中国地方病学杂志, 2004,23(1):42-45.
- [12] 邹忠兰,张涛,周志,等. 燃煤型砷中毒患者血清五项肿瘤标志物的检测分析[C]. 中国环境诱变剂学会. 中国环境诱变剂学会第十七次学术大会论文集,上海, 2017. 12.
- [13] MOON K A, OBEROI S, BARCHOWSKY A, et al. A dose-response meta-analysis of chronic arsenic exposure and incident cardiovascular disease[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(6): 1924-1939.
- [14] ABHYANKAR L N, JONES M R, GUALLAR E, et al. Arsenic exposure and hypertension: a systematic review [J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(4): 494-500.
- [15] SUNG T C, HUANG J W, GUO H R. Association between arsenic exposure and diabetes: A Meta-analysis [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015,368087.
- [16] QUANSAH R, ARMAH F A, ESSUMANG D K, et al. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/ infant mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. Environ Health Perspect, 2015, 123(5): 412-421.
- [17] 张爱华. 砷与健康 [M]. 北京:科学出版社, 2008.
- [18] 王祺,张爱华,李军,等. 核因子 E2 相关因子 2-抗氧化反应元件结合能力及其下游基因表达与燃煤型砷中毒肝损伤关系探讨[J]. 中华地方病学杂志, 2015,34(6):401-405.
- [19] 郑雯琳,张爱华. Keap1/Nrf2 基因启动子区甲基化及下游基因转录调控对燃煤型砷中毒的影响[C]. 中国毒理学会第七次全国毒理学大会暨第八届湖北科技论坛论文集. 武汉, 2015. 10.
- [20] WANG D, MA Y, YANG X, et al. Hypermethylation of the Keap1 gene inactivates its function, promotes Nrf2 nuclear accumulation, and is involved in arsenite-induced human keratinocyte transformation [J]. Free Radic Biol Med, 2015,89:209-219.
- [21] 朱筑霞,费樱,张爱华,等. 燃煤型慢性砷中毒患者免疫功能改变的观察[J]. 中国地方病学杂志, 2004, 23

- (1):13-15.
- [22]张然,张爱华,张碧霞,等. 燃煤型地方性砷中毒患者外周血淋巴细胞亚群的变化及意义[J]. 环境与职业医学, 2009,26(2):130-132.
- [23]ZENG Q B, LUO P, GU J Y, et al. PKC  $\theta$ -mediated Ca<sup>2+</sup>/NF-AT signalling pathway may be involved in T-cell immunosuppression in coal-burning arsenic-poisoned population [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2017, 55: 44-50.
- [24]刘永莲,张爱华,邹忠兰,等. 燃煤型砷中毒患者血清免疫相关因子变化及意义[C]. 中国环境诱变剂学会. 中国环境诱变剂学会第十七次学术大会论文集. 上海, 2017. 12.
- [25]董令,张爱华,朱凯,等. CD4 + CD25 + Foxp3 + 调节性 T 细胞在砷暴露大鼠肝脏中的表达差异及意义[J]. 中华地方病学杂志, 2018,37(2):96-100.
- [26]刘永莲,张爱华,王大朋,等. 调节性 T 细胞、辅助性 T 细胞-17 相关免疫因子在砷暴露大鼠外周血中的差异表达及意义[J]. 中华地方病学杂志, 2017,36(1):11-14.
- [27]张爱华,王大朋. 从免疫学角度深化认识砷所致全身性损害机制及其防治策略[J]. 中华地方病学杂志, 2017,36(1):7-10.
- [28]ZHANG A H, HONG F, YANG G H, et al. Unventilated indoor coal-fired stoves in guizhou province, china: cellular and genetic damage in villagers exposed to arsenic in food and air[J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(4): 653-658.
- [29]汪希兰,张爱华,杨敬源,等. 燃煤型砷中毒患者遗传物质损伤变化与病情进展关系[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(7):607-611.
- [30]梁冰,张爱华,奚绪光,等. GSTO 基因多态性与燃煤污染性砷中毒易感性的关系[J]. 环境与职业医学, 2007,24(2):129-132.
- [31]梁冰,张爱华,奚绪光,等. 谷胱甘肽硫转移酶 M1 和 T1 基因多态性与燃煤型砷中毒发病的关系[J]. 中华地方病学杂志, 2007, 26(1):6-8.
- [32]魏绍峰,张爱华,梁冰,等. 核苷酸切除修复基因 ERCC1、XPD 和 XPC 多态性与燃煤污染型地方性砷中毒的关系研究[J]. 中国地方病学杂志, 2011, 30(6): 633-637.
- [33]张爱华,潘雪莉,夏玉洁,等. p53 基因甲基化和突变与燃煤污染型砷中毒关系研究[J]. 中华预防医学杂志, 2011,45(5):393-398.
- [34]宾海华,张爱华,黄晓欣,等. 燃煤型砷中毒患者 p16 基因缺失及启动区 CpG 岛甲基化的观察[J]. 中华地方病学杂志, 2006,25(4):370-373.
- [35]潘雪莉,张爱华,黄晓欣. 燃煤污染型砷中毒人群 MG-1122 MT 基因甲基化、转录及表达的研究[J]. 环境与健康杂志, 2010,27(4):283-287.
- [36]ZHANG A H, LI H Y, XIAO Y, et al. Aberrant methylation of nucleotide excision repair genes is associated with chronic arsenic poisoning[J]. *Biomarkers*, 2016,12:1-10.
- [37]赵转地,张爱华,梁冰,等. 错配修复基因 hMLH1 和 hMSH2 甲基化及突变与地方性砷中毒关系[J]. 环境与职业医学, 2010,25(10):618-621.
- [38]陈黎媛,张爱华,于春,等. 砷暴露致人 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶 1 基因甲基化及 DNA 氧化损伤[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014,28(2):216-220.
- [39]LI J, MA L, WANG X L, et al. Modifications of H3K9me2, H3K36me3 and H4K20me2 may be involved in arsenic-induced genetic damage[J]. *Toxicology Research*, 2016,5(5):1380-1387.
- [40]马璐,李军,魏绍峰,等. 燃煤型砷中毒人群外周血淋巴细胞组蛋白 H3K14 乙酰化与遗传损伤关联性研究[J]. 中华地方病学杂志, 2017,36(9):639-643.
- [41]MA L, LI J, ZHANG Z B, et al. Specific histone modification responds to arsenic-induced oxidative stress[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2016,302: 52-61.
- [42]SUN B F, XUE J C, LI J, et al. Circulating miRNAs and their target genes associated with arsenism caused by coal-burning[J]. *Toxicology Research*, 2017,6(2): 162-172.
- [43]WEI S F, XUE J C, SUN B F, et al. miR-145 via targeting ERCC2 is involved in arsenite-induced DNA damage in human hepatic cells[J]. *Toxicol Lett*, 2018,295:220-228.
- [44]LU X L, LUO F, LIU Y, et al. The IL-6/STAT3 pathway via miR-21 is involved in the neoplastic and metastatic properties of arsenite-transformed human keratinocytes [J]. *Toxicology Letters*, 2015,237(3):191-199.
- [45]XU W C, LUO F, SUN B F, et al. HIF-2 $\alpha$ , acting via miR-191, is involved in angiogenesis and metastasis of arsenite-transformed HBE cells[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2016,5(1): 66-78.
- [46]LUO F, LIU X L, LING M, et al. The lncRNA MAL-AT1, acting through HIF-1 $\alpha$  stabilization, enhances arsenite-induced glycolysis in human hepatic L-02 cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016,1862(9):1685-1695.
- [47]罗鹏,张爱华,肖芸,等. 燃煤污染型砷中毒患者外周血中丝裂酶原活化蛋白激酶信号通路相关基因 mRNA 转录表达情况[J]. 中华预防医学杂志, 2013,47(9):788-793.
- [48]谷俊莹,张爱华,张碧霞,等. 蛋白激酶 C/核因子  $\kappa$ B

- 信号通路在燃煤砷致人体 T 细胞活化中的作用[J]. 中国地方病学杂志, 2010,29(1):33-36.
- [49] 谢婷婷, 张爱华. p53 介导的线粒体凋亡通路在燃煤型砷中毒大鼠肝损伤中的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014,28(2):210-215.
- [50] LUO F, ZOU Z L, LIU X L, et al. Enhanced glycolysis, regulated by HIF-1 $\alpha$  via MCT-4, promotes inflammation in rsenite-induced Carcinogenesis [J]. Carcinogenesis, 2017,38(6):615-626.
- [51] 张爱华. 生物学标志研究在燃煤型砷中毒三级预防中的应用及意义[J]. 中国地方病学杂志, 2008,27(1):1-2.
- [52] 姚菲菲, 付松波, 孙殿军. 谷胱甘肽硫转移酶、砷甲基化转移酶基因多态性与地方性砷中毒易感性关系的研究进展[J]. 中华地方病学杂志, 2013,32(1):112-114.
- [53] ANTONELLI R, SHAO K, THOMAS D J, et al. AS3MT, GSTO, and PNP polymorphisms: impact on arsenic methylation and implications for disease susceptibility[J]. Environ Res, 2014, 132:156-167.
- [54] 张爱华, 李军, 洪峰, 等. 基准剂量在燃煤砷暴露人群肝损害研究中的应用及其意义探讨[J]. 中国地方病学杂志, 2009,28(2):157-161.
- [55] 洪峰, 金泰虞, 张爱华. 砷污染地区人群肾功能损害观察[J]. 中国地方病学杂志, 2003,22(7):486-489.
- [56] 邹忠兰, 张爱华, 杨敬源, 等. 肝生化指标在燃煤型砷中毒中诊断价值 ROC 曲线评价[J]. 中国公共卫生, 2016,32(6):861-865.
- [57] 肖婷婷. 硒、锌、铜对砷致机体氧化应激的影响及强化 SOD 刺梨汁干预作用研究[C]. 中华医学会地方病学分会第八次全国地方病学术会议论文集. 常州, 2013,11.
- [58] 杨光红, 张爱华, 何江, 等. 银杏叶片对地方性砷中毒患者七项肝功能指标的影响[J]. 癌变·畸变·突变, 2006,5:227-229.
- [59] 李军, 张爱华, 任渝江, 等. 刺梨制剂对燃煤型砷中毒患者免疫功能的调节作用[J]. 中华预防医学杂志, 2013,47(9):783-787.
- [60] 何江, 张爱华, 李军, 等. 强化 SOD 刺梨汁对燃煤污染型砷中毒患者的排砷解毒作用及抗氧化能力的影响[J]. 中华地方病学杂志, 2008,27(1):92-94.
- [61] 胡婷, 罗鹏, 沈祥春, 等. 竹荪多糖早期和晚期干预对砷中毒大鼠肝功能的影响[J]. 环境与健康杂志, 2016,33(12):1039-1043.
- [62] 李昌哲, 李军, 张爱华, 等. 姜黄素对饮水砷暴露大鼠肝脏氧化损伤的干预作用[J]. 中华地方病学杂志, 2015,34(6):406-410.
- [63] 潘雪莉, 张爱华. 5-氮杂-2'-脱氧胞苷和曲古抑酶素 A 对亚硝酸钠处理细胞中 DNMT1 和 HDAC1 基因转录及表达的影响[J]. 环境与健康杂志, 2012,29(11):1009-1012.
- [64] 孙殿军. 我国重点地方病主要研究问题的梳理与认识[J]. 中华地方病学杂志, 2015,34(1):8-11.
- [65] CARLIN D J, NAUJOKAS M F, BRADHAM K D, et al. Arsenic and environmental health: state of the science and future research opportunities [J]. Environ Health Perspect, 2016,124(7):890-899.
- [66] 张爱华, 王大朋. 重视地方性砷中毒机制假说间相互作用, 提升机制研究及其转化应用价值[J]. 中华地方病学杂志, 2016,35(1):1-3.

(2018-07-18 收稿, 2018-09-22 修回)

编辑: 吴昌学