

# 砷对肝脏的毒性及氧化损伤

蒋玲, 陆爽, 吴君

## ■背景资料

目前认为氧化应激损伤为砷对肝脏毒性作用一个重要机制. 本文重点对砷在人体内代谢过程中产生的各种代谢产物及所诱发的脂质过氧化与肝损伤相关性的研究进展进行综述.

蒋玲, 贵阳医学院药理教研室 贵州省贵阳市 550004  
陆爽, 吴君, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004  
国家自然科学基金资助项目, No. 30271667  
通讯作者: 吴君, 550004, 贵阳医学院附属医院感染科.  
wuwuj@21cn.com  
电话: 0851-6813394 传真: 0851-6813394  
收稿日期: 2007-06-06 修回日期: 2007-07-09

## 摘要

砷对肝脏的毒性作用是多方面的, 目前认为氧化损伤为一重要机制. 环境砷在人体内代谢过程中可产生多种自由基和非自由基产物, 引起细胞功能紊乱, 直接攻击细胞或诱发脂质过氧化引起机体氧化与抗氧化代谢失衡, 造成氧化应激损伤.

**关键词:** 砷; 氧化损伤

蒋玲, 陆爽, 吴君. 砷对肝脏的毒性及氧化损伤. 世界华人消化杂志 2007;15(21):2334-2336  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2334.asp>

## 0 引言

砷是一种环境有毒物质, 砷暴露对人类健康的危害已成为世界严重的公共卫生问题. 砷暴露的途径并不仅限于通过饮用水侵入人体, 含砷空气及含砷食物也是造成砷暴露的途径. 砷暴露致肝脏损失的发生机制尚未有一个被广泛认同的理论解释. 目前对砷毒作用机制的研究主要集中在甲基化代谢, 氧化应激、细胞毒性及细胞凋亡等方面. 然而这几个机制之间都有一条共同的线索贯穿始终, 即机体的氧化与抗氧化平衡.

## 1 砷在肝脏中的代谢

无机砷(iAs)主要有砷酸盐As(V价砷,  $As^{5+}$ )和亚砷酸盐As(III价砷,  $As^{3+}$ )两种形式存在于自然界, 研究表明, iAs进入人体后主要在肝脏进行甲基化代谢, 其生物转化过程已基本清楚<sup>[1-2]</sup>. iAs进入机体后, 首先在红细胞内被砷酸盐还原酶

从 $As^{5+}$ 还原成 $As^{3+}$ ; 然后被肝细胞摄取, 在甲基转移酶的催化下利用S-腺苷甲硫氨酸(SAM)作为甲基供体进行甲基化, 首先生成单甲基砷酸( $MMA^{5+}$ ), 生成的 $MMA^{5+}$ 又能被 $MMA^{5+}$ 还原酶还原成单甲基亚砷酸( $MMA^{3+}$ );  $MMA^{3+}$ 再次在甲基转移酶的作用下甲基化生成双甲基砷酸( $DMA^{5+}$ ). 由此可见, 机体细胞至少暴露于无机砷(三价, 五价)和4种有机亚砷酸盐等形态砷. 因此, 形态砷的作用及其与靶分子的相互作用关系为研究者高度关注.

## 2 形态砷对肝细胞的毒性作用

环境中iAs进入人体后大部分在被甲基化代谢, 其中80%由肾脏随尿液排出, 未被转化的iAs主要蓄积在肝脏、肾脏、皮肤、毛发等组织中. 砷是一种胞质毒物, 在体内脏器组织中蓄积, 易与巯基结合, 形成稳定的络合物, 从而阻碍细胞呼吸、分裂和增殖使细胞代谢发生障碍, 并对多种酶有抑制作用, 而引起神经系统、肝脏、肾脏等多个重要器官发生病变<sup>[3]</sup>. 动物实验表明, 砷可在大鼠肝组织中蓄积, 砷含量与暴露浓度呈正相关, 且高浓度砷组肝组织显微镜下观察显示有肝细胞变性、炎症及点状坏死, 呈量效关系<sup>[4]</sup>.

iAs( $iAs^{3+}$ 和 $iAs^{5+}$ )及代谢产物(MMA和DMA)均对肝细胞有毒性作用, 可致染色体改变, 引起DNA损伤以及基因改变, 导致相关蛋白信号传递、修复异常, 具有细胞毒性和致癌性<sup>[5-6]</sup>. Lu et al<sup>[7]</sup>对贵州燃煤型砷中毒病人的肝组织约600个基因的表达研究, 发现其中约60个与细胞繁殖调节、细胞凋亡、DNA损坏等相关的基因表达明显改变.

## 3 砷与氧化损伤

氧自由基是人体正常氧化代谢的产物, 机体产生的自由基包括有氮氧化物自由基(NO、 $NO_2$ ), 活性氧( $O_2^-$ 、 $HO_2^-$ 、 $H_2O_2$ 、 $HO\cdot$ 、 $RO\cdot$ 、 $ROO\cdot$ 、 $ROOH$ 、 $HOCl$ )等. 由于生物体内同时

## ■研发前沿

深入研究氧化应激损伤在砷中毒肝损伤发生过程中作用靶点为今后的研究重点.

存在着抗氧化防御体系, 在生理状态下二者维持动态平衡, 从而保护细胞不被损伤, 病理情况下这种氧化和抗氧化平衡被破坏, 活性氧透过细胞膜上的磷脂分子所富含的多不饱和脂肪酸生成脂质过氧化物, 诱发脂质过氧化反应, 损伤细胞的DNA和酶蛋白分子结构, 导致疾病的发生<sup>[8]</sup>。氧自由基即可通过诱导过氧化引起细胞损伤, 还可通过脂氢过氧化物的分解引起细胞损伤, 脂质过氧化作用是一种连锁反应, 他连续产生自由基, 自由基又可进一步推动过氧化反应, 这种链式反应放大了活性氧的作用。

研究表明<sup>[9-10]</sup>砷在代谢过程中可产生不同类型的自由基, 此外, 过量的砷离子还可以直接攻击氧, 干扰氧代谢, 破坏自由基反应链的平衡, 使组织细胞膜发生脂质过氧化, 造成膜结构破坏, 细胞坏死, 组织损伤, 与此同时, 机体会动员体内的抗氧化物质来清除自由基, 使得体内的抗氧化物减少, 抗氧化酶的活性降低, 从而打破机体氧化与抗氧化系统的平衡。谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)是一种含巯基的抗氧化酶, 主要以还原型谷胱甘肽(GSH)为底物催化过氧化物的分解, 从而起到抗氧化作用。砷对生物膜上的巯基又有很强的亲和力<sup>[11]</sup>, 他在体内可代谢为有机砷自由基, 从而直接与含巯基的GSH-Px结合, 使后者的活性降低。大量研究发现, 砷暴露鼠肝组织中GSH、6-磷酸葡萄糖脱氢酶、GSH-Px水平和超氧化物歧化酶(SOD)活力水平明显降低, 肝组织中脂质过氧化物(LPO)及代谢产物丙二醛(MDA)水平增加<sup>[12-13]</sup>, 同时伴随不同程度的肝细胞损伤, 甚至肝纤维化, 提示脂质过氧化可能参与了肝脏损伤、肝纤维化的过程。

另外, 体外研究证实在砷及其代谢产物的外排机制中, 砷及其甲基化代谢产物的转运排泄有赖于砷-谷胱甘肽复合物的形成和MMA还原酶的参与。进入体内的砷及其代谢产物主要通过与体内重要的解毒物质-GSH结合再由胆汁和尿液排出体外。而慢性砷暴露致体内GSH减少已在人群调查和动物实验中得到证实<sup>[14-16]</sup>。如前所述, GSH参与As<sup>5+</sup>、MMA<sup>5+</sup>等还原为As<sup>3+</sup>和MMA<sup>3+</sup>; 能与无机砷及其中间代谢产物形成各种砷-GSH复合物, 并可加速砷的甲基化反应, 因而GSH对于无机砷及其中间代谢产物的氧化还原和甲基化过程具有十分重要的作用<sup>[17]</sup>。而砷的代谢产物MMA<sup>3+</sup>可能会通过影响GSH的正常代谢而改变整个砷的代谢过程。许多资料表明, 细

胞内GSH含量的降低会进一步加重体内、外实验中砷的细胞毒性<sup>[18]</sup>, 从而造成一种因果恶性循环。

总之, 氧化应激是砷中毒致小鼠肝损伤的重要机制, 但是近年的新研究提出, 氧化损伤只是一中间环节, 他带来的活性氧堆积-致使DNA损伤或是作为信号转导通路上的重要物质诱导细胞凋亡, 才是砷中毒的最终机制, 总之, 无论氧化损伤是贯穿始终还是某一阶段的主要机制, 对其进行深入的研究将对防治因砷中毒引起的病变机制有重要意义。

#### 4 参考文献

- 1 孙贵范. 深入研究慢性砷中毒的分子作用机制. 中国地方病学杂志 2004; 23: 1-2
- 2 黄厚今, 洪峰. 砷代谢研究进展. 贵州医药 2002; 26: 1044-1046
- 3 吴君. 砷对肝脏毒性的研究进展. 中国药物与临床 2005; 5: 645-647
- 4 Xie Y, Trouba KJ, Liu J, Waalkes MP, Germolec DR. Biokinetics and subchronic toxic effects of oral arsenite, arsenate, monomethylarsonic acid, and dimethylarsinic acid in v-Ha-ras transgenic (Tg.AC) mice. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1255-1263
- 5 张爱华, 洪峰, 黄晓欣, 罗鹏, 胡昌军, 刘忠义, 杨光红. 燃煤型砷中毒患者遗传损伤及癌变机理. 中国地方病学杂志 2003; 22: 12-15
- 6 安艳, 高增林. 砷甲基化代谢产物的作用机制. 职业卫生与病伤 2000; 15: 176-177
- 7 Lu T, Liu J, LeCluyse EL, Zhou YS, Cheng ML, Waalkes MP. Application of cDNA microarray to the study of arsenic-induced liver diseases in the population of Guizhou, China. *Toxicol Sci* 2001; 59: 185-192
- 8 刘井波, 彭双清. 脂质过氧化作用与线粒体损伤. 中国预防医学杂志 2005; 6: 167-116
- 9 Wang TS, Huang H. Active oxygen species are involved in the induction of micronuclei by arsenite in XRS-5 cells. *Mutagenesis* 1994; 9: 253-257
- 10 周晓倩, 何云, 吴君. 砷中毒所致氧化应激与肝损伤. 中国地方病学杂志 2007; 26: 114-116
- 11 李富军, 皮静波, 孙贵范, 郑全美, 刘淑兰, 陆春伟. 砷对作业工人脂质过氧化水平的影响. 中国公共卫生学报 1997; 16: 58
- 12 Santra A, Maiti A, Das S, Lahiri S, Chakaborty SK, Mazumder DN. Hepatic damage caused by chronic arsenic toxicity in experimental animals. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 395-405
- 13 Xie Y, Liu J, Liu Y, Klaassen CD, Waalkes MP. Toxicokinetic and genomic analysis of chronic arsenic exposure in multidrug-resistance mdr1a/1b(-/-) double knockout mice. *Mol Cell Biochem* 2004; 255: 11-18
- 14 Winski SL, Carter DE. Interactions of rat red blood cell sulfhydryls with arsenate and arsenite. *J Toxicol Environ Health* 1995; 46: 379-397
- 15 Pi J, Yamauchi H, Kumagai Y, Sun G, Yoshida T, Aikawa H, Hopenhayn-Rich C, Shimojo N.

#### ■创新盘点

本文与其他相关文章不同点在于对氧化损伤与砷中毒肝损伤的研究进展进行了全面综述。

#### ■名词解释

氧自由基: 是指在细胞代谢过程中不断产生的失去电子而带正电的氧原子或氧原子团。组织细胞在氧化应激(损伤, 炎症等)的刺激下, 产生活性氧介质, 主要包括NO、O<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、HO和脂质过氧化物等(前4种称为氧自由基), 可通过细胞膜的多不饱和脂肪酸、DNA的核苷酸和蛋白质的巯键反应引起组织受损。

## ■同行评价

本文针对砷对肝脏损伤的机制进行综述,行文流畅,文献较新,对于指导临床更好的防治砷中毒有很好的参考价值。

- Evidence for induction of oxidative stress caused by chronic exposure of Chinese residents to arsenic contained in drinking water. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 331-336
- 16 Ramos O, Carrizales L, Yanez L, Mejia J, Batres L, Ortiz D, Diaz-Barriga F. Arsenic increased lipid peroxidation in rat tissues by a mechanism independent of glutathione levels. *Environ Health Perspect* 1995; 103 Suppl 1: 85-88
- 17 Styblo M, Serves SV, Cullen WR, Thomas DJ. Comparative inhibition of yeast glutathione reductase by arsenicals and arsenothiols. *Chem Res Toxicol* 1997; 10: 27-33
- 18 Chang WC, Chen SH, Wu HL, Shi GY, Murota S, Morita I. Cytoprotective effect of reduced glutathione in arsenical-induced endothelial cell injury. *Toxicology* 1991; 69: 101-110

编辑 何燕 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

## ●消息●

## 第七届全国消化道恶性病变介入诊疗暨第四届消化介入新技术论坛会议改期及征文通知(第二轮)

**本刊讯** 原定于2007-09-21/25在山东济南召开的第七届全国消化道恶性病变介入诊疗暨消化介入新技术论坛因故提前一周改在2007-09-15/18举行。

第七届全国消化道恶性病变介入诊疗暨消化介入新技术论坛的主要议题是卫生部“十年百项”适宜技术推广和上海市重大医学成果转化项目内容,是继上海、河北、宁夏、黑龙江、江苏和浙江举办六届研讨会议的延续。本次会议由上海同仁医院、山东省省立医院和山东省医学影像研究所联合主办,山东省省立医院具体承办,世界华人消化杂志、中华介入放射学杂志、中华消化内镜杂志以及介入放射学杂志共同参与协办。会议将以专题讲座、论文交流、操作演示及研讨沙龙多种形式相结合,拟安排相关学科的著名专家围绕食管、胆管、胃肠道等消化道管腔内支架治疗应用技术和发生的问题以及消化道病变、门静脉高压、胆道结石等的消化内镜、介入放射、外科及化学治疗新进展等热点课题进行精彩演讲及深入研讨。会议中还将安排手术演示,演示内容非常丰富,相信通过本次会议,与会者代表必将获益匪浅。

热忱期待全国各地的同仁来到美丽的山东济南做客。我们诚挚邀请您前来参会,并衷心感谢您的支持和参与。继教学分:本次会议属国家级继续医学教育,参会者可获得国家一类继续教育学分12分。

### 1 征文内容

(1)消化道恶性病变内镜治疗、介入放射治疗、外科治疗、肿瘤化学治疗、生物治疗及免疫治疗等。(2)消化系统良性病变如:门静脉高压、胆道结石、消化道出血等的内镜及介入新技术应用。(3)消化病诊治交叉学科与消化介入诊治新技术相关的论著、文献综述、临床经验、个案报告等各类稿件。

### 2 投稿要求

(1)专题讲座由组委会约稿,也可自荐,需全文。(2)论著需1000字以内的标准论文摘要,经验交流、短篇报道等全文限1000字以内。(3)所有稿件内容应科学、创新、实用、数据准确,书写规范,稿件应是未发表过的论文。优秀论文将安排在国家级杂志上发表。(4)所有稿件一律要求电脑打印(Word格式),邮寄者需附软盘;特别鼓励用E-mail投稿(用附件Word格式)。(5)截稿日期:2007-08-15。

### 3 征集疑难病例

会议将安排专门时间研讨疑难病例,欢迎与会代表将临床中遇到的疑难病例带到会上讨论。通信地址:山东省立医院消化科 张春清 济南市经五路纬七路324号 邮编:250021 电话:0531-85186350, 0531-86701337 传真:0531-87902348 手机:0531-86701339 Email: zhchqing@medmail.com.cn。