

砷在肝脏中的代谢及其生化指标影响的研究进展

刘洋, 吴君

■背景资料

慢性砷中毒对肝脏的影响是多方面的, 临床上暴露相同浓度无机砷但症状却不同的患者可能与砷代谢物种类、比例及量有关, 而涉及氧化还原和甲基化的因素一定影响砷在体内的代谢过程, 进而影响砷的毒性表达。对于砷代谢的分子生物学方面的深入研究, 仍然有很多工作值得去做。

刘洋, 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. 30471592

中国肝炎防治基金会“王宝恩肝纤维化研究基金”资助项目, No. 20070013

作者贡献分布: 此课题的总设计与指导由吴君提供; 论文写作由刘洋完成。

通讯作者: 吴君, 教授, 550004, 贵州省贵阳市, 贵阳医学院附属医院感染科. wuwuj@21cn.com

电话: 0851-6774146 传真: 0851-6774146

收稿日期: 2009-09-18 修回日期: 2009-11-09

接受日期: 2009-11-16 在线出版日期: 2009-12-08

Advances in research on the metabolism of arsenic in the liver and its effects on hepatic biochemical parameters

Yang Liu, Jun Wu

Yang Liu, Jun Wu, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30471592; and the “Wang Bao-En Liver Fibrosis Research Foundation” from China Foundation for Hepatitis Prevention and Control, No. 20070013

Correspondence to: Professor Jun Wu, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. wuwuj@21cn.com

Received: 2009-09-18 Revised: 2009-11-09

Accepted: 2009-11-16 Published online: 2009-12-08

Abstract

Arsenic exposure may induce different types of hepatic injury, such as liver fibrosis, cirrhosis and even liver cancer. The pathogenesis of arsenic exposure-induced remains unclear. Until now, there is no well-established theory to explain it. In this article, we summarize the changes in biochemical parameters in the liver injured by arsenic exposure and reviews the advances in research on the pathogenesis of arsenic toxicity.

Key Words: Arsenic; Metabolism; Liver; Biochemical parameters

Liu Y, Wu J. Advances in research on the metabolism of arsenic in the liver and its effects on hepatic biochemical parameters. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(34): 3524-3529

■同行评议者

王家, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

摘要

砷暴露可致多种形式的肝损伤, 如肝纤维化、肝硬化, 进一步发展成肝癌, 其致病机制仍在研究探讨中, 迄今尚无完善成熟的理论解释。本文综述了砷致肝损伤后相关生化指标的变化, 旨在对砷中毒机制的研究和进展作进一步探讨。

关键词: 砷; 代谢; 肝脏; 生化指标

刘洋, 吴君. 砷在肝脏中的代谢及其生化指标影响的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(34): 3524-3529

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3524.asp>

0 引言

砷暴露可引起不同程度的肝损伤、肝纤维化、肝硬化及肝癌, 严重危害人体健康。本文从生物化学角度全面综述了砷在肝脏中的代谢过程及影响, 对砷致肝损伤的临床诊断、防治监测等有积极作用。

1 砷蓄积

肝脏是砷的蓄积器官, 动物研究表明, 慢性砷暴露大鼠肝组织的砷含量且与暴露浓度呈正相关。随着染毒程度及染毒时间的延长, 各亚细胞器中砷浓度不断增加, 其中尤以微粒体和线粒体中砷浓度增加最快, 到染毒后期砷浓度最高。因为经超速离心后得到的微粒体含有丰富的血红素铁蛋白及其他蛋白质和酶类, 而砷对血红素生物合成中各种巯基酶具有高度的亲和力, 能生成稳定的络合物, 从而导致微粒体中出现高浓度砷。肝细胞中微粒体是外来化学物的代谢场所, 微粒体中砷含量的大量增加, 应与砷在微粒体中的代谢有关^[1]。杨瑞瑛 *et al*^[2]用亚砷酸钠(NaAsO_2)诱导出大鼠亚急性砷中毒模型, 显示中毒组大鼠肝脏中各亚细胞组分中砷的含量均显著高于正常对照组($P < 0.05$), 在中毒组肝脏亚细胞中的浓度遵循: 微粒体 > 细胞液 > 线粒体 > 细胞核。

2 砷在肝内的代谢

砷通过饮用高砷水、职业性接触和燃高砷煤污

染等途径经呼吸道、皮肤、胃肠道吸收进入体内后, 主要在肝脏中进行甲基化代谢, 可从多方面影响肝细胞. 目前, 对无机砷(iAs)进入体内在肝脏发生生物转化的基本过程已基本清楚. iAs进入机体后, 在红细胞内被砷酸盐还原酶从 iAs^{5+} 还原 iAs^{3+} , 然后被肝细胞摄取, 在甲基转移酶的催化下生成单甲基砷酸(MMA^{5+}). 生成的 MMA^{5+} 又能被 MMA^{5+} 还原酶还原成为单甲基亚砷酸(MMA^{3+}), 然后 MMA^{3+} 进一步被甲基化成为二甲基砷酸(DMA^{5+}), 两步甲基化反应均是以S-苜甲硫氨酸(S-Adenosyl-l-methionine)为甲基供体. 进入体内的砷及其代谢产物主要经过胆汁和尿液排出体外. 其外排机制中, 多药耐药相关蛋白(MRP)起着重要的作用^[3-4], MMA还原酶是砷代谢整个过程中的限速酶. 用Chang人肝细胞检测了各种形态砷的相对毒性, 发现毒性大小顺序为 $MMAIII > iAsIII > iAsV > MMAV = DMAV$ ^[5].

3 砷对肝脏的生化指标的影响

3.1 非特异性指标改变

3.1.1 含巯基酶: 巯基(-SH)是许多酶特别是氧化还原酶和转移酶类的活性中心和必须基团, 是构成酶蛋白的辅基, 是辅酶之一, 参与体内多种代谢活动, 具有重要生物学作用. 研究已证实, 砷与-SH有很强的亲和力, 砷与砷化物首先与酶中的-SH结合, 使酶活性受到抑制, 严重干扰酶的生理功能、结构与代谢. 受影响的重要酶系统有丙酮酸氧化酶、丙酮酸脱氢酶、磷酸酯酶、细胞色素氧化酶、脱氧核糖核酸聚合酶等, 直接影响细胞的代谢、氧化过程、染色体结构的改变和核分裂等, 导致肝细胞损伤, 造成肝脏组织的损害, 从而导致机体的一系列代谢紊乱^[6]. 丙酮酸是糖代谢的中间产物, 糖原或葡萄糖需经过一系列磷酸化的步骤首先形成丙酮酸, 才能进一步氧化分解. 丙酮酸氧化酶是含双巯基的酶, 作用是催化丙酮酸氧化脱羧生成乙酰CoA, 进入三羧酸循环. 刘起展 *et al*^[7]研究显示, 砷染毒和氟砷联合染毒在6和12 mo均引起全血丙酮酸含量显著升高. 已有报道, 接触As(III)的各组织中反映三羧酸循环强度的琥珀酸脱氢酶活性受到抑制^[6], 且砷中毒病区人群的血ATP含量下降, 提示在慢性砷中毒患者体内三大物质代谢的共同通路-三羧酸循环是处于抑制状态, 可能与丙酮酸氧化酶受到抑制, 丙酮酸不能进一步氧化使血液中丙酮酸增加, 影响细胞正常

代谢有关^[8]. 乳酸脱氢酶(LDH): LDH被公认是细胞膜损伤的敏感且特异指标, 其分子半胱氨酸残基上的-SH表现其活性. 氧自由基大量产生时, 可与酶类结合影响酶的活性. 尤其是自由基与-SH的亲合性较高, 故含有-SH的酶受影响较大^[9]. 砷对LDH活性的影响报道不一, 有人认为砷进入体内后, 可通过LDH上的巯基结合而直接抑制LDH的活性, 从而干扰细胞能量代谢^[10]; 也有体外实验中, 随心脏灌注液中砷浓度的增加, LDH活性逐渐增加^[11]. 陆春伟 *et al*^[12]研究发现砷病区非地砷病患者血清中的LDH活性显著升高, 病区的地砷病患者LDH活性显著降低. 有报道称染毒动物细胞质中砷含量与肝组织LDH同工酶LDH5之间存在明显正相关^[11]. 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px): GSH-Px是体内广泛存在的一种催化过氧化物分解的含-SH抗氧化酶, 他以还原型谷胱甘肽(GSH)作为受氢体, 清除体内有害的过氧化物, 阻断脂质过氧化链反应^[12]. 研究发现, 砷中毒病区非患者组全血中的GSH-Px活性显著降低, 且随着中毒程度的加重而下降; GSH-Px mRNA在 iAs^{3+} 组和 iAs^{5+} 组中均呈低水平表达; GSH-Px与尿砷呈负相关. 表明GSH-Px也是反映砷对人体作用的敏感指标^[13-15]. 其机制推测可能是砷及其代谢产物与该酶活性中心的巯基大量结合, 或与其底物GSH结合而使其大量消耗, 使其抗氧化活性降低.

3.1.2 脂质过氧化影响: 砷及其甲基化代谢产物均可诱发脂质过氧化反应(lipid peroxidation reaction, LPR), 产生多种自由基和非自由基产物, 引起细胞功能紊乱; 或直接攻击细胞造成损伤并产生大量活性氧自由基引发脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)反应, 同时机体动员体内的抗氧化物质清除自由基, SOD、GSH-Px等抗氧化物数量或活力逐渐消耗, 导致机体氧化与抗氧化系统平衡紊乱. SOD: SOD是能够有效清除超氧化物阴离子自由基的一类极重要的抗氧化酶. 研究显示, 砷可导致小鼠肝、肾组织中SOD活性下降; 砷对家兔、小鼠全血中SOD活力的影响, 不论急性实验还是亚慢性实验, 均表现为抑制作用; 砷也可明显抑制人体中SOD活力^[16-17]. -S-S-是构成SOD空间构象的主要结构, 砷对S及含S的化合物具有高度的亲和力^[18], 因此其活力的降低可能与砷破坏了SOD的-S-S-, 导致其分子构象发生改变有关. Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 为SOD的主要辅基, 其含量的多少直接影响SOD活力的发挥, 因此砷也可能通过干预SOD的酶蛋白部分

■ 研发前沿

目前对与砷中毒引起的基因方向的研究仍处在初级阶段, 实验室检验及临床诊断都还需不断研究和完善, 许多理论和推测都仅在体外实验获得成功, 但是在体内研究方面, 尚缺乏报道.

■ 相关报道

刘起展 *et al* 研究显示, 砷染毒和氟砷联合染毒在6和12 mo均引起全血丙酮酸含量显著升高. 陆春伟 *et al* 研究发现砷病区非地砷病患者血清中的LDH活性显著升高, 病区的地砷病患者LDH活性显著降低.

与金属离子(Cu^{2+} 、 Zn^{2+})的结合而抑制其活性的发挥^[19]. GSH: GSH是体内一种重要的抗氧化剂, 是GSH-Px和谷胱甘肽-S-转移酶(GST)的特有底物, GSH的解毒功能主要是通过这两种酶来完成的, 从而保护细胞免受自由基的毒性作用. 另一方面, GSH也可以直接与高活性的自由基反应, 不需要酶的催化. 多次体外研究和人群调查发现砷暴露后全血中GSH结果并不一致, 提示砷对GSH含量的影响较为复杂, 可能与砷接触剂量、接触时间及动物种属等有关^[20]. GSH还参与 As^{5+} 、 MMA^{5+} 等还原为 As^{3+} 和 MMA^{3+} , 能与iAs及其中间代谢产物形成各种砷-GSH复合物, 并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^[21]. 丙二醛(MDA): MDA为砷的代谢产物之一. 已有研究, 砷中毒病区人群肝组织中LPO及代谢产物MDA水平增加, 血GSH-Px活力比对照区显著降低; 血清MDA显著升高, 且砷接触时间长短与人体内MDA的含量呈正向量-效关系^[14,22-24]. 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, 从而造成一种因果恶性循环^[21]. 因此推测MMA可能通过影响GSH的正常代谢而改变整个砷的代谢过程.

3.2 肝损指标的变化 血清总蛋白(TP)和白蛋白(ALB)是反映肝脏功能的重要的指标, 均在肝脏中合成. 砷中毒患者的血清中两者含量较正常对照组明显降低, 提示长期砷接触可使肝脏的合成功能障碍^[24].

丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸转氨酶(AST)是反映肝细胞的炎症损伤的重要指标. 染砷鼠肝损伤模型研究显示, 鼠血清ALT和AST水平升高可反映肝细胞的炎症损伤程度^[25-26]. 砷致肝损伤人群的肝功能调查研究显示, ALT和AST活性高于临床正常参考值, 提示砷对肝脏造成损害, 其损害程度还可能随着砷作业工龄的延长而不断加重^[27].

胆碱酯酶(CHE)是慢性肝损伤时的敏感指标, 当肝细胞暴露于砷后, 多种机制引起肝细胞受损(砷直接毒性、甲基化代谢产物引起损伤、脂质过氧化机制等), 均可影响CHE的合成, 导致血清CHE活性的降低^[28].

γ -谷氨酰转氨酶(GGT)主要来源于肝脏, 分布于肝细胞胞质和肝内胆管上皮细胞, 是反映肝细胞损害的血清酶类, 对肝内胆管阻塞性肝病有较高灵敏度和特异性. 当肝内合成亢进或

胆汁排出受阻时, 血清中GGT升高^[29-30]. 在对砷中毒肝损伤患者的研究中, 血清GGT有不同程度的升高. 杨大平 *et al*^[27]应用生化放射免疫法检测燃煤型砷中毒患者肝损伤的早期检测指标时中、重度砷中毒患者血清GGT、血管内皮素(ET)水平随病情加重呈逐渐升高的趋势.

血管内皮细胞可以分泌多种舒缩血管因子, 一氧化氮(NO)和血管内皮素(ET)就是其中一对最为重要的舒缩因子. 他们相互作用保持动态平衡, 维护血管基础张力并减少白细胞和血小板黏附和聚集. 一旦平衡失调, 将引起血管内皮细胞损伤. 在燃煤性砷中毒患者血清ET/NO的检测及血流变学等指标的观察实验中, 轻、中、重度组ET均呈上升趋势, 差异有统计学意义, 同时伴有脱落的内皮细胞数量增加^[9,27], 提示慢性砷中毒过程中存在血管内皮细胞损伤. 许多研究表明, ET可能是介导肝损伤的重要介质之一, 肝硬化(LC)伴腹水患者血清ET水平明显升高^[30]. 既往研究显示不同于饮水型和贵州燃煤型砷中毒使NO含量下降, 推测砷通过损伤人类血管内皮细胞、抑制谷胱甘肽等抗氧化酶的活性以减少NO生成.

胆汁酸(SBA)对检查各类肝硬化的灵敏度很高, 可反映肝损伤、肝脏排泄功能和门腔分流3方面的综合情况. 健康正常人空腹SBA含量很低, 一般在 $5 \mu\text{mol/L}$ 以下, 在肝胆疾病时则含量明显上升. 燃煤型砷中毒患者血清研究发现^[27], 轻中重度中毒组SBA和中、重度中毒组GGT、ET水平均显著高于对照组, 差异有显著性, 提示SBA对检查燃煤型砷中毒肝损有较高的敏感性.

3.3 砷致肝纤维化的指标改变

3.3.1 肝组织病理改变: 大量染砷动物模型及砷暴露肝损伤患者的肝组织病理结果均显示, 肝细胞有不同程度的变性、坏死、再生, 汇管区少许纤维增生, 纤维条索形成^[31-32]肝组织电镜观察结果显示, 肝细胞内细胞器有所减少, 可见大量微丝和细胞内胶原纤维, 肝细胞间胆小管增多, 管腔明显扩张, 管壁增厚并有较多微丝环绕, 胆小管周围及肝细胞间桥粒连接增多, 肝血窦扩张, 狄氏间隙增宽, 并出现假狄氏间隙, 巨噬细胞内溶酶体增多, 肝细胞间可见较多胶原纤维, 并可见淋巴细胞攻击肝细胞现象. 肝损伤程度与砷的价态及蓄积量有关, iAs^{3+} 损伤作用强于 iAs^{5+} ^[33].

3.3.2 反映肝纤维化的指标: 透明质酸(HA)是评

价肝细胞损害和肝纤维化相对最敏感的生物标志物。张爱华 *et al*^[34]研究发现, 砷中毒患者血清HA在各病例组均明显高于对照组。机制可能是由于染砷致肝细胞发生坏死及炎症刺激, 肝星状细胞对其合成增加; 另一方面可能是由于肝血窦毛细血管化、肝血窦内皮细胞受损伤导致肝脏对血清中的HA摄取和降解减少所致。

纤维连接蛋白(FN)和IV型胶原等共同组成基底膜的成分。肝纤维化时, 肝组织中细胞型FN水平明显增加, 而血清FN水平明显下降。张碧霞 *et al*^[35]对146名砷中毒患者血清中FN进行检测, 发现中、重度组FN水平较对照组低, 差异有显著意义。

层黏蛋白(LN)是细胞外间质中的一种非胶原性结构糖蛋白, 主要存在于基底膜。目前证实血清LN含量对及时判断慢性肝病的纤维化形成情况有重要意义。张碧霞 *et al*^[35]实验发现中、重度组砷中毒患者血清的LN水平明显高于对照组, 差异有显著意义。

III型前胶原氨基端前肽(PIIIP)升高反映的是肝脏增生活跃, 对肝纤维化程度的判定主要在于动态观察PIIIP水平、IV型胶原(CIV)的含量升高反映了肝血窦基底膜的更新率加快。PC-III、CIV在有明显肝损害的砷中毒病例组中明显高于对照组, 且与尿砷、发砷的含量存在明显剂量-效应关系^[34]。说明慢性砷中毒所致的肝纤维化是机体对于持续肝实质损伤的一种代偿修复反应, PIIIP和CIV可作为砷中毒致明显肝损伤后检测指标和肝纤维化疗效判断的评估指标, 在病程中、后期诊断中有较确切价值。有助于动态了解砷致肝损害的发生发展, 对临床上的早期诊断和预后判断具有实用价值。

I型胶原(Col I)和III型胶原(Col III)是构成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的主要成分, 两者是常用于评估ECM沉积的重要指标。砷模型研究中发现, Col I mRNA、Col III mRNA在砷暴露小鼠肝组织中高表达^[33,36-37]。说明肝脏受到砷所致的慢性损伤时, 肝脏ECM分泌和降解失衡, 使ECM在肝脏中过多沉积, 最终导致肝纤维化和肝硬化。

肝脏ECM的代谢主要由基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)及基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)共同调节。MMP促进ECM的降解, 其血清水平可估计肝内纤维降解情况。MMP-8主要作用是分解I型胶原, 有研究^[33]显

示MMP-8 mRNA在砷中毒小鼠肝组织中表达降低, 表明ECM降解减少, 长期暴露于砷环境可导致ECM在肝脏中过度沉积, 最终形成肝纤维化。TIMPs通过抑制MMP活性阻止ECM的降解, 慢性肝病患者血清MMP-1活性随肝病进展逐渐降低, 与肝组织纤维化程度呈负相关; 而血中TIMP-1水平升高, 并与肝纤维化程度密切相关。

3.4 细胞因子(cytokines, CK)类 CK是一类有免疫活性的小分子多肽。能调节多种细胞产生生理效应, 在异常情况下也可导致病理反应。

TNF- α 、IL-6、IL-1 α 、 β 等均属促炎性细胞因子, 与各种病因所致肝损伤、肝纤维化、LC的发生机制相关。多项研究表明TNF- α 、IL-6在砷中毒患者或模型肝组织和血清中的表达随病情的加重而升高^[33,38]。机制可能是砷作为一种原浆性毒物进入人体后, 刺激肝脏Kupffer细胞过度分泌TNF- α 、IL-6等因子, 使血清中TNF- α 、IL-6增高。TNF- α 大量产生加速了肝细胞的崩解, 并诱导IL-6等细胞因子的产生, 从而促进肝内炎症反应, 造成细胞因子TNF- α 、IL-6急剧增多的恶性循环。另一方面, TNF- α 还能激活I、II、III型胶原, 刺激ECM的合成与分泌增多。同时, 肝细胞损伤后对细胞因子清除率低, 造成IL-6增高。IL-6还可抑制胶原酶活性, 减少胶原的降解, 导致肝胶原沉淀, 促进肝纤维化的形成, 最终导致肝硬化的发生^[39]。

细胞因子如TNF- α 、IL-1等是促进细胞凋亡的诱导因素, 但这些因素并不直接引起细胞凋亡, 而是通过一定的信号传递方式激活生存与死亡的相关基因***bcl***、***bax***、***p53***、***Fas***、***c-fos***等, 然后将信号传递到核内切酶, 执行死亡功能^[40]。研究发现, 砷可通过促发LPO、TNF介导及激发的caspase途径引起细胞凋亡。采用免疫组织化学法对燃煤型砷中毒病区25例砷中毒肝损伤患者肝组织凋亡相关基因的研究发现, 砷可能通过上调凋亡基因蛋白***Fas***/***FasL***和***bcl-2***家族中促凋亡蛋白***Bax***的表达而启动肝细胞的胞内凋亡信号传导途径, 导致肝细胞凋亡增加^[41]。

血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)能够强烈刺激肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖和迁移, 促使其胶原的产生和沉积, 并诱导HSC合成转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等细胞因子, 在肝纤维化的发生和发展中作用非常重要。欧兵 *et al*^[42]砷致肝纤维化发生机制的研

■应用要点

本文从生物化学角度全面综述了砷在肝脏中的代谢过程及影响, 对砷致肝损伤的临床诊断、防治监测等有积极作用。

■同行评价

本文较详细地阐述了砷对肝细胞损伤的机制, 有较好的理论价值和参考意义。

究课题组, 用高砷水自由饮用的方式, 在小鼠10 mo小鼠肝组织中发现肝纤维化形成相关因子PDGF在肝组织中高表达。推测砷致肝脏受损时, 巨噬细胞、血小板、浸润的炎症细胞、肝窦内皮细胞、肝Kupffer细胞及活化的HSC均可分泌PDGF, 使其在肝脏中表达升高。

血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)是一生物活性很强的脂质递质, 参与了缺血再灌注肝损伤和内毒素性肝损伤, 且有中心放大作用^[43]。正常情况下, 肝脏单核-吞噬细胞能阻止肠源性内毒素进入人体循环。但当肝Kupffer细胞受到抑制和损伤时, 内毒素可进入人体循环内毒素是PAF强有力的激动剂, 可刺激单核-吞噬细胞释放PAF。何云 *et al*^[44]研究发现随着砷中毒程度的加重, 患者血中PAF、TNF及ET的含量也逐渐地增加, 可见由内毒素诱导的一系列细胞因子在砷中毒肝损害中的作用。TNF也可刺激多种细胞释放PAF, 参与肝损害的发生。在肝功能受损所致肠源性内毒素血症时及低氧血症等因素可损伤血管内皮细胞释放ET, 而使门静脉收缩, 肝脏水肿, 细胞脂质过氧化和溶酶体的漏出, 形成恶性循环, 进一步加重肝损伤^[45]。PAF在增加肝脏血管阻力及糖原分解的同时, 还可促进多形核白细胞(polymorphonuclear leucocyte, PMN)黏附于内皮细胞, 诱导PMN呼吸“爆炸”和继发性脱颗粒, 释放氧自由基及花生四烯酸代谢产物等。

血红素氧化酶同工酶(heme oxygenase-1, HO-1)能够被多种刺激或应激因素所诱导, 如重金属、内毒素、细胞因子等, 该诱导作用被认为是机体对各种氧化应激刺激的一种适应性保护反应^[46-47]。罗天永 *et al*^[37]研究表明HO-1 mRNA在iAs组肝组织中表达明显升高, 说明砷暴露对肝细胞HO-1 mRNA诱导的一种特异性细胞应激反应。该应激反应在慢性砷暴露中的是否也是应激保护作用, 有待进一步探索。

激活素A(activin A, ACTA)和转化生长因子- β 1(transforming growth factor, TGF- β 1)属于一类结构相关的多肽类调控蛋白大家族。研究表明, 随着TGF- β 1的分泌增加, TGF- β 1促进ACTA合成及ACTA自身正反馈调节作用而使其表达显著增高, 这说明TGF- β 1和ACTA都具有致肝细胞损伤、凋亡及促肝纤维化的作用, 并且二者具有一定的协同效应^[48-49]。刘芙蓉 *et al*^[50]在砷暴露大鼠模型中测定肝组织中TGF- β 1 mRNA和ACTA mRNA水平, 发现表达均高于对照组, 且

随着暴露时间的延长, 其表达也逐渐增高, 说明ACTA及TGF- β 1在砷暴露致肝损伤、肝纤维化的形成过程中有着重要作用, 其具体机制有待于进一步研究。

MIP-2、MCP-1均属于趋化因子CC亚家族, 与组织损伤、肝细胞癌的发生有相关性, 在砷导致肝损伤模型中均表达升高^[51-52]。推测其作用机制与砷的毒性其诱发活性氧自由基(ROS)的产生以及抑制抗氧化物的活力从而导致氧化损伤关系密切。活性氧等可刺激与肝损伤有关的基因表达, 从而释放多种促炎症因子。

这些细胞因子间存在着复杂的网络联系, 它们的产生和释放过程既可以相互激发又具有协同作用, 共同参与肝细胞损害。还有一些重要的细胞因子与肝纤维化密切相关, 虽然在砷中毒相关方面鲜有报道, 但对今后的砷致肝纤维化有积极的启示作用。

4 结论

慢性砷中毒对肝脏的影响是多方面的, 临床上暴露相同浓度无机砷但症状却不同的患者可能与砷代谢物种类、比例及量有关, 而涉及氧化还原和甲基化的因素一定影响砷在体内的代谢过程, 进而影响砷的毒性表达。目前对与砷中毒引起的基因方向的研究仍处在初级阶段, 实验室检验及临床诊断都还需不断研究和完善, 许多理论和推测都仅在体外实验获得成功, 但是在体内研究方面, 尚缺乏这方面的报道。对于砷代谢的分子生物学方面的深入研究, 仍然有很多工作值得去做。

5 参考文献

- 1 朱建华, 王翔朴. 砷在砷中毒性肝脏内的亚细胞水平分布. 中国现代医学杂志 1997; 7: 40-41, 43
- 2 杨瑞瑛, 李子洁, 林勤, 王生玲, 张玲, 马品江, 朱殿志, 王连方. 砷中毒大鼠体内各脏器、组织中砷的分布. 中国地方病防治杂志 2003; 20: 260-262
- 3 仙玲玲, 杨磊. 生物体抗砷机制的研究进展. 中国地方病学杂志 2004; 23: 92-93
- 4 秦秀军, 裴秋玲. 几种砷代谢相关酶和转运蛋白及其遗传多态性的研究进展. 中国地方病学杂志 2005; 24: 232-233
- 5 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
- 6 Reichl FX, Kreppel H, Forth W. Pyruvate and lactate metabolism in livers of guinea pigs perfused with chelating agents after repeated treatment with As₂O₃. Arch Toxicol 1991; 65: 235-238
- 7 刘起展, 黄厚今, 董国宾, 周远忠, 王建华, 胡斌丽, 李红, 赵曼平. 慢性氟砷染毒对小鼠某些生化指标的影响. 环境与职业医学 2003; 20: 103-105
- 8 戴江红, 吴继尧. 砷氟对血中巯基、丙酮酸和尿羟脯氨酸影响的实验研究. 地方病通报 1998; 18: 9-12
- 9 张碧霞, 张爱华, 蒋天祥, 胡昭宇, 武静, 张彤. 燃煤性

- 砷中毒患者血清NO、ET的检测及血流变学等指标的观察. 中国微循环 2004; 8: 46-47
- 10 刘汉名, 王恩炎, 蒋有仁. 砷作业工人心电图的观察. 职业医学 1986; 13: 27
- 11 张玉林. 氧自由基去除剂对离体兔心砷损害的保护作用的实验观察. 新疆医学院学报 1989; 4: 168
- 12 陆春伟, 李富君, 孙贵范, 田超云, 吉田贵彦. 地砷病患者部分生化指标的测定. 中国公共卫生 1999; 15: 741-742
- 13 刘开泰, 肖碧玉, 姜平, 张晨, 王国荃, 冯东明. 氟砷对大鼠肾脂质过氧化和抗氧化能力的影响. 卫生毒理学杂志 1995; 9: 136
- 14 李建学, 张研, 曹静祥. 地方性砷中毒患者血中氧自由基代谢的变化. 第三届全国地方病学术会议论文集. 哈尔滨: 中国地方病学杂志 1996; 205
- 15 黄晓欣, 张爱华, 杨大平, 洪峰, 张碧霞, 罗鹏, 董学新, 郭渝成. 燃煤型砷中毒患者临床特征、多系统损害及其意义. 中国地方病学杂志 2002; 21: 490-493
- 16 吴庆, 王茜, 贾汉, 吴静. 砷对砷中毒小鼠肝肾脂质过氧化影响的实验研究. 新疆医科大学学报 2008; 31: 801-803
- 17 刘开泰, 王国荃. 砷对家兔脂质过氧化和抗氧化能力的影响. 卫生研究 1991; 20: 6-8
- 18 孙贵范, 李富君, 皮静波. 砷对心肌细胞生物膜损伤机制的探讨. 中华劳动卫生与职业病杂志 1997; 15: 335-337
- 19 李富君, 孙贵范, 梁刚, 山内博, 吉田贵彦, 刘淑兰, 李革新. 砷对小鼠及人体SOD活力影响的研究. 中国医科大学学报 1999; 28: 269-270, 275
- 20 仇玉兰, 祝寿芬, 韩光. 砷对机体抗氧化能力的影响及硒多糖的拮抗作用. 卫生毒理学杂志 2001; 15: 86-87
- 21 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: 2334-2336
- 22 Santra A, Maiti A, Das S, Lahiri S, Charkaborty SK, Mazumder DN. Hepatic damage caused by chronic arsenic toxicity in experimental animals. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 395-405
- 23 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
- 24 李富君, 孙贵范, 皮静波. 地方性砷中毒患者生物膜损伤机制的探讨. 中国地方病学杂志 1998; 17: 9-11
- 25 闫超, 吴君, 刘芙蓉, 张莉莎. 水砷暴露大鼠肝损伤和肝纤维化模型的建立. 世界华人消化杂志 2009; 17: 862-866
- 26 吴君, 程明亮, 李玲, 李诚秀, 蒋玲, 张韵, 欧兵. 砷致小鼠肝纤维化模型的建立. 中华医学杂志 2009; 89: 1455-1459
- 27 杨大平, 王松, 谢政军. 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. 贵州医药 2002; 26: 300-301
- 28 杨光红, 张爱华, 何江, 黄晓欣, 任渝江, 董学新, 何云, 赵转地. 银杏叶片对地方性砷中毒患者七项肝功能指标的影响. 癌变. 畸变. 突变 2006; 18: 227-229
- 29 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
- 30 杨树平, 孙宏训. 内皮素与肝脏疾病. 国外医学·消化疾病分册 1996; 16: 138-141
- 31 何云, 张爱华, 杨大平, 王建宾, 韦小瑜, 黄晓欣. 银杏叶片治疗燃煤型砷中毒肝纤维化的临床研究. 西南军医 2005; 7: 1-3
- 32 吴君, 陆彤, 程明亮. 汉丹肝乐胶囊对贵州地区20例砷暴露肝损伤患者的治疗作用. 中国地方病学杂志 2006; 25: 86-89
- 33 李玲, 吴君, 蒋玲, 欧兵, 张韵, 李诚秀, 程明亮, 杨勤. 不同价态饮水砷暴露对小鼠肝脏的损伤作用. 第二军医大学学报 2008; 29: 499-503
- 34 张爱华, 李军, 杨大平, 蒋宪瑶, 洪峰, 黄晓欣, 任渝江. 燃煤型砷中毒肝损害生物标志物筛选及其临床意义. 毒理学杂志 2005; 19: 293-294
- 35 张碧霞, 黄晓欣, 张爱华, 罗鹏, 张彤, 任渝江. 燃煤型砷中毒患者血清中细胞外基质成分测定的临床意义. 中国地方病学杂志 2004; 23: 373-374
- 36 张韵, 欧兵, 吴君. 砷致肝细胞的炎症反应及凋亡. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2332-2333
- 37 罗天永, 吴君, 张韵, 欧兵, 程明亮, 杨勤. HO-1 mRNA在砷暴露肝损伤小鼠肝组织中的表达. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2161-2165
- 38 张彤, 张碧霞, 胡昭宇, 叶萍, 鲁力. 血浆u-PA、u-PAR与血清IL-6、TNF- α 在慢性燃煤型砷中毒肝损伤中的表达及意义. 中国医学检验杂志 2006; 7: 247-248
- 39 孙颖, 辛绍杰, 雷厉, 侯俊, 貌盼勇. 乙肝病毒外膜大蛋白检测对于判定HBV DNA复制的意义. 世界华人消化杂志 2006; 14: 354-357
- 40 陈文慧, 刘平, 徐光福, 陆雄, 熊卫国, 李风华, 刘成海. 脂质过氧化在二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化形成过程中的作用. 世界华人消化杂志 2001; 9: 645-648
- 41 周晓倩, 何云, 吴君. 砷中毒所致氧化应激与肝脏损伤. 中国地方病学杂志 2008; 26: 114-116
- 42 欧兵, 张韵, 吴君. 砷与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2330-2331
- 43 何云, 袁凤仪, 任渝江, 袁红波, 李凌, 程忠良. 银杏内酯对小鼠急性肝坏死的保护作用. 中华传染病杂志 2001; 19: 368-370
- 44 何云, 张爱华, 杨大平, 王建宾, 韦小瑜, 黄晓欣. 燃煤型砷中毒患者血清细胞因子改变及意义. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2210-2211
- 45 陈隆典, 张维. 肝肺综合征的回顾与进展. 中华肝病病杂志 2003; 11: 318-319
- 46 李瑶, 王小明, 吴其夏. 缺氧与血红素氧化酶-1的表达. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2005; 25: 238-241
- 47 宋靖. 血红素氧化酶-1在氧化应激状态下的作用. 中国航天医药杂志 2003; 5: 77-78
- 48 杨清, 王永香, 张红军. ACTA、TGF- β 1、SOD、MDA与肝纤维化的相关性研究. 中国现代实用医学杂志 2006; 5: 11-12
- 49 黄新, 李定国, 陆汉明, 魏红山, 王志荣, 程计林, 周欣, 徐芹芳. 激活素A、TGF- β 1在实验性肝纤维化中的表达比较. 中华肝病病杂志 2001; 9: 368
- 50 刘芙蓉, 吴君, 闫超, 张莉莎. 砷暴露与小鼠肝损伤及激活素A、转化生长因子- β 1的相关性. 世界华人消化杂志 2009; 17: 747-752
- 51 陈骏, 孙喜太, 丁义涛, 孟凡青, 吴鸿雁. 肝细胞性肝癌中MCP-1的表达与血管新生的关系. 南京医科大学学报 2007; 27: 133-136, 141
- 52 Liu J, Liu Y, Goyer RA, Achanzar W, Waalkes MP. Metallothionein-I/II null mice are more sensitive than wild-type mice to the hepatotoxic and nephrotoxic effects of chronic oral or injected inorganic arsenicals. *Toxicol Sci* 2000; 55: 460-467

编辑 李军亮 电编 吴鹏联