

胎儿期的砷暴露

环境中的砷，尤其是饮水超标的砷，影响了世界上成千上万人民的健康。砷是已知的人类致癌物，可引起皮肤癌、肺癌、膀胱癌、肝癌和其他的恶性肿瘤，并可引起其他多种疾病，包括对发育系统的毒性。



Michael P. Waalkes

在2008年第3期的《环境与健康展望》中，刊登了对饮用含高砷水的孟加拉国孕妇体内的砷代谢的研究。一般来说，饮水中的无机砷在体内代谢为单甲砷和二甲砷，以利于从尿中排泄。因此，尿砷的分析被广泛地用来评估体内砷甲基化的代谢。体内砷甲基化可受食物中营养成分的影响，如半胱氨酸，甲硫氨酸，叶酸，维生素B₁，维生素B₁₂，和胆碱。对营养不良的砷中毒病人补充食物中的叶酸可降低血中单甲砷，增加尿中二甲砷，从而降低体内的砷负荷。但是，砷代谢在营养不良，饮用含高砷水的孟加拉国孕妇却出乎意料地稳定。尿中二甲砷含量的百分比中位数在上限（74%），而单甲砷含量的百分比中位数在下限11%，与营养好的发达国家人民砷代谢相似。这是因为育龄妇女比男人具有较有效的砷甲基化代谢的能力，尤其是在妊娠时期。这可能是通过内源性胆碱的合成，通过磷脂酰乙醇胺甲基转移酶（PEMT）的代谢通路。雌激素可上调PEMT。这样一来，通过PEMT代谢通路，营养不良的孟加拉国孕妇体内胆碱生成增加来满足胎儿发育的需要，并可提供砷代谢所需甲基的来源。

营养不良的孟加拉国孕妇能有效地进行砷甲基化代谢提示了机体对砷暴露后的“适应性”反应，此反应包括增加砷甲基化代谢，从而促使砷的排泄。但此反应也为日后砷的毒性埋下伏笔。甲硫氨酸所提供的甲基不但为砷的甲基代谢所需，也是DNA甲基化的必须原料。DNA甲基化的程度控制基因的表达，其改变是砷致癌的一个重要的机制，与砷暴露密切相关。妊娠是细胞分化和发育阶段基因重组的关键时期，同时也是对化学致癌物诱变的高敏时期。因此，营养不良的孟加拉国孕妇的“适应性”反应可能潜在地影响胎儿的发育和发育阶段的基因重组与表达。通过雌激素来激活PEMT代谢通道虽对砷的甲基化代谢有利，但雌激素的异常激活与砷所引起的胚胎期的致癌性密切相关。砷与雌激素类致癌物有明显的协同作用^[2]。胚胎期的砷暴露再加上给新生鼠己烯雌酚，鼠成年后出现多发性肿瘤，尤其发生在对雌激素敏感的脏器。

近来的研究表明发育早期的砷暴露对人体健康有明显的影



刘杰

响改变，包括应激反应的基因，乳腺癌和雌激素相关的基因表达均有改变，提示机体对砷暴露的“适应性”反应，这种反应可导致成年后的健康隐患。Smith 等人观察到在发育早期暴露过砷的成年人，其肺癌和肺疾病的发生率明显增加。因此，尽管孕妇对砷有即刻的耐受性，避免早期胎儿对砷的接触，改善孕妇的营养，对下一代的健康尤为重要。

Michael P. Waalkes
刘杰
译自 *EHP* 116:A104 (2008)

作者简介

Michael P. Waalkes于1981年获西弗吉尼亚大学博士学位。他作为博士后在堪萨斯大学工作了两年后，于1983年进入美国国立癌症研究所工作，并于1992年担任无机致癌物的部门主任。他的研究部门后来被转到NIEHS。Waalkes博士曾发表了300多篇论文，他同时兼任*Toxicology and Applied Pharmacology*杂志的编辑，并且EHP顾问委员会的成员。刘杰于1992年毕业于堪萨斯大学。他目前是美国国立癌症研究所的研究人员。他的研究领域包括金属毒物以及致癌物研究，尤其是砷的致癌性。

参考文献

- Fry RC, Navasumrit P, Valiathan C, Svensson JP, Hogan BJ, Luo M, et al. 2007. Activation of inflammation/NF-kappaB signaling in infants born to arsenic-exposed mothers. *PLoS Genet* 3(11):e207; doi: 10.1371/journal.pgen.0030207.
- Gamble MV, Liu X, Slavkovich V, Pilsner JR, Ilievski V, Factor-Litvak P, et al. 2007. Folic acid supplementation lowers blood arsenic. *Am J Clin Nutr* 86: 1202-1209.
- Li L, Ekström E-C, Goessler W, Lönnerdal B, Nermell B, Yunus M, et al. 2008. Nutritional status has marginal influence on the metabolism of inorganic arsenic in pregnant Bangladeshi women. *Environ Health Perspect* 116:315-321.
- Lindberg AL, Kumar R, Goessler W, Thirumaran R, Gurzau E, Koppova K, et al. 2007. Metabolism of low-dose inorganic arsenic in a central European population: influence of sex and genetic polymorphisms. *Environ Health Perspect* 115:1081-1806.
- NRC (National Research Council). 1999. *Arsenic in Drinking Water*. Washington, DC:National Academy Press.
- Pilsner JR, Liu X, Ahsan H, Ilievski V, Slavkovich V, Levy D, et al. 2007. Genomic methylation of peripheral blood leukocyte DNA: influences of arsenic and folate in Bangladeshi adults. *Am J Clin Nutr* 86: 1179-1186.
- Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, et al. 2006. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic *in utero* and in early childhood. *Environ Health Perspect* 114:1293-1296.
- Steinmaus C, Carrigan K, Kalman D, Atallah R, Yuan Y, Smith AH. 2005. Dietary intake and arsenic methylation in a U.S. population. *Environ Health Perspect* 113:1153-1159.
- Vahter ME. 2007. Interactions between arsenic-induced toxicity and nutrition in early life. *J Nutr* 137:2798-2804.
- Waalkes MP, Liu J, Chen H, Xie Y, Achanzar WE, Zhou YS, et al. 2004. Estrogen signaling in livers of male mice with hepatocellular carcinoma induced by exposure to arsenic *in utero*. *J Natl Cancer Inst* 96:466-474.
- Waalkes MP, Liu J, Diwan BA. 2007. Transplacental arsenic carcinogenesis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 222:271-280.