· 综　　述 ·

砷甲基化代谢及砷中毒发病风险因素研究进展*

殷秀岩, 李昕

摘　要: 长期慢性砷暴露会引发多系统、多器官损伤, 如皮肤癌、膀胱癌、高血压、糖尿病等, 其所造成的危害, 目前已在全世界范围内成为一个严重的公共卫生问题。有研究显示, 砷的甲基化代谢能力与砷中毒的发生及其病情的严重程度密切相关。除了性别、年龄、砷暴露水平等个体因素以外, 环境和遗传因素对机体内砷的甲基化代谢及砷中毒发病风险均具有显著影响。因此, 了解影响砷甲基化代谢的遗传因素和环境因素, 有助于发现降低砷中毒发病风险防治关键点。本文在此就影响砷甲基化代谢及砷中毒发病风险的相关因素进行综述。

关键词: 砷中毒; 甲基化; 基因多态性; 易感性

中图分类号: R　**文献标志码**: A　**文章编号**: 1001-0580(2015)06-0848-05　DOI: 10.11847/zgggws2015-31-06-46

Effects of aresnic metabolism on methylation capability and risk of arsenicosis: a review

YIN Xiu-yan, LI Xin (*Department of Occupational Health, School of Public Health, China Medical University, Shenyang, Liaoning Province* 110000, China)

Abstract: Chronic expose to aresnic can cause many damages of tissues and organs, such as skin cancers, bladder cancers, hypertension, and diabetes. Arsenic-related health damage has been a serious public health problem worldwide. It has been reported that the occurrence of chronic arsenic poisoning and the severity of arsenic-related damages are closely related to the methylation capability of aresnic metabolism. In addition to gender, age, level of arsenic exposure and other individual factors, environmental and genetic factors have significant impact on the methylation of arsenic metabolism and the risk of arsenic poisoning. Thus, understanding of theeffects of genetic and environmental factors on arsenic methylation can help to identify the key points which will be useful in reducing the risk of chronic arsenic poisoning. In this paper, we made a review on the relevant factors which affects the capability of arsenic methylation and the risk of chronic arsenic poisoning.

Key words: arsenic poisoning; aresnic methylation; gene polymorphisms; susceptility

砷是确认的人类致癌物, 在自然界广泛分布于水、土壤和空气中。全世界约有 20 多个国家发现有地方性砷中毒病区或者高砷区存在, 约有 2 亿人因长期饮用高砷水而面临健康威胁。我国属于亚洲病区分布较广泛的国家之一。到目前为止, 我国受饮水型砷暴露威胁的人群已超过 300 万[1]。饮水型地方性砷中毒是严重危害我国人群健康的地方病, 生活饮用水是砷进入人体内的主要途径, 饮水中所含的砷主要为无机砷(inorganic arsenic, iAs), 进入机体内的砷主要在肝脏进行甲基化代谢, 然后通过尿液排出体外。大量流行病学研究表明, 影响机体内砷代谢的主要因素除了年龄、性别和暴露砷水平以外, 还受环境因素(如吸烟、饮酒、膳食因素等)的影响。另外, 在相同砷暴露条件下, 同一地区人群中的不同个体之间甚至同一家庭不同成员之间, 砷的代谢能力及砷中毒发病情况也存在一定的差异。这就提示遗传因素对砷的甲基化代谢能力及发病风险也有一定影响。

1　无机砷甲基化代谢过程及砷代谢产物毒性

1.1　无机砷甲基化代谢过程

到目前为止, 砷在机体内的代谢主要存在两种假设。一种是砷的经典途径, 认为五价无机砷(iAs^{5+})进入体内被谷胱甘肽(glutathione, GSH)还原成三价无机砷(iAs^{3+}), 从甲基供体 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionione, SAM)获得甲基, iAs^{3+} 被氧化甲基化生成五价一甲基砷(pentavalent monomethylated arsenic, MMA^{5+}), MMA^{5+} 被还原成三价一甲基砷(MMA^{3+}), MMA^{3+} 进一步被氧化甲基化生成五价二甲基砷(pentavalent dimethylarsine, DMA^{5+}), DMA^{5+} 又在 GSH 的作用下还原生成三价二甲基砷(DMA^{3+}), DMA^{3+} 为最终产物[2]。另一种是新的砷代谢模式学说认为, iAs 进入机体后, 先由 iAs^{5+} 还原成 iAs^{3+}, iAs^{3+} 与某些蛋白质结合,

* **基金项目**: 国家自然科学基金(81372933)
作者单位: 中国医科大学公共卫生学院劳动卫生教研室, 辽宁 沈阳 110000
作者简介: 殷秀岩(1987 -), 女, 硕士在读, 研究方向: 砷毒性及其防治研究
通讯作者: 李昕, E-mail: lixin@ mail. cmu. edu. cn
数字出版日期: 2015 - 5 - 26 10:18
数字出版网址: http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20150526.1018.002.html

生成砷 - 蛋白复合物,或者与 GSH 结合,生成三谷胱甘肽砷复合物(arsine triglutathione, ATG),然后发生甲基化作用,两个代谢终产物分别为 MMA^{5+} 和 DMA^{5+}。这两种代谢途径都涉及砷甲基化,其甲基供体 SAM 均需通过一碳单位代谢生成并且都需要消耗谷胱甘肽[3]。

1.2　无机砷代谢产物的毒性

目前科学研究中广泛采用尿砷作为评价近期砷暴露的指标。尿液是人体摄入砷的主要排泄途径,每日摄入机体内的砷约有 60% ~70% 直接排泄在尿中[4],所以尿中砷的种类和含量已被公认是研究人体砷代谢模式的重要指标。尿中砷的各种代谢物(iAs、MMA、DMA) 及尿总砷(total arsenic, tAs)的水平反映了砷在机体内进行甲基化代谢的情况。砷暴露人群尿中各砷化物的水平分别为 10% ~30% iAs, 10% ~20% MMA 和 60% ~80% DMA, 但个体与个体之间也存在较大的差异[5]。

以前的一些研究认为,无机砷(iAs^{5+}、iAs^{3+})的毒性比有机砷(MMA、DMA、甜菜碱、砷胆碱和砷糖)要大,故认为砷甲基化代谢过程是减毒反应。然而,后续的一些研究已经证明有机砷的一些确定类型,比如中间代谢物 MMA^{3+} 比 iAs^{3+} 的毒性更大。因此,无机砷在机体内的甲基化代谢过程并不是一个完全解毒的过程。

2　影响砷甲基化代谢与发病风险的个体因素及环境因素

影响砷在机体内代谢的因素很多,年龄、性别、砷暴露水平[6-7]、是否吸烟、是否饮酒及营养状况等均可能是影响因素。有研究发现,在暴露于相同浓度的饮水砷条件下,儿童的二甲基化率高于成年人[8];Tseng 等认为儿童在暴露于砷的条件下,其砷的代谢能力与成年人是不同的[9]。对台湾饮水砷暴露人群进行的一项研究显示,女性甲基化能力显著高于男性[10]。另一项来自于孟加拉饮水砷暴露人群的研究,并没有发现性别对机体内砷甲基化代谢能力有影响[7]。对于我国内陆内蒙古饮水砷暴露人群进行的研究也没有发现性别对砷甲基化能力有影响[11]。来自我国山西省饮水型砷暴露人群的研究表明,水砷暴露水平与砷中毒的皮肤病变存在关联性且水砷暴露水平越高,皮肤病变程度越严重[12]。也有研究认为吸烟、饮酒等生活方式也可能影响砷的甲基化代谢过程[9-13]。Megan 等认为,砷的甲基化和排泄受营养物质,特别是叶酸的影响[14]。叶酸是一碳单位环路的重要循环底物四氢叶酸的直接来源,而叶酸在人体内不能合成,仅靠饮食来源。同时,叶酸也是人体不可缺少的营养元素,主要的生理功能是作为辅酶参与嘌呤和胸腺嘧啶的合成,进一步参与 DNA 合成和甲基化反应,同时也参与氨基酸的代谢,在氨基酸相互转换过程中充当一碳单位的载体。叶酸的缺乏可影响细胞内核酸、蛋白质和氨基酸的代谢,干扰 DNA 甲基化及阻碍 DNA 的生物合成,参与肿瘤等相关疾病的发生过程。但叶酸并不能直接被机体利用,必须经过一系列的代谢活化才可以发挥其作用。在孟加拉的一项人群流行病学调查发现,砷暴露人群尿中的 DMA% 与血清叶酸水平呈正相关,而 iAs%、MMA% 均与叶酸水平呈负相关,提示叶酸影响砷的甲基化代谢作用[15]。因此,观察叶酸在砷甲基化过程中的作用,探讨叶酸对砷毒性的影响,为砷暴露人群提供降低砷中毒发病风险的防护措施。

3　影响砷甲基化代谢及发病风险的遗传因素

相关研究显示,暴露于相同水平砷条件下的人群,并不是所有接触砷的人都患砷相关疾病[16]。这就意味着除了该因素以外,遗传因素很可能对机体内砷甲基化代谢过程有影响。

目前认为,地方性砷中毒是环境因素与遗传因素共同作用的结果,除受砷暴露水平、年龄、性别、是否吸烟、饮酒等因素影响外,对砷中毒易感性的不同主要是由于不同个体对砷生物转化能力的差异,以及与砷甲基化代谢相关酶的基因多态性造成的[17-18]。大量研究显示,在砷甲基化代谢过程中,主要有 2 种酶直接参与五价砷的还原,即嘌呤核苷酸磷酸化酶(purine-nueleoside phosphorylase, PNP)和谷胱甘肽 S-转移酶(glutathione S-transferases, GST)。此外,一碳单位代谢相关酶类也间接参与砷甲基化代谢过程。

3.1　嘌呤核苷酸磷酸化酶

Purine nucleoside phosphrylase(PNP)来自肝窦内皮细胞,其基因位于染色体 14q11.2 上,是嘌呤补救途径中的一种酶,广泛存在于真核和原核生物中[19]。机体内的 PNP 主要作用是可逆地催化嘌呤核苷磷酸的分解反应,将底物嘌呤核苷分解生成相应的嘌呤碱及核糖 - 1 - 磷酸。PNP 缺乏为常染色体隐性遗传疾病,主要表现为以 T 细胞功能障碍为主的免疫缺乏症[20]。Waalkes 等研究发现,PNP 是广泛存在于体内的砷酸盐还原酶[21-22],在砷代谢过程中起着重要的作用,能够把机体内的 iAs^{5+} 还原成 iAs^{3+},是无机砷酸盐代谢的第一步,而且对无机砷排出体外及其毒性作用至关重要,直接影响后续的砷的代谢过程。不同地区、不同种族人群 PNP 可有多个多态位点。有研究认为,PNP 基因的变异会增加个体对砷所诱导的皮肤损伤的易感性[23]。但

也有研究提示 PNP 的多态性对 iAs^{5+} 还原成 iAs^{3+} 的代谢过程无显著影响[24]；PNP 多态性与尿砷代谢物之间也没有明显的联系[25]。目前，PNP 多态性对砷甲基化代谢影响的研究结果不完全一致，因此，关于 PNP 对机体内砷甲基化代谢过程中的影响作用以及该基因多态性与砷中毒易感性是否相关，仍需进一步大量的研究。

3.2　谷胱甘肽 S-转移酶

Glutathione S-transferase（GST）属于Ⅱ相反应代谢的超家族酶系，广泛分布于各种生物体内，能催化谷胱甘肽与亲电子底物的结合反应，依靠谷胱甘肽结合反应参与多种内源性和外源性化合物的生物转化代谢过程。GST 在机体内对多种药物、致癌物质和多种内源性化合物的解毒过程中起到重要作用。此外，GST 具有抗氧化作用，能够对抗细胞氧化应激损伤。大量研究表明，GST 的遗传变异是导致多种癌症发生的危险因素。

3.2.1　GST 的分类

GST 在人体多个重要组织器官内广泛分布，主要存在于肝脏中，少量分布于肾脏、卵巢、睾丸、小肠、肺部等组织中。根据其超家族各成员的结构、动力学行为等因素，将 GST 分为 7 个不同的家族，各家族又分为不同的亚型，具体分类及基因定位见表 1。

表 1　人类的 GST 超家族分类

GST 类型	GST 亚型	基因定位
GST-α	GSTA1、A2	6p12
GST-μ	GSTM1、M2、M3、M4、M5	1p13.3
GST-π	GSTP1	11q13
GST-θ	GSTT1、T2	22q11.2
GST-σ	GSTS1	4q21.22
GST-ω	GSTO1、GSTO2	10q25.1
GST-ζ	GSTZ	14q24.3

3.2.2　GST 的基因多态性

目前认为，GST 家族中与砷甲基化代谢及砷中毒发病风险相关的酶主要是 glutathione S-transferase M1（GSTM1）、glutathione S-transferase theta 1（GSTT1）、glutathione S-transferase P 1（GSTP1）、glutathione S-transferase omega 1（GSTO1）和 glutathione S-transferase omega 2（GSTO2）[26-30]。

GSTM1 位于人类染色体 1p13.3 上，基因多态性有两种，分为空白基因型［GSTM1（－）］和非空白基因型［GSTM（＋）］。对印度高水砷暴露地区人群开展的一项病例－对照研究发现，有皮肤损害的病例组 GSTM1 非空白率高于无皮肤损害的对照组，表明 GSTM1（＋）个体发生砷性皮肤损伤的危险性更高（OR = 1.73，95% CI 为 1.24～2.22），提示携带 GSTM1（＋）基因对砷暴露人群是危险因素[31]。

GSTT1 位于人类染色体 22q11.23 上，基因多态性有两种，分为空白基因型［GSTT1（－）］和非空白基因型［GSTT1（＋）］。Cotton 等研究显示，GSTT1 空白型基因的分布具有明显的地区与种族差异，在非洲人群的分布频率为 15%～26%、亚洲为 16%～64%、欧洲为 10%～21%[32]。而 GSTT1 基因纯合缺失型在中国人群的分布频率为 46.8%[33]。对孟加拉国饮水型砷中毒病区人群进行的一项病例－对照研究发现，携带 GSTT1（＋）基因的个体与携带 GSTT1（－）基因的个体相比，患砷中毒的危险性更大[34]。但同时也有研究表明，GSTT1（＋）可能是燃煤型砷中毒的保护因素[35]。有研究显示，GSTT1 和 GSTM1 基因的缺失均可使 GST 酶的活性下降，使机体对有毒化学物质的代谢作用产生影响[36]。Tetsuro 等对越南人群进行研究，发现 GSTT1 基因多态性与尿砷、发砷的浓度及砷的种类没有联系[37]。

GSTP1 位于人类染色体 11q13 上，基因多态性有两种，位于染色体外显子 5 第 105 位点和外显子 6 第 114 位点，分别有 A 转换成 G，最终导致异亮氨酸（Ile）转变成缬氨酸（Val）和 C 转换成 T，最终导致丙氨酸（Ala）转变成缬氨酸（Val）。Tetsuro 等研究表明，GSTP1 Ile105Val 的突变可能会导致五价砷还原酶的活性降低，影响机体内砷的代谢[37]。

Omega 型的 GST（GSTO）是近年来发现的 GST 家族的一个新亚型，同其他哺乳动物相比，人类 GSTO 基因在其活性位点具有半胱氨酸残基而不是酪氨酸或丝氨酸残基[38]，同时 GSTO 在 N 端还有 19 位氨基酸的延伸片段[39]。GSTO 具有硫醇转移酶、脱氢抗坏血酸并且具有还原所有五价砷（iAs^{5+}、MMA^{5+}、DMA^{5+}）的作用，而 GST 超家族的其他成员本质上不具有这些特性[40]。在砷甲基化代谢过程中，MMA^{5+} 或 DMA^{5+} 在 GSTO1 及 GSTO2 的催化下生成 MMA^{3+} 或 DMA^{3+} 的过程是砷甲基化代谢的关键限速过程[41-42]。

GSTO1 和 GSTO2 位于人类染色体 10q25.1 上，相隔 7.5kb，都具有 6 个外显子，长度分别为 12.5kb 和 24.5kb[43]。GSTO1 和 GSTO2 的氨基酸有 64% 是一样的[44]，但是 GSTO2 减少 DMA^{5+} 的活性明显低于 GSTO1[45]。已有研究表明人类 GSTO1 与肝脏中的一甲基砷还原酶的特性几乎一致[46]，这意味着该酶在砷的甲基化代谢过程中起着很重要的作用。

到目前为止，GSTO 比较确定的基因多态位点主要有 GSTO1 Ala140Asp、GSTO1 Glu208Lys、GS-

TO1 Ala236Val、GSTO1 Glu155del、GSTO1 Thr217Asn 和 GSTO2 Asn142Asp。GSTO 基因与砷甲基化代谢的关系也是目前的研究热点,这些酶的基因位点是否发生了突变很可能对砷在机体内的甲基化代谢水平有影响,从而引起某些特定的砷相关疾病的发生[46]。

有研究报道,通过人群研究和体外实验发现 GSTO1 和 GSTO2 的基因多态性与砷甲基化代谢相关[47-48]。对不同的人群研究结果显示,GSTO1 基因多态性有明显的差异,GSTO1 的 Ala140Asp 的等位基因在欧洲后裔的携带率是 34%,但 Ala140Asp 的等位基因在美国人中的携带率是 0%[48]。目前,GSTO1 的 Ala140Asp 的基因多态性被广泛研究,认为其与砷暴露人群的癌症前期的皮肤损伤以及皮肤癌的发生相关[47-50]。Tanaka-Kagawa 等检测了人类 GSTO 1-1 基因的两个多态性位点 Ala140Asp 和 Thr217Asn,发现 Ala140Asp 和 Thr217Asn 巯基转移酶活性与野生型相比,分别下降了 75% 和 40%,同时检测了 Ala140Asp 对 MMA^{5+} 的还原能力以及 Thr217Asn 对 MMA^{5+} 还原能力的差异,发现 Ala140Asp 的变异型与野生型具有相似的动力学效应,即还原能力不变,而 Thr217Asn 的变异型的酶促反应的最大速度(Vmax)和米氏常数(Km)与野生型相比,均有所下降,进一步说明了酶发生突变后,其活性也发生相应的改变,从而影响了细胞内巯基的状态及砷生物转化[51]。而 Board 研究发现,GSTO1 的 Ala140Asp 位点的杂合及纯和突变型酶结构与野生型酶结构相比发生了显著变化,酶活力也有所下降[52]。Tetsuro 等对越南砷暴露人群进行研究发现,GSTO1 Glu155del 能影响砷代谢[37]。也有研究显示,没有发现 GSTO1 的基因变异与砷的代谢具有相关性[3,46,50],GSTO1 和 GSTO2 基因多态性与个体砷代谢的变化或者对砷的易感性不相关[53]。出现以上不同的研究结果,可能与研究对象的样本量、所在的地区以及种族等因素有关。因此,对于 GSTO 的基因多态性与砷中毒易感性是否具有相关性,有待于大样本人群调查研究来进一步证实。

4 小　结

综上所述,砷甲基化代谢相关酶的多态性以及暴露砷水平、年龄、性别、是否吸烟、饮酒以及膳食营养等因素都可能对砷中毒的发生产生很大的影响。由于不同学者的研究结果不尽相同,因此对影响砷甲基化代谢以及砷中毒发病风险的相关因素仍有待进一步研究。研究结果有助于发现砷暴露易感人群,并通过指导饮食或生活行为等方式,来降低砷中毒发病风险,进而提高砷暴露人群的生命质量。

参考文献

[1] Sun G, Xu Y, Zheng Q, et al. Arsenicosis history and research progress in Mainland China[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2011, 27(9): 377-381.

[2] Aposhian HV, Zakharyan RA, Avram MD, et al. A review of the enzylllology of arsenic metabolism and a new potential role of hyrogen peroxide in detoxieation of the trivalent arsenic species[J]. Toxieol Appl Pharmaeol, 2004, 198(3): 327-335.

[3] Lindberg AL, Rajiv Kumar, Walter Goessler, et al. Metabolism of low-dose inorganic arsenic in a central European population: influence of sex and genetic polymorphisms[J]. Environ Health Perspect, 2007, 115(7): 1081-1086.

[4] Bhattacharyya R, Chatterjee D, Nath B, et al. High arsenic groundwater: mobilization, Metabo-lism and mitigation-an overview in the Bengal Delta Plain[J]. Mol Cell Biochem, 2003, 253(1-2): 347-355.

[5] Vahter M. Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups[J]. Sci Prog, 1999, 82(Pt 1): 69-88.

[6] Ahsan H, Chen Y, Kibriya MG, et al. Arsenic metabolism, genetic susceptibility, and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(6): 1270-1278.

[7] Lindberg AL, Ekstrom EC, Nermell B, et al. Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in Bangladesh[J]. Environ Res, 2008, 106(1): 110-120.

[8] Sun GF, Xu YY, Li X, et al. Urinary arsenic metabolites in children and adults exposed to arsenic in drinking water in Inner Mongolia, China[J]. Environmental Health Perspectives, 2007, 115(4): 648-652.

[9] Tseng CH. A review on environmental factors regulating arsenic methylation in humans[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 235(3): 338-350.

[10] Tseng CH, Huang YK, Huang YL, et al. As exposure, urinary As speciation and peripheral vascular disease in blackfoot disease hyperendemic villages in Taiwan[J]. Toxiclo Appl Pharmacol, 2005, 206(3): 299-308.

[11] 李昕,李冰,刘世宜,等. 饮水型地方性砷中毒患者皮肤损伤与甲基化代谢关系[J]. 中国公共卫生,2012,28(12):1610-1612.

[12] 刘建,王三祥,王正辉,等. 山西省饮水型慢性砷中毒病区环境介质中砷暴露水平调查[J]. 中国地方病学杂志,2012,31(1):64-67.

[13] Lindberg AL, Sohel N, Rahman M, et al. Impact of smoking and chewing tobacco on arsenic-induced skin lesions[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(4): 533-538.

[14] Hall MN, Gamble MV. Nutritional manipulation of one-carbon metabolism: effects on arsenic methylation and toxicity[J]. Journal of Toxicology, 2012: 1-11.

[15] Howe CG, Niedzwiecki MM, Hall MN, et al. Folate and cobalamin modify associations between S-adenosylmethionine and methylated arsenic metabolites in arsenic-exposed Bangladeshi adults[J]. The Journal of Nutrition, 2014, 144(5): 690-697.

[16] Xia Y, Liu J. An overview on chronic arsenism via drinking water in PR China[J]. Toxicology, 2004, 198(1-3): 25-29.

[17] Vahter M. Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in toxicity[J]. Toxicol Lett, 2000, 112-113: 209-217.

[18] Loffredo CA, Aposhian HV, Cebrian ME, et al. Variability in human metabolism of arsenic[J]. Environ Res, 2003, 92(2): 85-91.

[19] Bzowsha A, Kulikowska E, Shugar D. Purine nucleoside phosphorylase: properties, functions, and clinical aspect[J]. Pharmacology Therapeutics, 2000, 88(1): 349-425.

[20] Csanaky I, Gregus Z. Species variations in the biliary and urinary excretion of arsenate, arsenite and their metabolites[J]. Comp

Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2002, 131 (2): 355 – 365.

[21] Waalkes MP, Liu J, Wu L, et al. Purine nucleoside phosphorylase: a fortuitous cytosolic arsenate reduetase [J]. Toxicol Sci, 2002, 70 (1): 1 – 3.

[22] Radabaugh TR, Aposhian HV. Enzymatic reduction of arsenic compounds in mammalian systems: reduetion of arsenate to arsenite by human liver arsenate reduetase [J]. Chem Res Toxicol, 2000, 13 (1): 26 – 30.

[23] De Chaudhuri S, Ghosh P, Sarma N, et al. Genetic variants associated with arsenic susceptibility: study of purine nucleoside phosphorylase, arsenic (+3) methyltransferase, and glutathione S-transferase omega genes [J]. Environ Health Perspect, 2008, 116 (4): 501 – 505.

[24] Nemeti B, Csanaky I, Gregus Z. Arsenate reductiong in human erythrocytes and rats-testing the role of purine nucleoside phosphorylase [J]. Toxicol Sci, 2003, 74 (1): 22 – 31.

[25] Meza MM, Yu L, Rodriguez YY, et al. Developmentally restricted genetic determinants of human arsenic metabolism: association between urinary methylated arsenic and CYT19 polymorphisms in children [J]. Environ Health Perspect, 2005, 113 (6): 775 – 781.

[26] Kile ML, Houseman EA, Rodrigues E, et al. Toenail arsenic concentrations, GSTT1 gene polymorphisms, and arsenic exposure from drinking water [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14 (10): 2419 – 2426.

[27] Marcos R, Martinez V, Hernandez A, et al. Metabolic pro? le in workers occupationally exposed to arsenic: role of GST polymorphisms [J]. J Occup Environ Med, 2006, 48 (3): 334 – 341.

[28] Zhong SL, Zhou SF, Chen X, et al. Relationship between genotype and enzyme activity of glutathione S-transferases M1 and P1 in Chinese [J]. Eur J Pharm Sci, 2006, 28 (1 – 2): 77 – 85.

[29] Lin GF, Du H, Chen JG, et al. Glutathione S-transferases M1 and T1 polymorphisms and arsenic content in hair and urine in two ethnic clans exposed to indoor combustion of high arsenic coal in Southwest Guizhou, China [J]. Arch Toxicol, 2007, 81 (8): 545 – 551.

[30] McCarty KM, Chen YC, Quamruzzaman Q, et al. Arsenic methylation, GSTT1, GSTM1, GSTP1 polymorphisms, and skin lesions [J]. Environ Health Perspect, 2007, 115 (3): 341 – 345.

[31] Ghosh P, Basu A, Mahata J, et al. Cytogenetic damage and genetic variants in the individuals susceptible to arsenic-induced cancer through drinking water [J]. Int J Cancer, 2006, 118 (10): 2470 – 2478.

[32] Cotton SC, Sharp L, Little J, et al. Glutathione S-tranoferase polymorphisms and colorectal cancer: a HUGE review [J]. Am J Epidemiol, 2000, 151 (1): 7 – 32.

[33] 李晓婷, 袁燕莉, 夏愔愔, 等. 中国人群谷胱甘肽转移酶 M1 和 T1 的基因多态性分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30 (5): 502 – 506.

[34] McCarty KM, Ryan L, Houseman EA, et al. A case-control study of GST polymorphisms and arsenic related skin lesions [J]. Environmental Health, 2007, 6: 5.

[35] 梁冰, 张爱华, 奚绪光, 等. 谷胱甘肽硫转移酶 M1 和 T1 基因多态性与燃媒型砷中毒发病的关系 [J]. 中国地方病学杂志, 2007, 26 (1): 6 – 8.

[36] Bolt HM, Their R. Relevance of the deletion polymorphism of the glutathione S-transferase GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology [J]. Curr Drug Metab, 2006, 7 (6): 613 – 628.

[37] Agusa T, Iwata H, Fujihara J, et al. Genetic polymorphisms in glutathione S-transferase (GST) superfamily and arsenic metabolism in residents of the Red River Delta, Vietnam [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2010, 242 (3): 352 – 362.

[38] Yin ZL, Dahlstrom JE, Le Couteur DG, et al. Immunohistochemistry of omega class glutathione S-transferase in human tissues [J]. J Histochem Cytochem, 2001, 49 (8): 983 – 987.

[39] Board PG, Coggan M, Chelvanayagam G, et al. Identifieation, eharacterization and erystal strueture of the Omega class glutathione transferases [J]. J Biol Chem, 2000: 275 (32): 24798 – 24806.

[40] Schmuck EM, Board PG, Whitbread AK, et al. Characterization of the monomethylarsonate reductase and dehydroascorbatereductase activities of Omega class glutathione transferasevariants. implications for arsenic metabolism and the age-at-onset of Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. Pharmacogenetics and Genomics, 2005, 15 (7): 493 – 501.

[41] Takeshita H, Fujihara J, Takastuka H, et al. Diversity of glutathione S-transferase omega 1 (a140d) and 2 (n142d) gene polymorphisms in worldwide populations [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2009, 36 (3): 283 – 286.

[42] Zakharyan RA, Sampayo-Reyes A, Healy SM, et al. Human monomethylarsonic acid (MMA (V)) reductase is a member of the glutathione-S-transferase superfamily [J]. Chem Res Toxicol, 2001, 14 (8): 1051 – 1057.

[43] Polimanti R, Piacentini S, De Angelisa F, et al. Human GST loci as markers of evolutionary forces: GSTO1 * E155del and GSTO1 * E208K polymorphisms may be under natural selection induced by environmental arsenic [J]. Dis Makers, 2011, 31 (4): 231 – 239.

[44] Whitbread AK, Tetlow N, Eyre HJ, et al. Characterization of the human Omega class glutathione transferase genes and associated polymorphisms [J]. Pharmacogenetics, 2003, 13 (3): 131 – 144.

[45] Schmuck EM, Board PG, Whitbread AK, et al. Characterization of the monomethylarsonate reductase and dehydroascorbate reductase activities of Omega class glutathione transferase variants: implications for arsenic metabolism and the age-at-onset of Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. Pharmacogenet Genomics, 2005, 15 (7): 493 – 501.

[46] De Chaudhuri S, Ghosh P, Sarma N, et al. Genetic variants associated with arsenic susceptibility: study of purine nucleoside phosphorylase, arsenic (+3) methyltransferase, and glutathione S-transferase omega genes [J]. Environ Health Perspect, 2008, 116 (4): 501 – 505.

[47] Tanaka-Kagawa, T, Jinno H, Hasegawa T, et al. Functional characterization of two variant human GSTO 1 – 1s (Ala140Asp and Thr217Asn) [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 301 (2): 516 – 520.

[48] Engstrom KS, Broberg K, Concha G, et al. Genetic polylnorphisms influeneing arsenic metabolism: evidence from Argentina [J]. Environ Health Perspect, 2007, 115 (4): 599 – 605.

[49] Chung CJ, Hsueh YM, Bai CH, et al. Polymorphisms in arsenic metabolism genes, urinary arsenic methylation profile and cancer [J]. Cancer Causes Control, 2009, 20 (9): 1653 – 1661.

[50] Ahsan H, Chen Y, Kibriya MG, et al. Arsenic metabolism, genetic susceptibility, and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16 (6): 1270 – 1278.

[51] Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Hasegawa T, et al. Functional characterization of two variant human GSTO1 – 1s (Ala140Asp and Thr217Asn) [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 301 (2): 516 – 520.

[52] Board PG. The omega-class glutathione transferases: structure, function, and genetics [J]. Drug Metab Rev, 2011, 43 (2): 226 – 235.

[53] Xu Y, Li X, Zheng Q, et al. Lack of association of glutathione-S-transferase omega 1 (A140D) and omega 2 (N142D) gene polymorphisms with urinary arsenic pro? le and oxidative stress status in arsenic exposed population [J]. Mutat Res, 2009, 679 (1 – 2): 44 – 49.

收稿日期: 2015 – 02 – 11 （潘雯编辑 刘铁校对）

中国公共卫生 CPH