

# 砷的致突变、致癌及致畸性

刘清毅(综述), 梁 标(审校)

(广东医学院呼吸病研究所, 广东 湛江 524023)

**摘要:** 对砷的致突变、致癌及致畸性及其机制进行分析。砷通过直接损伤 DNA, 抑制 DNA 修复, 引起染色体畸变, 诱导细胞凋亡及甲基化等多种途径产生致癌和致畸作用。

**关键词:** 砷; 致突变; 致癌; 致畸

**中图分类号:** O613.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2004)05-0321-02

## Arsenic mutagenesis, carcinogenesis and teratogenesis

LIU Qing-yi, LIANG Biao

(Institute of Respiratory Diseases, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China)

**Abstract:** The arsenic mutagenesis, carcinogenesis and teratogenesis and their mechanisms are reviewed. Arsenic can damage DNA, inhibit restoring of DNA, cause chromosomal mutation, and induce cell apoptosis and methylation.

**Key words:** Arsenic; Mutagenesis; Carcinogenesis; Teratogenesis

砷广泛用于工农业生产和医药卫生领域, 近年我国学者应用三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病 (APL) 取得成功, 引起巨大轰动。人们对砷剂药物治疗肿瘤进行了广泛的研究, 发现砷剂对多种实体肿瘤有较好的疗效, 砷剂治疗哮喘的研究也可见报道。砷是一种原浆毒物质, 因与巯基有很强的亲和力, 与含巯基酶结合后, 使酶的活性受到抑制, 干扰酶的生理功能、结构与代谢, 从而直接影响细胞的代谢、氧化过程及染色体结构、核分裂等。流行病学调查和实验研究表明, 砷具有致突变、致癌和致畸性, 但对其作用机制尚未完全清楚, 一直存在广泛的争议。全面了解砷的毒理学资料, 对开发砷剂药物, 预防砷中毒具有重要意义。

### 1 砷的致突变性

砷可引起哺乳动物和人细胞微核率增加, 姊妹染色单体互换 (SCE) 异常, 染色体畸变增加, 增强其他 DNA 损伤物质的致突变能力<sup>[1]</sup>。Hartman<sup>[2]</sup> 等用单细胞凝胶分析 (SCG) 和 SCE 法观察了亚砷酸钠对体外培养的人白细胞遗传毒性, 发现 DNA 在凝胶中的分布和移动距离的异常变化与砷浓度呈剂量-效应关系, 砷在不引起 SCG 改变的情况下, 可导致 SCE 频率增加。有人<sup>[3]</sup> 用亚砷酸钠处理 V79-C13 中国仓鼠细胞, 24 h 后发现染色体出现浓缩重排, 早期出现凋亡细胞, 21% 细胞染色体减少, 为非整倍体取代。证实砷可引起细胞分化期遗传物质不稳定和细胞凋亡, 而且停止接触砷后, 这种不稳定继续且传给子代细胞。Landolph<sup>[4]</sup> 研究发现砷可诱发人二倍体成纤维细胞安抗非依赖性转化, 认为此机制可能使细胞原癌基因激活或诱导抑癌基因失活。砷不能诱发点突变, 即不能引起碱基置换、移码或缺失, 但可诱导人或动物细胞恶性转化。

### 2 砷的致癌性

流行病学调查资料表明砷与皮肤癌、肺癌、膀胱癌等肿

瘤的发生有密切的关系。我国台湾高砷地区乌脚病、上皮细胞角化及皮肤癌的发生率明显高于其他地区。世界卫生组织及国际癌症机构已将砷列为致癌物质, 但砷致癌的动物模型一直未制作成功。Rossman<sup>[5]</sup> 等用紫外线照射动物裸鼠, 实验组给予亚砷酸钠, 用 1.7 kJ/m 紫外线照射, 每周 3 次, 结果在 26 周后经砷处理的实验组照射后发生皮肤癌的是仅用紫外线照射组的 2.4 倍, 而且前者比后者发生的皮肤癌更严重。砷可增加紫外线的致癌性, 因此认为砷是一种促癌剂。一些关于砷暴露地区吸烟与肺癌关系的研究也证实砷能增加吸烟者患肺癌的危险性。

多数研究者认为砷的致癌机制与甲基化有关, 真核细胞的甲基化与基因的调控转录密切相关, DNA 甲基化程度越高, 基因转录活性越低, 其实质是基因的甲基化使 DNA 构象改变影响 DNA 与转录因子等 DNA 结合蛋白的相互作用, 使染色体脆性位点稳定性下降<sup>[6,7]</sup>。最早报告亚砷酸钠引起甲基化改变是在人胰腺 A549 细胞的 p<sup>53</sup>, 增加胞核嘧啶甲基化。Mass<sup>[8]</sup> 研究发现一定浓度亚砷酸钠在人肺腺癌 A549 细胞 p<sup>53</sup> 启动因子中引起显著剂量依赖性高甲基化。暴露于无机砷可导致整个基因组中磷酸胞苷酰鸟苷 (CPG) 岛的过度甲基化。可能机制为无机砷选择性抑制裸鼠细胞的 S-腺苷蛋氨酸依赖性甲基转移酶, 从而降低其利用, 导致浓度增高; 未受抑制的甲基转移酶使胞嘧啶发生超甲基化。一些学者持相反的观点, Zhao<sup>[9]</sup> 等认为甲基化不足是砷致癌的机制。将经砷诱导的鼠肝上皮细胞接种到裸鼠细胞上, 结果裸鼠细胞发生恶性肿瘤, 在 S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 水平较低时出现甲基化不足, 并与砷暴露时间、剂量有关, 即使停止接触砷, 这种损害仍继续存在。

Hamadeh<sup>[10]</sup> 等认为砷影响 p<sup>53</sup> 的表达是砷致癌的潜在机制, 通过研究亚砷酸盐对人类角化细胞 HaCaT 中反馈调节的影响, 发现其可降低 p<sup>53</sup> 蛋白水平, 同时增加具有负反馈调节作用的 mdm2 蛋白水平的表达, 提示亚砷酸盐也许通过干扰 p<sup>53</sup> 基因的反馈调节来抑制 p<sup>53</sup> 的功能。Vogt<sup>[11]</sup> 等报道亚砷酸盐可减少

收稿日期: 2004-06-10; 修回日期: 2004-09-01

作者简介: 刘清毅 (1969-), 男, 河南信阳人, 在读硕士, 主治医师, 研究方向: 哮喘的防治。

p<sup>21</sup>蛋白水平,从而使 p<sup>21</sup>蛋白功能受到影响,这可能也是砷影响 p<sup>53</sup>功能的一个方面。

### 3 砷的致畸性

动物实验研究表明,砷对某些动物可能是必需的,山羊缺砷时可导致繁殖无力,造成第二代生长发育迟缓,死亡率高<sup>[12]</sup>。Nilson<sup>[13]</sup>提出砷可能是人类的必需元素,甚至有学者提出了人体所需砷的量,但至今尚未见人体缺砷引起疾病的报道。

Shalat<sup>[14]</sup>等报道砷可引起精子畸形,主要类型包括胖头、无定形、无钩和颈扭转,众多的研究得出相似的结论。Chaineau<sup>[15]</sup>等用体外胚胎培养(WEC)技术研究了无机砷(亚砷酸钠和砷酸钠)对小鼠早期器官发育和胚胎毒性作用。当胚胎出现 3~5 个体节时,暴露于不同浓度的亚砷酸钠和砷酸钠培养 48 h,与对照组比较后发现,亚砷酸钠在一定浓度时有致畸作用,较高浓度可导致胚胎死亡。砷酸钠有相似作用,但所需浓度比亚砷酸钠高 10 倍。畸形类型和发育障碍主要有前脑缺损,颅臀长度、头径和卵巢直径均减小,心包积液,肢体异常,胚芽发育障碍。Tabocova<sup>[16]</sup>等将 ICR 和 CDI 两种品系小鼠全胚胎暴露于不同浓度亚砷酸钠和砷酸钠,于不同的发育阶段和不同的暴露时间来评价胚胎的生长发育、畸形率及子宫外生存能力。结果表明,ICR 小鼠比 CDI 小鼠对砷敏感,亚砷酸钠的致畸率和致死率是砷酸钠的 3 倍以上,且砷对胚胎的毒性随着妊娠日期延长而增加。Golub<sup>[17]</sup>等也报道自然流产及死产与砷暴露有关。并通过动物实验证实砷产生发育毒性,表现为胎儿死亡、畸形和生长迟缓,其毒性作用的强弱取决于染砷剂量、途径及妊娠暴露时间,胎儿死亡和生长发育迟缓的发生率,随着接触砷的剂量增加而增加。Colomina<sup>[18]</sup>等于小鼠妊娠第 15~18 天灌胃给亚砷酸钠(10 mg/kg),自然分娩后观察子代的体格发育和行为发育,结果显示接触亚砷酸钠的子代小鼠张耳和开眼时间都显著延迟。

目前关于砷剂致畸机制的研究较少,一些学者认为砷致畸作用与诱导细胞凋亡有关。Skalnaia<sup>[19]</sup>研究受孕前接触亚砷酸钠的新生小鼠,其甲状腺呈凋亡改变的淋巴细胞明显增多,提示砷对甲状腺的影响与砷所致的甲状腺淋巴细胞凋亡有关。也有学者于小鼠胚胎体外培养液中加入亚砷酸钠,发现小鼠胚胎致畸部位与砷诱导细胞凋亡部位一致。用砷喂养母鼠,从新生大鼠体内可检测到砷,证实砷可通过胎盘,并直接损害动物胚胎。Martin<sup>[20]</sup>等在大鼠妊娠 8~12 d 染毒亚砷酸钠,结果发现胎鼠出现脑露、脊柱裂等神经管畸形,胚胎 PAX3 基因表达下降。

综上所述,小剂量的砷可能对机体有益,但一定剂量的砷对机体具有致突变、致癌及致畸作用,三者密切相关,可能与砷直接损伤 DNA,抑制 DNA 修复,引起染色体畸变,诱导细胞凋亡及甲基化有关,其机制尚须深入研究。

### 参考文献:

[1] Rudel R, Slayton TM, Beck BD. Implications of arsenic genotoxicity for dose response of carcinogenic effects [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 1996, 23 (2): 87-105.  
[2] Hartmann A, Speit G. Comparative investigations of the genotoxic effects of metals in the single cells gel(SCG) assay and the sister chromatid exchange (SCE) test [J]. Environ Mol Mutagen, 1994, 23(4): 299-305.

[3] Sciandrello G, Barbaro R, Caradonna F, et al. Early induction of genetic instability and apoptosis by arsenic in cultured Chinese hamster cells [J]. Mutagenesis, 2002, 17 (2): 99-103.  
[4] Landolph JR. Molecular mechanisms of transformation of C3H/10T1/2 Cl 8 mouse embryo cells and diploid human fibroblasts by carcinogenic metal compounds [J]. Environ Health Perspect, 1994, 102(Suppl 3): 119-125.  
[5] Rossman TG, Uddin AN, Bruns FJ, et al. Arsenite Cocarcinogenesis: an animal model derived from genetic toxicology studies [J]. Environ Health Perspect, 2002, 110 (Suppl 5): 749-752.  
[6] Chandler LA, DeClerck YA, Bogenmann E, et al. Patterns of DNA methylation and gene expression in human tumor cell lines [J]. Cancer Res, 1986, 46 (6): 2944-2949.  
[7] Boyes J, Bird A. DNA methylation inhibits transcription indirectly via a methyl-CpG binding protein [J]. Cell, 1991, 64 (6): 1123-1134.  
[8] Mass MJ, Wang L. Arsenic alters cytosine methylation patterns of the promoter of the tumor suppressor gene p53 in human lung cells; a model for a mechanism of carcinogenesis [J]. Mutat Res, 1997, 386(3): 263-277.  
[9] Zhao CQ, Yong MR, Diwan BA, et al. Association of arsenic-induced malignant transformation with DNA hypomethylation and aberrant gene expression [J]. Proc Natl Acad Sci, 1997, 94 (20): 10907-10912.  
[10] Hamadeh HK, Vargas M, Lee E, et al. Arsenic disrupts cellular levels of p<sup>53</sup> and mdm2: a potential mechanism of carcinogenesis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 263 (2): 446-449.  
[11] Vogt BL, Rossman TG. Effects of arsenite on p<sup>53</sup>, p<sup>21</sup> and cyclin D expression in normal human fibroblasts—a possible mechanism for arsenite's comutagenicity [J]. Mutat Res, 2001, 478 (1-2): 159-168.  
[12] Rueff J, Chiappella C, Chipman JK, et al. Development and validation of alternative metabolic systems for mutagenicity testing in short-term assays [J]. Mutat Res, 1996, 353 (1-2): 151-176.  
[13] Nilson FH. Ultratrace elements: an update. Trace elements in clinical medicine [M]. Tokyo: ISTERH, 1999. 353-359.  
[14] Shalat SL, Walker DB, Finnell RH. Role of arsenic as a reproductive toxin with particular attention to neural tube defects [J]. Toxicol Environ Health, 1996, 48 (3): 253-272.  
[15] Chaineau E, Binets, Plod D, et al. Embryotoxic effects of sodium arsenite and sodium arsenate on mouse embryos in culture [J]. Teratology, 1990, 41: 105-112.  
[16] Tabocova S, Hunter ES 3rd, Gladen BC. Developmental toxicity of inorganic arsenic in whole embryo: culture oxidation state, dose, time, and gestational age dependence [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1996, 138 (2): 298-307.  
[17] Golub MS, Macintosh MS, Baumind N. Developmental and reproductive toxicity of inorganic arsenic: animal studies and human concerns. [J]. Toxicol Environ Health B Crit Rev, 1998, (3): 199-241.  
[18] Colomina MT, Albina ML, Domingo TL, et al. Influence of maternal stress on the effects of prenatal exposure to methylmercury and arsenic on postnatal development and behavior in mice: a preliminary evaluation [J]. Physiol Behav, 1997, 61 (3): 455-459.  
[19] Skalnaia MG, Zhavoronkov AA. Morphologic characteristics of the thymus in pregnant and newborn mice exposed to sodium arsenite [J]. Arkh Patol, 1995, 57: 52-64.  
[20] Martin LJ, Machado AF. Effect of arsenite, maternal age, and embryonic sex on spina bifida, exencephaly, and resorption rates in the splbitch mouse [J]. Birth Defects Res Part A: Clin Mol Teratol, 2003, 67 (4): 231-239.