

微小 RNA 参与砷毒性调控的研究进展

屈腾佼, 孙艺菲, 刘帼芬, 谷仕艳, 何作顺

(大理大学公共卫生学院, 云南 大理 671000)

摘要: 砷是一种在低剂量长期暴露下可诱导癌症发生, 而在高剂量短时间干预下可用于治疗癌症的环境类金属物, 其对机体各器官和系统产生的不可逆损害深受人们关注。目前除氧化应激、细胞凋亡及 DNA 甲基化外, 非编码 RNA 中的微小 RNA (miRNA) 作为不改变基础 DNA 序列但可调节基因活动变化的明星分子, 已成为当前砷毒性机制研究的热点。miRNA 的异常表达与砷毒物引起的机体多脏器损伤、生殖毒性和细胞恶性转化等密切相关。本文对近年有关 miRNA 在环境砷诱导机体毒性损伤方面做一综述, 以期对砷所致疾病的诊断和治疗提供新思路。

关键词: 砷; 微小 RNA (miRNA); 多脏器毒性; 生殖毒性; 细胞恶性转化

中图分类号: R995 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2020)06-0512-04 **DOI:** 10.13631/j.cnki.zggyyx.2020.06.012

Research progression of microRNAs involved in regulation of arsenic toxicity

QU Teng-jiao, SUN Yi-fei, LIU Guo-fen, GU Shi-yan, HE Zuo-shun

(School of Public Health of Dali University, Dali 671000, China)

Abstract: Arsenic is an environmental metallic substance that can induce cancer at low dose and long-term exposure, but can treat cancer too with high dose and short-term intervention, its irreversible damage effect to various organs and systems has also received much attention. In addition to oxidative stress, apoptosis and DNA methylation, the role of microRNAs (miRNA), in non-coding RNA as a star molecule that do not change the basic DNA sequence but can regulate changes of gene activity has already become a new focus in arsenic toxicity research. In recent years, a large number of studies have shown that the abnormal expression of miRNA was closely related to multiple organ damage, reproductive toxicity, and cell malignant transformation of the body caused by arsenic. This article will give a brief review on environmental arsenic-induced toxic damage on organisms, thereby provide some new ideas for the diagnosis and treatment of arsenic-induced diseases.

Keywords: arsenic; microRNA (miRNA); multiple organ toxicity; reproductive toxicity; cell malignant transformation

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是表观遗传修饰中常见的一类不改变 DNA 序列, 但可参与基因微调的内源性非编码短链 RNA 分子^[1,2]。自 1993 年 Lee 团队发现首个 miRNA 以来, 其在生物学领域的基本机制研究便拉开了序幕。近年随着检测技术的突破, 超过 10 000 种 miRNAs 被相继鉴定出来^[2]。在机体一系列的生物应激和复杂病理过程中, 调控基因表达的 miRNAs 都发挥着至关重要的作用^[3,4]。据资料预测, 哺乳动物基因组中超过 50% 的蛋白质编码基因会受 miRNA 调控^[5]。其中, 在人类基因组中 miRNA 占比虽不足 3%, 却参与和调控着人类 1/3 编码蛋白质的基因表达^[6]。其主要原因是 miRNA 与靶信使 mRNA 存在不对等调控关系 (一对多和多对一关系), 以及不同互补程度方式, 即完全和不完全方式, 使 mRNA 转录后水平发生不同程度的抑制和降解, 极大地增加了 miRNA 参与基因调控和疾病机制研究的难度^[7-9]。近年不少研究发现^[9,10], 砷和其它环境毒物易于在动植物体内蓄积, 诱导器官和组织所致的相关疾病与 miRNAs 的表达水平密切相关。

机体长期慢性暴露于砷及其化合物, 将以不同含量蓄积

在肺、肝、肾和胰腺等敏感脏器和系统中, 从而诱导器官的损伤和癌症演变^[11-13]。近年, 砷对机体所致疾病的危害影响已排在所有环境金属污染物中的第一位^[14]。在不同物种的不同组织中, 砷的生物转化可在表观遗传水平引起变化, 多种 miRNAs 水平的异常表达均与砷及其化合物介导的疾病相关^[13]。但是, 对于 miRNAs 表达谱在砷所致多器官损害、生殖毒性以及细胞恶性转化间的系统综述目前较少。故本文通过搜索有关 miRNAs 参与砷毒性损伤的最新研究动态, 总结和概述各类异常表达 miRNA 在砷毒性中扮演的作用, 为进一步预测、诊断和治疗环境金属相关疾病提供新的思路 and 方向。

1 miRNA 参与砷致多脏器毒性

1.1 肺脏 肺脏作为接触砷毒物的重要靶器官, 已有多种肺部疾病的发生被证明是因接触砷化物引起^[11]。近年 miRNA 在砷毒性机制的深入研究, 为砷毒性作用和分子标志开辟了新的方向。He 等^[15] 分别用 0.5、1、1.5 $\mu\text{mol/L}$ 亚砷酸钠 (NaAsO_2) 处理人支气管上皮细胞 (BEAS-2B) 24 h, 测得 miRNA-199a-5p 的表达水平在 1 $\mu\text{mol/L}$ 砷处理下就开始降低。谷仕艳等^[16] 指出, 不同浓度 (0、5、10 和 20 $\mu\text{mol/L}$) 三氧化二砷 (As_2O_3) 处理肺腺癌 A549 细胞 24 h 后, 细胞的总抗氧化能力及抗氧化蛋白 (NQO1 和 HO-1) 表达被抑制, 且随染毒浓度升高 miR-155 表达水平降低, 最终引起细胞死亡, 提

基金项目: 2020 年度云南省教育厅科学研究基金项目 (2020Y0525); N^6 -甲基腺苷参与 II 型糖尿病的作用及机制研究 (202001AU070015)

作者简介: 屈腾佼 (1996—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 职业流行病学。

通信作者: 谷仕艳, 讲师; 何作顺, 教授, E-mail: hzs338@163.com

示砷可能通过 miR-155 影响细胞的死亡。进一步对耐砷肺腺癌细胞（A549R）中 miR-155 变化水平的检测发现，与甲基转移酶 METTL3 正常的耐砷细胞组相比，敲除 METTL3 的耐砷细胞组 miR-155 表达水平也降低，提示催化 *N*⁶-甲基腺苷形成的 METTL3 可能间接通过对 miR-155 水平调控来参与 A549R 对砷的抵抗^[17]。Beezhold 等^[18]将 BEAS-2B 细胞暴露于 20 μmol/L 无机砷 6 h，miRNAs 有 67 个上调和 28 个下调；当以 10、15 和 20 μmol/L 砷诱导 BEAS-2B 和 A549 12 h，以及低浓度（2.5~5 μmol/L）砷作用人小气道上皮细胞（SAEC）48 h，测得 miR-190 表达水平呈浓度依赖性增加，且过表达 miR-190 可以促进 BEAS-2B 的增殖和恶性转化，说明 miR-190 可能是一种潜在的致癌 miRNA。

1.2 肝脏 Ren 等^[19]以不同浓度（0、0.1、1、10 和 100 μmol/L）NaAsO₂ 亚慢性暴露 SD 大鼠肝组织 60 d，发现肝组织中 miRNA 谱发生改变，且有 26 种 miRNAs 表达水平异常；与对照组相比，miR-151、miR-183、miR-148b 等 15 个 miRNAs 表达上调，miR-26a、miR-423、miR-43c 等 11 个 miRNAs 表达下调。Zeng 等^[20]对 457 例人体血浆检测发现，371 例砷暴露者的碱性磷酸酶（ALP）、谷氨酰转肽酶（GGT）等反映肝损伤的敏感指标水平升高。miRNA 芯片检测发现，肝损伤组 miR-21 和 miR-145 水平比正常人群显著升高，且这两种 miRNAs 的水平异常可增加砷所致肝损伤的发生概率。Wei 等^[21]基于人群研究显示，正常人肝细胞 L-02 与不同浓度（0、2.5、5、10、20 和 40 μmol/L）NaAsO₂ 孵育或暴露于 20 μmol/L NaAsO₂ 不同时间（0、12、24 和 48 h），miR-145 水平、细胞凋亡和 DNA 损伤指标以浓度和时间依赖性方式增加；用 miR-145 抑制剂转染肝细胞后发现 miR-145 水平和 DNA 损伤降低，可推断砷中毒患者高表达 miR-145 参与了亚砷酸盐诱导的肝细胞 DNA 损伤的发生。

1.3 肾脏 Zeng 等^[20]研究表明，砷暴露人群血尿酸（UA）、尿素（UREA）等反映肾损伤指标的水平升高，肾损伤组 miR-191 水平较正常组呈上调表达，且表达的改变使肾脏损伤风险增加了 3.65 倍。也有研究指出^[22]，砷毒物可通过调控个别 miRNA，诱导肾细胞氧化应激进而导致蛋白尿发生。在一项横断面的临床试验中，Kong 等^[22]对暴露于肾脏中的砷含量与 miRNAs 关系研究指出，与对照组相比，砷暴露组 miR-21 水平与白蛋白尿有关，且尿砷水平与 miR-21 和 miR-221 表达呈负相关，说明这两种 miRNAs 参与了白蛋白尿的形成过程。

1.4 胰腺 Sun 等^[23]给予 CD1 小鼠饮用不同剂量（0、20、40 μmol/L）亚砷酸盐溶液 12 个月，在小鼠胰岛 β 细胞中，PCR 检测到 miR-149 和 miR-153 表达上调；而在 Min6 细胞中暴露 2 μmol/L NaAsO₂ 24 h 后，发现转录因子 MafA 降低，且只有 miR-149 表达水平升高，提示 NaAsO₂ 可通过靶向 MafA 增加 miR-149 的表达水平，从而导致胰岛细胞的功能障碍。Ramdas 等^[24]用含 5 μmol/L NaAsO₂ 饮水喂养 3~5 周龄 Balb/C 小鼠 6 周，发现实验组小鼠胰腺组织蓄积了大量砷毒物且 miR-2909 表达下降；而将小鼠胰岛素瘤 β 细胞中 Min6 细胞暴露于 2 μmol/L NaAsO₂ 24 h，实验组 miR-2909 表达量较对照组显著增加，同时胰十二指肠同源盒 1（PDX 1）、磷酸肌醇 3 激酶（PI3K）等编码基因表达升高，MafA 基因表达降低。说明砷暴露能调节胰岛 β 细胞中 miR-2909 的表达，进而调节对胰岛素的合成和释放具有重要调控的编码基因表达，最终导致 β 细胞功能障碍和诱发糖尿病。

1.5 其他 在一项燃煤引起砷中毒的人群血浆研究中，miRNA 芯片检测显示，砷接触组较正常组的 miR-21、miR-145、miR-155 和 miR-191 表达水平升高，且推测这 4 种差异表达的 miRNAs 可能是燃煤污染型场所砷中毒的潜在生物标志物^[25]。

砷致多脏器毒性 miRNA 表达变化详见表 1。

表 1 砷化物暴露于不同细胞和组织后 miRNA 表达的改变

器官	细胞/组织	砷化物	剂量	时间	miRNA	表达	文献
肺脏	人支气管上皮细胞	亚砷酸钠	1、1.5 μmol/L	24 h	miR-199a-5p	下调	[15]
	肺腺癌细胞	三氧化二砷	10、20 μmol/L	24 h	miR-155	下调	[16]
	耐砷肺腺癌细胞	三氧化二砷	20 μmol/L	24 h	miR-155	下调	[17]
	人支气管上皮细胞/ 肺腺癌细胞	氯化砷	10、15、20 μmol/L	12 h	miR-190	上调	[18]
	人小气道上皮细胞	氯化砷	2.5~5 μmol/L	48 h	miR-190	上调	[18]
肝脏	大鼠肝组织	亚砷酸钠	0.1、1、10、100 mg/L	60 d	miR-151, 183, 148b, 872, 126a, 192, 25, 532, 331, 194-1, 497, 99b, 96, 450a, 672	上调	[19]
					miR-26a, 423, 43c, 702, 6321, 20a, 425, 664-1, 125b-1, 19a, 339	下调	[19]
	血液	砷	27.85 μg/L	—	miR-21, 145	上调	[20]
	人肝细胞	亚砷酸钠	2.5、5、10、20、40 μmol/L	24 h	miR-145	上调	[21]
肾脏	尿液	砷	27.85 μg/L	—	miR-191	上调	[20]
	尿液	砷	54.2 nmol/L	—	miR-21, 221	下调	[22]
	小鼠胰岛 β 细胞	亚砷酸钠	20、40 mg/L	12 个月	miR-149, 153	上调	[23]
胰腺	小鼠胰岛 Min6 细胞	亚砷酸钠	2 μmol/L	24 h	miR-149	上调	[23]
	小鼠胰腺组织	亚砷酸钠	5 μmol/L	6 周	miR-2909	下调	[24]
	小鼠胰岛素瘤细胞	亚砷酸钠	2 μmol/L	24 h	miR-2909	上调	[24]
	其他	血浆	砷	—	miR-21, 145, 155, 191	上调	[25]

2 miRNA 参与砷致生殖毒性

在机体发育过程中,慢性砷及其化合物暴露易穿过胎盘在胚胎的大脑中蓄积,会对机体的生殖发育和胎盘产生多重毒性的负面影响。在既往研究中,将斑马鱼胚胎暴露于高浓度(0.5~10 mmol/L)亚砷酸盐污染物中,可检测到砷处理组胚胎存活率降低,并出现孵化延迟、生长迟缓和形态改变等异常表现^[26]。取浓度递增(0、0.01、0.1、1 和 10 $\mu\text{mol/L}$)的 NaAsO_2 暴露不同时期发育的鸡胚组织,镜下观察到鸡胚暴露组的心脏、脑部等有发育异常表现;miRNA 芯片结果筛选出 27 个 miRNAs 在暴露组和对照组存在差异,其中 miR-9、miR-10b、miR-124、miR-125、miR-181b 等 17 个 miRNAs 表达下调,miR-92、miR-106、miR-206 等 10 个 miRNAs 表达上调^[27]。Ngalame 等^[28]研究表明,前列腺可能是砷致癌的靶点,暴露于砷环境的人群会出现前列腺上皮细胞恶性转化,进一步检测 miR-143 水平呈下调表达;而对 miR-143 过表达后,会降低砷转化细胞增殖和诱导细胞凋亡增加的现象,这些结果提示 miR-143 对转化细胞的增殖发挥着负调控作用,且是未来治疗前列腺癌的潜在靶点。在哺乳动物中,将小鼠胚胎癌 P19 细胞在细胞分化过程暴露于 0.5 $\mu\text{mol/L}$ NaAsO_2 9 d, miRNA 芯片检测到 27 种 miRNAs 减少、32 种 miRNAs 增加;与对照组相比,对细胞分化起重要作用的 miR-9 和 miR-199 表达水平最低下降 200%,而 miR-92a、miR-291a 和 miR-709 表达中最高增加 3.5 倍^[29]。Rahman 等^[30]的流行病学研究表明,胎盘组织中 miR-1290、miR-195 的高表达和 miR-328 的低表达不仅与早期终止妊娠有关,还与胎龄和出生婴儿体重有关。当子宫内砷暴露量较高时,miR-1290 表达水平与出生婴儿体重呈负相关。miRNA-靶基因富集分析揭示了与 miR-1290、miR-195 和 miR-328 相关的多种生物学过程,如细胞生长、增殖、血管生成和胚胎发育等,这些生物学过程也涉及到与胎儿生长有关的生长因子信号、胰岛素和胰岛素样生长因子家族信号等若干生物途径。

3 miRNA 参与砷诱导的细胞恶性转化

砷以及代谢物诱导的细胞恶性转化是肿瘤形成的开始,miRNA 失调在砷诱导细胞恶性转化和肿瘤发生中起关键作用。Wang 等^[31]研究指出,miR-200b 可通过靶向蛋白激酶 C α (PKC α) 和 Wnt5b-PKC α 正反馈回路抑制 Rac 1 的激活,进而抑制砷转化的 p53 低表达 BEAS-2B 的迁移和肿瘤转移。用 2.5 $\mu\text{mol/L}$ NaAsO_2 染毒敲除 p53 的 BEAS-2B 16 周后,芯片筛选检测显示,有 3 个 miRNAs (miR-200b、miR-200c 和 miR-205) 表达下调超过 200%,而 miR-605 的表达水平与之相反^[32]。Wang 等^[33]对砷转化 BEAS-2B (AS-T) 的 miRNA 芯片显示,miR-222 表达上调且是正常肺上皮细胞 (B2B) 的 4 倍。Pratheeshkumar 等^[34]在砷诱导 BEAS-2B 恶性转化中,肿瘤抑制因子 PDCD4 表达下降,miR-21 表达水平随砷浓度呈剂量依赖性升高,敲除 miR-21 基因或过表达 PDCD4 可降低肿瘤的形成和生长,提示 miR-21 和 PDCD4 可作为癌症预防和治疗的潜

在新靶点。也有研究指出,在低浓度 (1 $\mu\text{mol/L}$) 亚砷酸盐诱导 HBECS 发生肿瘤转化过程中,随着细胞转化时间的延长,miR-21 表达增加^[35]。Chen 等^[36]用 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 亚砷酸盐染毒 16-HBECS 40 代 (约 13 周) 后,检测到砷恶性转化细胞 miR-155 表达上升和 Nrf2 表达降低;与对照组相比,恶性转化组的多项氧化损伤指标活性明显增强。提示 miR-155 可能通过靶向 Nrf2 通路来调控亚砷酸盐诱导的细胞恶性转化,抑制 miR-155 表达水平可能是一种对抗亚砷酸盐肺癌的潜在策略。He 等^[15]用 1 $\mu\text{mol/L}$ NaAsO_2 转化永生 BEAS-2B 26 周,PCR 检测到耐砷细胞中 miR-199a-5p 的表达水平比亲代细胞大幅降低。通过降低 BEAS-2B 中 miR-100 表达水平后,用 0.5 $\mu\text{mol/L}$ As_2O_3 慢性处理细胞 20~40 代,发现砷诱导的 BEAS-2B 加快了增殖和恶性转化^[14]。

4 总结与展望

近年来,越来越多的研究指出,miRNA 表达谱改变与砷所致毒性损伤有关。目前,有关 miRNA 参与砷毒性机制的研究主要基于细胞和动物模型开展,虽然在一定程度上为解释砷毒性和寻找砷所致疾病的分子标志提供了新思路,但对于人体的毒性还需进行深入研究和验证。对于正常和肿瘤组织之间存在差异表达的 miRNA,在目前人们熟知的疾病当中发挥的功能仅为冰山一角,其他短链及长链非编码 RNA 所扮演角色的相关研究也甚少;一些常见的环境重金属如铅、镉、铜等在不同程度上会与砷及其化合物以单独和/或共存的方式被机体摄入^[22],是否发挥着毒物的联合作用,是否会给机体带来复杂多变的病理机制,目前仍未见报道。因此,在未来的砷毒性研究中,不仅要明确其他种类非编码 RNA 在砷毒性中的作用,也要从多角度探讨混杂因素干扰 miRNA 的毒性机制,为砷毒物所致疾病的检测、诊断和治疗开辟新的途径和方案。

参考文献

- [1] Park JH, Shin C. MicroRNA-directed cleavage of targets: mechanism and experimental approaches [J]. BMB Reports, 2014, 47 (8): 417-423.
- [2] Hou L, Wang D, Baccarelli A. Environmental chemicals and micro RNAs [J]. Mutation Research, 2011, 714 (1-2): 105-112.
- [3] Goodale BC, Hampton TH, Ford EN, *et al.* Profiling microRNA expression in Atlantic killifish (*Fundulus heteroclitus*) gill and responses to arsenic and hyperosmotic stress [J]. Aquatic Toxicology, 2019 (206): 142-153.
- [4] Li MH, Huo X, Davuljigari CB, *et al.* MicroRNAs and their role in environmental chemical carcinogenesis [J]. Environ Geochem Health, 2019, 41 (1): 225-247.
- [5] Ghaffari SH, Bashash D, Dizaji MZ, *et al.* Alteration in miRNA gene expression pattern in acute promyelocytic leukemia cell induced by arsenic trioxide: A possible mechanism to explain arsenic multi-target action [J]. Tumour Biology, 2012, 33 (1): 157-172.
- [6] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets [J]. Cell, 2005, 120 (1): 15-20.

- [7] Lu J, Clark AG. Impact of microRNA regulation on variation in human gene expression [J]. *Genome Research*, 2012, 22 (7): 1243-1254.
- [8] Hata A. Functions of microRNAs in cardiovascular biology and disease [J]. *Annual Review of Physiology*, 2013, 75 (1): 69-93.
- [9] Vrijens K, Bollati V, Nawrot TS. MicroRNAs as potential signatures of environmental exposure or effect: A systematic review [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2015, 123 (5): 399-411.
- [10] Sollome J, Martin E, Sethupathy P, *et al.* Environmental contaminants and microRNA regulation: Transcription factors as regulators of toxicant-altered microRNA expression [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2016, 312 (6): 61-66.
- [11] Zhao YH, Su X, Gao YR, *et al.* Exposure of low-concentration arsenic-initiated inflammation and autophagy in rat lungs [J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2019, 33 (7): e22334.
- [12] Kuo CC, Moon KA, Wang SL, *et al.* The association of arsenic metabolism with cancer, cardiovascular disease, and diabetes: A systematic review of the epidemiological evidence [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2017, 125 (8): 087001.
- [13] Sage AP, Minatel BC, Ng KW, *et al.* Oncogenomic disruptions in arsenic-induced carcinogenesis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (15): 25736-25755.
- [14] 杨佳. 抑制 microRNA-100 表达促进砷诱导的 BEAS-2B 细胞恶性转化及其机制的研究 [D]. 山东: 山东大学, 2017.
- [15] He J, Wang M, Jiang Y, *et al.* Chronic arsenic exposure and angiogenesis in human bronchial epithelial cells via the ROS/miR-199a-5p/HIF-1 α /COX-2 pathway [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2014, 122 (3): 255-261.
- [16] 谷仕艳, 陈虹宇, 代黄梅, 等. miR-155/BACH1 信号通路在三氧化二砷诱导肺腺癌细胞死亡中的机制研究 [J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2017, 48 (6): 828-833.
- [17] 代黄梅, 谷仕艳, 陈梦曦, 等. N⁶-甲基腺苷通过 miR-155 参与肺腺癌细胞对三氧化二砷的耐受性 [J]. *现代预防医学*, 2018, 45 (19): 3567-3571, 3585.
- [18] Beezhold K, Liu J, Kan H, *et al.* miR-190-mediated downregulation of PHLPP contributes to arsenic-induced Akt activation and carcinogenesis [J]. *Toxicological Sciences*, 2011, 123 (2): 411-420.
- [19] Ren X, Gaile DP, Gong Z, *et al.* Arsenic responsive microRNAs in vivo and their potential involvement in arsenic-induced oxidative stress [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2015, 283 (3): 198-209.
- [20] Zeng QB, Zou ZL, Wang QL, *et al.* Association and risk of five miRNAs with arsenic-induced multiorgan damage [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 680 (5): 1-9.
- [21] Wei SF, Xue JC, Sun BF, *et al.* miR-145 via targeting ERCC2 is involved in arsenite-induced DNA damage in human hepatic cells [J]. *Toxicology Letters*, 2018, 295 (4): 220-228.
- [22] Kong AP, Xiao K, Choi KC, *et al.* Associations between microRNA (miR-21, 126, 155 and 221), albuminuria and heavy metals in Hong Kong Chinese adolescents [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2012, 413 (13-14): 1053-1057.
- [23] Sun Q, Yang QL, Xu H, *et al.* miR-149 negative regulation of MafA is involved in the arsenite-induced dysfunction of insulin synthesis and secretion in pancreatic beta cells [J]. *Toxicological Sciences*, 2019, 167 (1): 116-125.
- [24] Ramdas M, Sharma S, Kaul D, *et al.* Possible role of miR-2909 RNomics in arsenic mediated pancreatic β -cell dysfunction [J]. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2018, 50 (7): 263-267.
- [25] Sun BF, Xue JC, Li J, *et al.* Circulating miRNAs and their target genes associated with arsenism caused by coal-burning [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2017, 6 (2): 162-172.
- [26] Li D, Lu CL, Wang J, *et al.* Developmental mechanisms of arsenite toxicity in zebrafish (*Danio rerio*) embryos [J]. *Aquatic Toxicology*, 2009, 91 (3): 229-237.
- [27] 崔熠. microRNA 在砷致胚胎发育毒性中的作用机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- [28] Ngalame NN, Makia NL, Waalkes MP, *et al.* Mitigation of arsenite-induced acquired cancer phenotype in prostate cancer stem cells by miR-143 restoration [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2016, 312 (12): 11-18.
- [29] Liu JT, Bain LJ. Arsenic induces members of the mmu-miR-466-669 cluster which reduces NeuroD1 expression [J]. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 2018, 162 (1): 64-78.
- [30] Rahman ML, Liang L, Valeri L, *et al.* Regulation of birthweight by placenta-derived miRNAs: Evidence from an arsenic-exposed birth cohort in Bangladesh [J]. *Epigenetics*, 2018, 13 (6): 573-590.
- [31] Wang ZS, Humphries B, Xiao H, *et al.* MicroRNA-200b suppresses arsenic-transformed cell migration by targeting protein kinase C α and Wnt5b-protein kinase C α positive feedback loop and inhibiting Rac1 activation [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289 (26): 18373-18386.
- [32] Wang ZS, Zhao Y, Smith E, *et al.* Reversal and prevention of arsenic-induced human bronchial epithelial cell malignant transformation by microRNA-200b [J]. *Toxicological Sciences*, 2011, 121 (1): 110-122.
- [33] Wang M, Ge X, Zheng J, *et al.* Role and mechanism of miR-222 in arsenic-transformed cells for inducing tumor growth [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (14): 17805-17814.
- [34] Pratheeshkumar P, Son YO, Divya SP, *et al.* Oncogenic transformation of human lung bronchial epithelial cells induced by arsenic involves ROS-dependent activation of STAT3-miR-21-PDCD4 mechanism [J]. *Scientific Reports*, 2016 (6): 37227.
- [35] Luo F, Ji J, Liu Y, *et al.* MicroRNA-21, up-regulated by arsenite, directs the epithelial-mesenchymal transition and enhances the invasive potential of transformed human bronchial epithelial cells by targeting PDCD4 [J]. *Toxicology Letters*, 2015, 232 (1): 301-309.
- [36] Chen CZ, Jiang XJ, Gu SY, *et al.* MicroRNA-155 regulates arsenite-induced malignant transformation by targeting Nrf2-mediated oxidative damage in human bronchial epithelial cells [J]. *Toxicology Letters*, 2017, 278 (7): 38-47.