

砷暴露工人 *CYTB* 基因 DNA 损伤与甲基化、 基因多态性的相关性研究

李舒婷¹, 陈斌¹, 段婷芝¹, 杨雪飞¹, 杨欣达¹, 杨净超¹, 徐婕^{1,2}

1. 云南省公共卫生与生物安全重点实验室 & 昆明医科大学公共卫生学院, 云南 昆明 650500;

2. 云南省教育厅公共卫生与疾病防控重点实验室 & 昆明医科大学公共卫生学院

摘要:目的 研究砷暴露工人 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平与甲基化程度、*FEN1*、*XPC* 基因的多态性之间的相关性。方法 选取云南省南部山区某焦炉厂存在职业性砷暴露的 79 名工人作为暴露组, 与之同村的 24 名农业工人作为对照组, 采集研究对象的尿液和外周血, 检测尿液中砷及其代谢产物的浓度、百分比, 检测外周血中 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平。结果 暴露组尿液中的无机砷 (iAs)、单甲基砷酸 (MMA)、二甲基砷酸 (DMA) 的浓度均高于对照组 (P 均 < 0.01)。甲基化水平上, 暴露组 MMA%、一级甲基化指数 (PMI) 显著高于对照组, DMA%、二级甲基化指数 (SMI) 显著低于对照组 (P 均 < 0.01)。线性回归结果显示 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平与 MMA% 呈正相关 ($P < 0.01$), 与 SMI 呈负相关 ($P < 0.001$)。 *FEN1* 基因 rs174538 位点基因型为 AA 或 GA + AA 的受试者的 *CYTB* 基因 DNA 损伤水平显著高于该位点基因型为 GG 的受试者 ($P < 0.05$), 但 *XPC* 的基因型与 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平无统计学相关性 ($P > 0.05$)。结论 焦炉厂工人的职业性砷暴露会导致尿中砷及其代谢产物的浓度增加、体内砷代谢的甲基化程度降低, *CYTB* 基因的 DNA 损伤可以作为指示体内甲基化水平的受损、早期健康损害的标志物, 并且, *FEN1* 基因 rs174538 位点的突变可以作为砷暴露人群疾病易感性的指标。

关键词: 职业性砷暴露; *CYTB* 基因; DNA 损伤水平; *FEN1* 基因

中图分类号: R135.1; R-33 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)04-616-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202411271

Study on the correlation between the DNA damage level of *Cytb* gene and the arsenic methylation degree, gene polymorphism in arsenic-exposed workers

LI Shu-ting*, CHEN Bin, DUAN Ting-zhi, YANG Xue-fei, YANG Xin-da, YANG Jing-chao, XU Jie

* Yunnan Provincial Key Laboratory of Public Health and Biosafety & School of Public Health, Kunming

Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between the DNA damage level of the *CYTB* gene and the arsenic methylation level, *FEN1* and *XPC* gene polymorphism in workers exposed to arsenic. **Methods** A total of 79 workers exposed to occupational arsenic in a coke oven factory in the southern mountainous area of Yunnan Province were selected as the exposure group, and 24 agricultural workers from the same village were selected as the control group. The urine and peripheral blood samples of the subjects were collected. The concentration and percentage of arsenic and its metabolites were detected in the urine, and the DNA damage level of the *CYTB* gene was detected in peripheral blood. **Results** The concentrations of inorganic arsenic (iAs), monomethylarsonic acid (MMA), and dimethylarsonic acid (DMA) in the urine of the exposure group were higher than those of the control group ($P < 0.01$). The methylation level of the exposure group was significantly higher than that of the control group in terms of MMA% and primary methylation index (PMI), while the DMA% and secondary methylation index (SMI) were significantly lower than those of the control group ($P < 0.01$). Linear regression analysis showed that the DNA damage level of the *CYTB* gene was positively correlated with MMA% ($P < 0.01$) and negatively correlated with SMI ($P < 0.001$). The subjects with genotypes AA or GA + AA at the rs174538 locus of the *FEN1* gene had significantly higher DNA damage levels of the *CYTB* gene than those with genotypes GG at this locus ($P < 0.05$).

基金项目: 国家自然科学基金(82160607); 昆明医科大学环境与职业砷暴露致癌研究科技创新团队(CXTD202201); 云南省教育厅公共卫生与疾病防控重点实验室(2023YB03)

作者简介: 李舒婷(1991—), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 职业卫生与职业医学

通信作者: 徐婕, E-mail: 1282107044@qq.com

However, there was no statistical correlation between the genotype of XPC and the level of DNA damage in the *CYTB* gene ($P > 0.05$). **Conclusion** Occupational arsenic exposure can lead to increased concentrations of arsenic and its metabolites in urine and decreased methylation of arsenic metabolism in the body. The DNA damage of the *CYTB* gene can be used as a marker of damage and early health damage in the body, and the mutation at the rs174538 locus of the *FEN1* gene is associated with DNA damage of the *CYTB* gene, which can be used as an indicator of disease susceptibility in arsenic - exposed populations.

Keywords: Occupational arsenic exposure; *CYTB* gene; DNA damage level; *FEN1* gene

砷在自然界中广泛存在,多以含砷矿石的形式分布于岩石、土壤和水中,在人类社会,砷也被广泛用于农药和多种合金的制造。砷及其化合物是世界卫生组织国际癌症研究机构认定的 I 类致癌物,大量证据表明,砷及其化合物的暴露与皮肤癌、肝癌、肺癌、膀胱癌等恶性肿瘤的发生密切相关^[1]。此外,慢性砷暴露也会增加多种心血管疾病^[2]、慢性呼吸系统炎症^[3]、皮肤损伤^[4]等的发病风险。

砷的主要暴露途径包括呼吸道吸入、食物和饮水摄入以及皮肤黏膜吸收。无机砷(inorganic arsenic, iAs)进入人体后,在红细胞内被砷酸还原酶还原为三价砷,然后进入肝脏进行代谢,三价砷在甲基转移酶的催化下生成单甲基砷酸(monomethylarsonous acid, MMA),单甲基砷酸再发生甲基化生成二甲基砷酸(dimethylarsinous acid, DMA)^[1],最终经肾脏随尿液排出,因此,尿液中的 iAs、MMA 和 DMA 常被用作个体砷暴露的检测指标,而尿液中砷代谢产物的组成比例(iAs%、MMA%、DMA%)则被用于衡量砷在体内代谢的效率和完全程度。

砷在体内的代谢也伴随着毒性的改变,研究表明,砷代谢的甲基化程度与疾病的发生发展密切相关^[5-6],个体砷甲基化水平的降低会导致膀胱癌^[7]、皮肤癌^[8]的发生风险增加。因此,研究砷暴露个体体内的甲基化水平、寻找能够指示其甲基化水平变化的尿或血中的标志物能够对个体健康损害进行早期的提示。

要寻找砷致健康损害的效应标志物,就要从砷的损伤机制出发,氧化应激就是其中的重要机制。砷通过氧化应激直接损伤 DNA,导致 DNA 的破坏、影响 DNA 的损伤修复,有研究^[9]提示,工作环境中的砷暴露会导致细胞色素 b(Cytochrome b, *CYTB*) 基因的 DNA 损伤,*CYTB* 基因为线粒体 DNA 上的分子标记,由于其较为保守,包含了种内、属间甚至科间的遗传信息,常被用作解决分类学和进化问题的可靠分子标记^[10]。在本研究中,我们将引入 *CYTB* 基因来检测其 DNA 损伤水平与砷暴露、砷甲基化代谢之间的关系,并在前期研究基础上,研究 *FEN1*、*XPC* 基因的多态性与 *CYTB* 基因的 DNA 损伤之间的相关性,为 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平成为指示甲基化水平、基因 SNP

位点多态性指示个体易感性提供一定的依据。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究所招募的受试者来自云南省南部的山区,详细的招募方案可见本项目已经发表的论文^[11]。本研究得到了昆明医科大学伦理委员会的审查和批准,在向受试者详细解释了研究的目的和流程后,所有受试者均签署了知情同意书。本研究共招募了 79 名职业性砷暴露的工人作为暴露组和 24 名与之同村的农业工人作为对照组,暴露组的职业性砷接触来源于焦炉冶炼厂的工作接触,均已暴露超过 3 个月,对照组的工人居住在距离冶炼厂十余公里的村庄,并且在过去三个月内没有接触过农药。来自昆明医科大学经过针对性培训的工作人员对每位受试者进行了身体检查和访问调查,调查问卷收集的主要信息包括:年龄、性别、职业、岗位、工龄、吸烟饮酒史、疾病史、用药史等,并向受试者采集了 5 ml 外周血和 20 ml 尿液,所有生物样品均保存在 4 °C 冰箱并尽快转运进行分析。

1.2 方法

1.2.1 尿液中砷及其代谢产物的测定 尿液中砷的测定采用的方法为氢化物发生-火焰原子吸收光谱法,参照 WS/T 29-1996 标准,使用检测设备为原子吸收分光光度计(AA-6800, Shimadzu Co., Kyoto, Japan),使用标准品为含有 480 ± 100 mg/L 砷的冷冻干燥尿液标准参考物质 SRM 2670(美国马里兰州盖瑟斯堡国家标准与技术研究所[NIST])。将尿样用混合酸消化,再加入硼氢化钠生成砷化氢,输送到火焰燃烧器上的石英管中,在 193.7 nm 的波长下进行原子吸收光谱法测定无机砷、单甲基砷酸和二甲基砷酸的浓度,与本项目先前发表的文章一致^[11-12]。此外,总砷浓度(total arsenic, tAs),尿砷甲基化代谢物的比例(iAs 的百分比, MMA 的百分比, DMA 的百分比)(iAs%, MMA%, DMA%)和甲基化指数(一级甲基化指数和二级甲基化指数)(Primary methylation index, PMI 和 Secondary methylation index, SMI)的计算如下^[9,13]:

$$tAs = iAs + MMA + DMA;$$

$$iAs\% = iAs/tAs \times 100\%;$$

$MMA\% = DMA/tAs \times 100\%$;

$DMA\% = DMA/tAs \times 100\%$;

$PMI = (MMA + DMA)/tAs \times 100\%$;

$SMI = DMA/(MMA + DMA) \times 100\%$.

1.2.2 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平的测定 使用试剂盒(天根生物技术(北京)有限公司,中国北京)从获得的受试者外周血样品中提取 DNA,然后通过实时荧光定量聚合酶链式反应(Roche LightCycler © 96,曼海姆,德国)对每个样品进行一式三份的检测,检测其中 *CYTB* 基因 DNA 的损伤情况。*CYTB* 和内参基因的 $\beta - ACTIN$ 引物序列如下:*CYTB* 上游 5' - GTCATCATCATTCTCACATGGAATC - 3' ;*CYTB* 下游 5' - CTCCTTCTCTGGTTTACAAGACCAG - 3' ; $\beta -$

ACTIN 上游 5' - CGGGAAATCGTGCGTGACAT - 3' ; $\beta - ACTIN$ 下游 5' - GAAGGAAGGCTGGAAGAGTG - 3' 。PCR 的反应条件为:95 °C 10 min;95 °C 10 s 和 60 °C 10 s 共进行 35 个循环;60 °C 5 min。用 ΔCt 值来反应 *CYTB* 基因的损伤情况,计算公式为 $\Delta Ct = \Delta Ct_{CYTB} - \Delta Ct_{\beta - ACTIN}$ 。

1.2.3 基因型的检测 采用高分辨率溶解的方法在配备了 LightScanner HRM 系统(Roche,曼海姆,德国)的仪器上检测 *FEN1* rs174538 和 *XPC* rs2228001、rs3731055 的基因型,所使用的引物序列如表 1 所示。反应条件为:95 °C 5 min;95 °C 10 s,60 °C 10 s,72 °C 10 s 共进行 55 个循环。

表 1 用于高分辨率熔解分析的引物序列

Table 1 Primer sequences for high-resolution melting analysis

基因	多态性位点	单核苷酸序列	片段长度
<i>FEN1</i>	rs174538	上游 5' - CAAGTCCCTCAATGCCACTTG - 3'	158 bp
		下游 5' - TCGCATCTCCGTCTGGAACT - 3'	
<i>XPC</i>	rs2228001	上游 5' - AGCAGCTTCCCACCTGTTC - 3'	65 bp
		下游 5' - GTGGGTGCCCTCTAGTG - 3'	
<i>XPC</i>	rs3731055	上游 5' - AGGCAGACTGGCCATTTT - 3'	73 bp
		下游 5' - AGGAGTGCCTCGAAGGA - 3'	

1.3 统计学分析 单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)多态性位点基因型数据将通过拟合优度卡方检验(χ^2 检验)来分析是否符合 Hardy - Weinberg 平衡定律。调查问卷的数据通过双录入的方法录入数据库,统计学分析采用 SPSS 22.0 进行。*t* 检验用于评估对照组和暴露组之间的差异;Pearson 相关系数和线性回归用于分析 DNA 损伤水平与尿砷水平之间的相关性;检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

液样本分析研究对象人口学数据和砷暴露特征如表 2 所示;对照组和暴露组在年龄、吸烟率和饮酒率上差异无统计学意义;暴露组尿液中的 iAs、MMA、DMA 浓度均高于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.01$)。

更重要的是,研究对受试者体内的砷代谢程度进行了评估,结果发现,尿中砷及代谢产物的百分比上,暴露组 MMA% 显著高于对照组,DMA% 显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),但 iAs% 在两组之间无差异($P = 0.42$);砷代谢的甲基化指数上,暴露组的 PMI 显著高于对照组,但 SMI 显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与代谢产物的百分比结果一致。

2 结果

2.1 研究对象基本信息和砷暴露特征 本研究共招募了 103 名研究对象,包括对照组 24 名农业工人和暴露组 79 名砷暴露工人,根据收集的调查问卷和尿

表 2 研究对象的基本情况和尿中砷及其代谢物的水平

Table 2 General condition of the study subjects and urinary levels of arsenic and its metabolites

项目	对照组(n = 24)	暴露组(n = 79)	统计量值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	35.21 ± 3.24	36.24 ± 6.81	0.715	0.476
吸烟人数(%)	14(58.3)	47(59.5)	1.039	0.861
饮酒人数(%)	11(45.8)	39(49.4)	1.023	0.897
尿中砷及代谢物浓度				
iAs 浓度(mg/g, $\bar{x} \pm s$)	0.43 ± 0.18	2.01 ± 0.48	15.750	<0.001
MMA 浓度(mg/g, $\bar{x} \pm s$)	0.37 ± 0.16	2.12 ± 0.05	85.230	<0.001
DMA 浓度(mg/g, $\bar{x} \pm s$)	1.12 ± 0.31	2.65 ± 0.52	13.670	<0.001
尿中砷及代谢物百分比				
iAs% ($\bar{x} \pm s$)	13.72 ± 11.85	17.35 ± 12.34	1.273	0.206
MMA% ($\bar{x} \pm s$)	8.12 ± 2.21	19.09 ± 5.13	10.170	<0.001

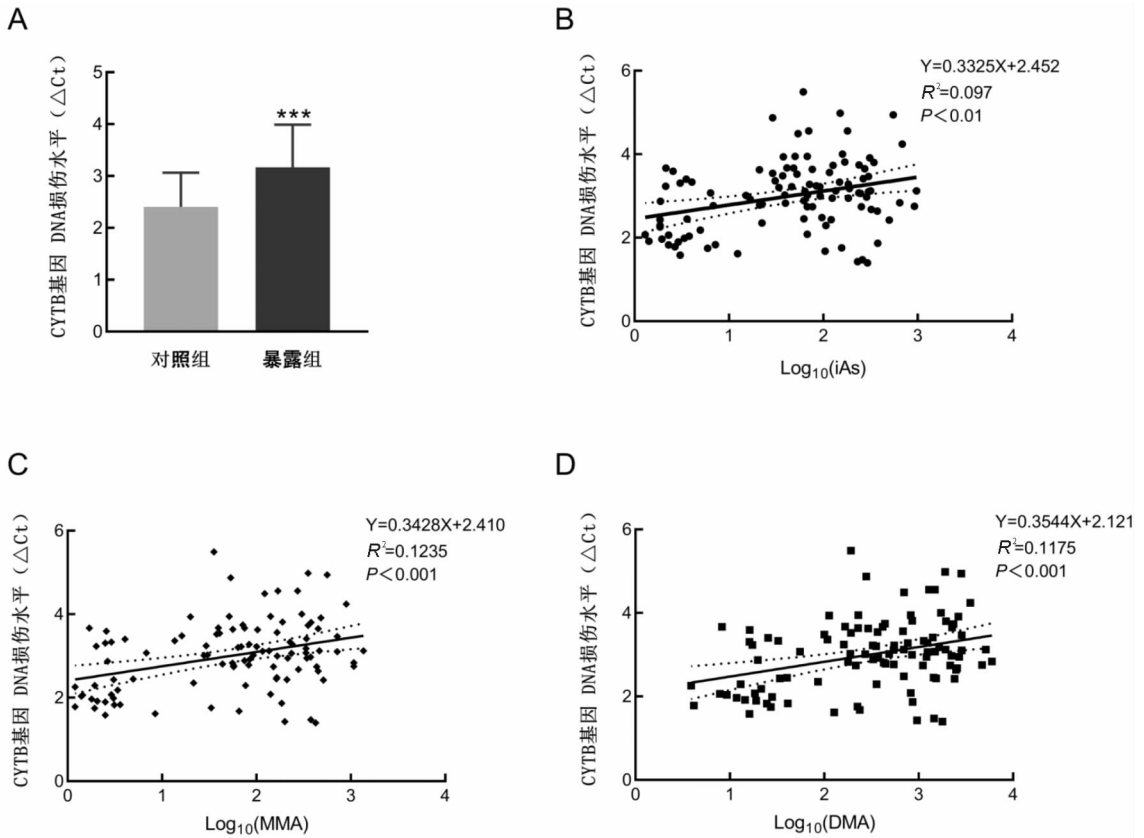
(续表)

项目	对照组 (n = 24)	暴露组 (n = 79)	统计量值	P 值
DMA% ($\bar{x} \pm s$)	78.15 ± 11.02	63.60 ± 14.31	4.580	<0.001
尿中砷代谢甲基化指数				
PMI [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.81 (0.12, 6.41)	1.42 (0.21, 9.66)	8.511	0.039
SMI [$M(P_{25}, P_{75})$]	9.79 (5.93, 21.84)	3.26 (1.06, 14.06)	2.628	0.009

注: iAs 为无机砷, MMA 为单甲基砷酸, DMA 为二甲基砷酸, PMI 为一甲基化指数, SMI 为二甲基化指数。

2.2 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平与尿砷水平的关系
本研究首先检测了对照组和暴露组 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平(见图 1A),结果显示,暴露组 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。紧接着,对 *CYTB* 基因的 DNA 损

伤水平与个体砷暴露水平之间的相关性进行评估,线性回归分析显示,*CYTB* 基因的 DNA 损伤水平与受试者尿中 iAs、MMA 和 DMA 的浓度呈正相关(见图 1B - D),差异有统计学意义($P < 0.01$)。



注:图 A 为对照组和暴露组工人 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平(*** $P < 0.001$);图 B - D 为所有研究对象尿中无机砷(iAs)、单甲基砷酸(MMA)、二甲基砷酸(DMA)浓度与 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平之间的相关性。

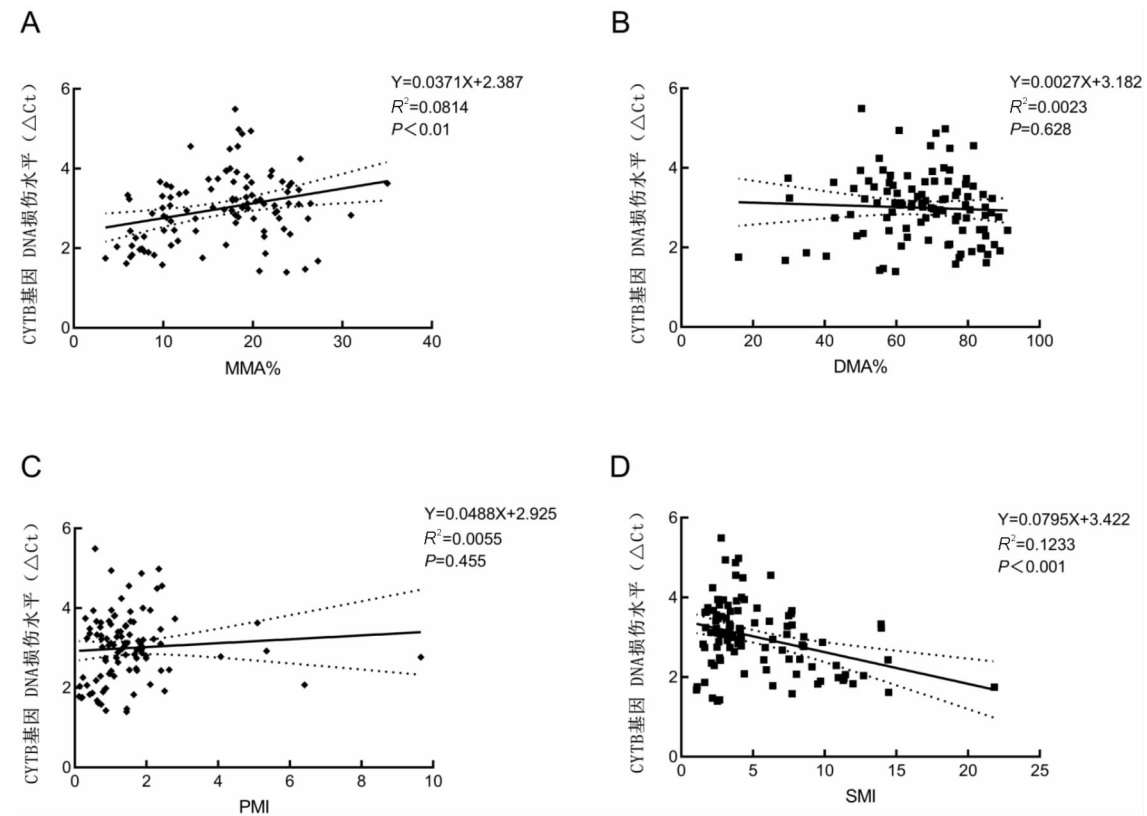
图 1 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平与尿砷及其代谢产物水平的相关性

Fig. 1 Correlation of DNA damage levels of the *CYTB* gene with levels of urinary arsenic and its metabolites

2.3 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平与砷甲基化水平的关系
进一步地,本研究通过线性回归分析了 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平与砷甲基化水平之间的关系。如图 2 所示,*CYTB* 基因的 DNA 损伤水平与 MMA% 呈正相关($P < 0.01$),与 SMI 呈负相关($P < 0.001$),与 DMA% 和 PMI 无统计学相关性($P > 0.05$)。

2.4 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平与 *FEN1*、*XPC* 基因多态性的关系
对照组和暴露组 *CYTB* 基因的 DNA

损伤水平与 *FEN1*、*XPC* 基因多态性之间的关系如表 3 所示。其中,*FEN1* 基因 rs174538 位点基因型为 AA 或 GA + AA 的受试者的 *CYTB* 基因 DNA 损伤水平高于该位点基因型为 GG 的受试者,且差异有统计学意义($P < 0.05$);但 *XPC* 的基因型与 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平无统计学相关性($P > 0.05$)。本研究也检测了 *FEN1*、*XPC* 基因多态性与甲基化程度之间的关系,各组差异均无统计学意义。



注:图 A-D 为所有研究对象尿中单甲基砷酸百分比(MMA%)、二甲基砷酸百分比(DMA%)、一甲基化指数(PMI)、二甲基化指数(SMI)与CYTB 基因的 DNA 损伤水平之间的相关性。

图 2 CYTB 基因的 DNA 损伤水平与砷甲基化水平的相关性

Fig. 2 Correlation between DNA damage levels of the CYTB gene and arsenic methylation levels

表 3 对照组和暴露组不同基因型下 CYTB 基因的 DNA 损伤情况

Table 3 DNA damage of CYTB gene under different genotypes in control and exposed groups

基因型	对照组			暴露组			
	个体数量 (个)	DNA 损伤 (均值 ± 标准差)	P 值	个体数量 (个)	DNA 损伤 (均值 ± 标准差)	P 值	
FEN1 rs174538	GG	13	2.33 ± 0.18	参考	34	2.91 ± 0.15	参考
	GA	7	2.39 ± 0.28	0.982	29	3.28 ± 0.13	0.181
	AA	4	2.65 ± 0.35	0.731	16	3.56 ± 0.19	0.033
	GA + AA	11	2.45 ± 0.21	0.578	45	3.38 ± 0.11	0.009
XPC rs2228001	TT	10	2.30 ± 0.21	参考	49	3.26 ± 0.13	参考
	TG	10	2.44 ± 0.22	0.907	25	3.08 ± 0.13	0.684
	GG	4	2.58 ± 0.22	0.784	5	2.86 ± 0.33	0.587
XPC rs3731055	GG	14	2.36 ± 0.18	参考	39	3.20 ± 0.14	参考
	GA	7	2.47 ± 0.29	0.940	29	3.12 ± 0.16	0.906
	AA	3	2.46 ± 0.23	0.973	10	3.25 ± 0.12	0.982

3 讨论

砷对健康的损害与其在体内的代谢密切相关,砷在体内的主要代谢过程是甲基化,甲基化的产物为 MMA 和 DMA,随后经肾脏进行排泄,所以尿中砷的种类和浓度是公认的反映人体砷暴露和代谢模式的重要指标^[13]。本研究纳入的受试者为 79 名在冶炼厂接触砷超过 3 个月的砷暴露工人(暴露组)和 24 名

来自同一村庄的农业工人(对照组),对其尿砷进行测定后发现,暴露组尿液中的 iAs、MMA 和 DMA 的浓度显著高于对照组,证实了尿砷对于近期暴露的敏感性,与预期的结果一致。更重要的是,暴露组尿液中 MMA%、PMI 显著高于对照组,但 DMA% 和 SMI 则相反,说明砷暴露工人体内甲基化水平发生了改变,即砷的甲基化代谢不完全,累积了毒性较强的 MMA。尿中 MMA 的浓度或百分比是评价人体对砷毒性敏感

性的指标,研究表明,MMA%水平的升高会使皮肤损伤、皮肤癌、膀胱癌的发病率显著升高^[14-16];并且,砷甲基化水平的降低也与膀胱癌、皮肤癌和其他疾病的发生发展密切相关^[7-8]。由此可见,导致砷暴露工人健康损害的原因不仅仅是大量砷在体内的蓄积,也因为砷甲基化代谢不完全而产生的毒性作用。

砷由于其细胞毒性和遗传毒性被认定为 I 类致癌物,其中,氧化应激是砷致癌的重要机制,砷通过氧化应激直接损伤 DNA,因此,DNA 损伤是砷致健康损害中的关键效应指标,寻找能够指示该效应的标志物能够帮助识别砷暴露导致的健康损害。Shen 等人的研究^[9]发现,工作环境中的砷暴露会导致 *CYTB* 基因的 DNA 损伤,*CYTB* 基因为线粒体 DNA 上较为保守的基因,而线粒体又是氧化应激的主战场。因此,我们将 *CYTB* 基因的 DNA 损伤作为一个效应标志物来检测其与砷暴露、砷代谢之间的关系;在排除了受试者的年龄、性别和生活习惯的影响后,我们发现 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平与尿中砷及其代谢物的浓度呈正相关,与砷的甲基化水平呈负相关。即一方面,本研究证实了砷暴露会导致 *CYTB* 基因的 DNA 损伤,与 Shen 等人的研究^[9]一致,并且,DNA 损伤水平与尿中 iAs、MMA、DMA 的浓度呈线性相关;另一方面,本研究发现,*CYTB* 基因的 DNA 损伤可以作为一种标志物来指示体内甲基化水平的受损、早期提示砷暴露所致的健康损害的存在。

在明确了 *CYTB* 基因的 DNA 损伤水平能够作为砷致健康损害的效应生物标志物后,我们以它作为效应指标,进一步研究基因多态性对于相同砷暴露条件下个体不同程度健康损害的影响。在前期研究的基础上^[11-12],我们选定了两个研究对象,*FEN1* 和 *XPC* 基因。*FEN1* 基因编码的蛋白质是一种多功能的核酸酶,在维持基因组的稳定性和预防细胞恶性转化中有重要作用;*XPC* 基因编码的蛋白质是 DNA 损伤修复系统中核苷酸切除修复途径的早期 DNA 损伤识别蛋白,在 DNA 的修复过程中具有关键作用。*FEN1* 和 *XPC* 基因存在 SNP 位点,可能通过 SNP 位点碱基的改变影响其修复能力和疾病的易感性,许多研究发现 *FEN1* 和 *XPC* 基因的多态性与多种疾病的风险有关^[17-20]。本研究结果表明,*XPC* 基因的多态性与 *CYTB* 基因的 DNA 损伤无明显相关性,但 *FEN1* 基因 rs174538 位点的基因多态性与 *CYTB* 基因的 DNA 损伤有关,该位点 SNP 的突变(AA 或 GA + AA)能够显著增加 *CYTB* 基因的 DNA 损伤,提示 *FEN1* 基因 rs174538 位点的突变可以作为砷暴露人群疾病易感性的指标,但由于受到研究样本数量的限制,仍需更大规模的人群资料来进行验证。

综上,焦炉厂工人的职业性砷暴露会导致尿中砷及其代谢产物的浓度增加、体内砷代谢的甲基化程度降低,*CYTB* 基因的 DNA 损伤可以作为指示体内甲基化水平的受损、早期健康损害的标志物,并且,*FEN1* 基因 rs174538 位点的突变与 *CYTB* 基因的 DNA 损伤有关,可以作为砷暴露人群疾病易感性的指标。

伦理 本研究得到了昆明医科大学伦理委员会的审查和批准(批准号:KMMU2021MEC036),在向受试者详细解释了研究的目的和流程后,所有受试者均签署了知情同意书。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Ozturk M, Metin M, Altay V, et al. Arsenic and human health: genotoxicity, epigenomic effects, and cancer signaling [J]. *Biological Trace Element Research*, 2022, 200(3): 988-1001.
- [2] Pan Z, Gong T, Liang P. Heavy metal exposure and cardiovascular disease[J]. *Circulation Research*, 2024, 134(9): 1160-1178.
- [3] Gandhi D, Bhandari S, Mishra S, et al. Non-malignant respiratory illness associated with exposure to arsenic compounds in the environment[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2022, 94: 103922
- [4] Murthy MK, Khandayataray P, Mohanty CS, et al. A review on arsenic pollution, toxicity, health risks, and management strategies using nanoremediation approaches[J]. *Reviews on Environmental Health*, 2022, 39(2): 269-289.
- [5] Thomas DJ. Arsenic methylation - Lessons from three decades of research[J]. *Toxicology*, 2021, 457: 152800.
- [6] 罗利霞,王丹丹,覃江阳,等.大冶铜铁冶炼厂周边砷和镉污染水平及健康风险评估[J].*现代预防医学*,2024,51(1):34-39,44.
- [7] Luo LX, Wang DD, Qin JY, et al. Pollution level and health risk assessment of arsenic and cadmium around Daye copper and iron smelter[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2024, 51(1): 34-39, 44. (In Chinese)
- [8] Steinmaus C, Bates MN, Yuan Y, et al. Arsenic methylation and bladder cancer risk in case-control studies in Argentina and the United States [J]. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2006, 48(5): 478-488.
- [9] 刘书宏,孙宝飞,王庆陵,等.燃煤型砷中毒患者砷甲基化代谢与皮肤、肝脏损害相关性[J].*中国公共卫生*,2021,37(12): 1788-1792.
- [10] Liu SH, Sun BF, Wang QL, et al. Correlation between Arsenic methylation metabolism and skin and liver damage in patients with coal-burning arsenism [J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2021, 37(12): 1788-1792. (In Chinese)
- [9] Shen H, Niu Q, Xu MC, et al. Factors affecting Arsenic methylation in Arsenic-Exposed humans: a systematic review and Meta-Analysis [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2016, 13(2): 205.
- [10] Chen HY, Dong HW, Yuan H, et al. Mitochondrial COI and Cytb gene as valid molecular identification marker of sandfly species (Diptera: Psychodidae) in China[J]. *Acta Tropica*, 2023, 238: 106798.

- Reports, 2017, 7(1): 47.
- [11] Cao XY, Lu JM, Zhao ZQ, et al. MicroRNA biomarkers of Parkinson's disease in serum exosome-like microvesicles [J]. *Neuroscience Letters*, 2017, 644: 94-99.
- [12] 佚名.《生活饮用水卫生标准》(GB5749-2022)正式发布,2023年4月1日实施[J]. *给水排水*, 2022, 58(4): 112.
Anonym. The Standard for Drinking Water Quality (GB5749-2022) was officially released and implemented on April 1, 2023 [J]. *Water & Wastewater Engineering*, 2022, 58(4): 112. (In Chinese)
- [13] 周晴,陈伟,席淑华.砷致癌机制研究进展[J]. *中华地方病学杂志*, 2017, 36(12): 933-936.
Zhou Q, Chen W, Xi SH. Progress in Arsenic carcinogenesis [J]. *Chinese Journal of Endemiology*, 2017, 36(12): 933-936. (In Chinese)
- [14] Skotland T, Ekroos K, Kauhanen D, et al. Molecular lipid species in urinary exosomes as potential prostate cancer biomarkers [J]. *European Journal of Cancer*, 2017, 70: 122-132.
- [15] Chang S, Gao Z, Yang Y, et al. miR-99b-3p is induced by vitamin D3 and contributes to its antiproliferative effects in gastric cancer cells by targeting HoxD3 [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 400(8): 1079-1086.
- [16] 田亚萍,张明威,葛京平,等.肾透明细胞癌患者血清细胞外囊泡中 miR-99b-3p 水平检测的临床价值[J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(3): 178-181.
Tian YP, Zhang MW, Ge JP, et al. Clinical value of serum extracellular vesicles miR-99b-3p levels in patients with clear cell renal cell carcinoma [J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2021, 39(3): 178-181. (In Chinese)
- [17] He S, Chen ZY, Xue CJ, et al. MiR-9a-5p alleviates ventilator-induced lung injury in rats by inhibiting the activation of the MAPK signaling pathway via CXCR4 expression downregulation [J]. *International Immunopharmacology*, 2022, 112: 109288.
- [18] Oda S, Hirabuki Y, Takeuchi T, et al. Plasma miR-218a-5p as a biomarker for acute cholestatic liver injury in rats and investigation of its pathophysiological roles [J]. *Journal of Applied Toxicology*, 2021, 41(10): 1537-1552.
- [19] Lopez JP, Fiori LM, Cruceanu C, et al. MicroRNAs 146a/b-5 and 425-3p and 24-3p are markers of antidepressant response and regulate MAPK/Wnt-system genes. *Nat Commun* 8: 15497 [J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 15497.
- [20] Dong ZW, Gu HJ, Guo Q, et al. Profiling of serum exosome miRNA reveals the potential of a miRNA panel as diagnostic biomarker for Alzheimer's disease [J]. *Molecular Neurobiology*, 2021, 58(7): 3084-3094.
- [21] Wang W, Gu XH, Li M, et al. MicroRNA-155-5p targets SKP2, activates IKK β , increases A β aggregation, and aggravates a mouse Alzheimer disease Model [J]. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2022, 81(1): 16-26.
- [22] Deo N, Redpath G. Serotonin receptor and transporter endocytosis is an important factor in the cellular basis of depression and anxiety [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2022, 15: 804592.
- [23] Peng Z, Wang H, Zhang R, et al. Gastrodin ameliorates anxiety-like behaviors and inhibits IL-1[β] level and p38 MAPK Phosphorylation of hippocampus in the rat model of posttraumatic stress disorder [J]. *Physiological Research*, 2013, 62(5): 537.
- [24] Ryoo K, Hwang SG, Kim KJ, et al. RC3/neurogranin negatively regulates extracellular signal-regulated kinase pathway through its interaction with Ras [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2015, 402(1): 33-40.
- [25] Li Y, Cheng YJ, Zhou Y, et al. High fat diet-induced obesity leads to depressive and anxiety-like behaviors in mice via AMPK/mTOR-mediated autophagy [J]. *Experimental Neurology*, 2022, 348: 113949.
- [26] Wang XT, Wang ZX, Cao J, et al. Melatonin ameliorates anxiety-like behaviors induced by sleep deprivation in mice: Role of oxidative stress, neuroinflammation, autophagy and apoptosis [J]. *Brain Research Bulletin*, 2021, 174: 161-172.

收稿日期:2024-10-29

(上接第 621 页)

- [11] He YF, Zhang RB, Song XX, et al. Inorganic Arsenic exposure increased expression of Fas and Bax gene in vivo and vitro [J]. *Gene*, 2018, 671: 135-141.
- [12] He Y, Zhang R, Chen J, et al. The ability of Arsenic metabolism affected the expression of lncRNA PANDAR, DNA damage, or DNA methylation in peripheral blood lymphocytes of laborers [J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2020, 39(5): 605-613.
- [13] Akhigbe RE, Akhigbe TM, Adegbola CA, et al. Toxic impacts of Arsenic bioaccumulation on urinary Arsenic metabolites and semen quality: A systematic and meta-analysis [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2024, 281: 116645.
- [14] Hwang JH, An GJ, Kim CH, et al. Trivalent arsenicals induce skin toxicity through thiol depletion [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2024, 492: 117115.
- [15] Wu HT, Kalia V, Niedzwiecki MM, et al. Metabolomic changes associated with chronic Arsenic exposure in a Bangladeshi population [J]. *Chemosphere*, 2023, 320: 137998.
- [16] Martinez VD, Vucic EA, Becker-Santos DD, et al. Arsenic exposure and the induction of human cancers [J]. *Journal of Toxicology*, 2011, 2011(1): 431287.
- [17] Guan Q, Lin HR, Miao L, et al. Functions, mechanisms, and therapeutic implications of METTL14 in human cancer [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2022, 15(1): 13.
- [18] Wei BJ, Shan YH, Du ZL, et al. Identifying circulating tumor DNA mutations associated with neoadjuvant chemotherapy efficacy in local advanced breast cancer [J]. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2022, 194(9): 3961-3973.
- [19] Datkhile KD, Durgawale PP, Patil MN, et al. Impact of polymorphism in base excision repair and nucleotide excision repair genes and risk of cervical cancer: a case-control study [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 2022, 23(4): 1291-1300.
- [20] Hashemzahi A, Ghadyani M, Asadian F, et al. Association of polymorphisms in nucleotide excision repair pathway genes with susceptibility to cutaneous melanoma [J]. *Klinicka Onkologie: Casopis Ceske a Slovenske Onkologicke Spolecnosti*, 2021, 34(5): 350-355.

收稿日期:2024-11-14