

## 论著

## 4种形态砷在大鼠体内的药物动力学及亚急性毒性比较研究

王旭<sup>1</sup>,董燕<sup>2</sup>,耿安静<sup>1</sup>,易浪<sup>2</sup>,文典<sup>1</sup>,李汉敏<sup>1,3</sup>,赵亚荣<sup>1,3</sup>,王富华<sup>1,3</sup>

(1. 广东省农业科学院农产品公共监测中心 农业部农产品质量安全检测与评价重点实验室, 广东 广州 510640; 2. 广州中医药大学临床药理研究所, 广东 广州 510405;  
3. 广东省农业科学院 农业部农产品质量安全风险评估实验室(广州), 广东 广州 510640)

**摘要:**目的 4种形态的砷(As)在大鼠中的吸收、分布、转化、排泄及毒性的初步比较研究。方法 通过采用81只大鼠对砷的4种形态28d动物代谢试验,获得大鼠排泄物(粪和尿)、血液、7个身体部位的4种砷含量数据4050个,以及28d给药后的肝脏和肾脏的病理分析,比较研究了砷酸盐[As(V)]、亚砷酸盐[As(III)]、一甲基砷酸(MMAV)和二甲基砷酸(DMAV)在大鼠中的分布、代谢及亚急性毒性效应。结果 大鼠分别给药4种形态的砷后,分别有82.9%的As(III)、85.1%的As(V)、95.0%的MMAV和96.2%的DMAV通过粪便和尿液排出,16.2%的As(III)、14.1%的As(V)、4.65%的MMAV和0.120%的DMAV保留在血液中。随着As(III)、As(V)和MMAV给药时间的延长,DMAV在血液和尿液中积累,血液中的含量比尿液中高8倍。4种形态的砷对大鼠肝功能、肾功能均有一定影响,对肝功能的影响为急性期效应,对肾功能的影响主要表现为累积效应,As(III)的影响最明显,其次为MMAV。4种形态的砷均会引起组织细胞变形,炎性细胞浸润,但未表现出组间差异。结论 4种形态的砷在大鼠体内的分布、代谢、排泄和肝肾毒性方面均存在不同程度的差异,对砷的健康风险应针对不同形态分开研究。

**关键词:**砷;大鼠;药理学;代谢;毒性;毒理学试验

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2017)04-0400-07

DOI:10.13590/j.cjfh.2017.04.003

### Comparison of pharmacokinetics and subacute toxicity for four arsenic species in rats

WANG Xu<sup>1</sup>, DONG Yan<sup>2</sup>, GENG An-jing<sup>1</sup>, YI Lang<sup>2</sup>, WEN Dian<sup>1</sup>, LI Han-min<sup>1,3</sup>,  
ZHAO Ya-rong<sup>1,3</sup>, WANG Fu-hua<sup>1,3</sup>

(1. Key Laboratory of Testing and Evaluation for Agro-product Safety and Quality, Ministry of Agriculture, Public Monitoring Center for Agro-Product, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangdong Guangzhou 510640, China; 2. Department of Immunology, Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Guangzhou 510405, China; 3. Laboratory of Quality and Safety Risk Assessment for Agro-products (Guangzhou), Ministry of Agriculture, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangdong Guangzhou 510640, China)

**Abstract: Objective** Study on the absorption, distribution, transformation, excretion and toxicity of four forms of arsenic in rats. **Methods** Four thousand and fifty data were obtained from 28 days animal metabolism experiments of 81 rats exposed to the four As species. Distribution, metabolism, excretion, and subacute toxicity of 4 As species were compared by analyzing the arsenate [As(V)], arsenite [As(III)], methyl arsenate (MMAV) and dimethyl arsenate (DMAV) content of rat feces (excrement and urine), blood, seven organs, and liver and kidney pathology. **Results** After oral administration of each As species, 82.9% of As(III), 85.1% of As(V), 95.0% of MMAV and 96.2% of DMAV were accumulatively secreted via feces and urine, while 16.2% of As(III), 14.1% of As(V), 4.65% of MMAV and 0.120% of DMAV were detected in blood. The DMAV accumulated in blood and urine after dosing As(III), As(V) and MMAV, and the content of DMAV in the blood was 8 times greater than urine. Four kinds of arsenic had effects on rat liver and kidney function, the influence on liver was acute phase effect while that on renal was cumulative effects. The

收稿日期:2017-04-14

基金项目:广东省科技计划项目(2013B091604005);广东省农业科学院院长基金项目(201318)

作者简介:王旭 女 副研究员 研究方向为农产品质量安全风险评估 E-mail:wangxuguangzhou@126.com

通信作者:王富华 男 研究员 研究方向为农产品质量安全与农业标准化 E-mail:wfhwqs@163.com

effect of As(III) was the most significant, followed by MMAV. Four kinds of arsenic could cause tissue deformation and inflammatory cells infiltration, but showed no difference between groups. **Conclusion** The distribution, metabolism, excretion, and toxicity of the four kinds of arsenic in rats were different in varying degrees. The research of health risk for arsenic should consider its different forms.

**Key words:** Arsenic; rats; kinetics; metabolism; toxicity; toxicology experiment

砷(As)是环境中普遍存在的有害物质<sup>[1-3]</sup>。在阿根廷、澳大利亚、巴基斯坦、智利、中国、印度、墨西哥等国家,地下水和土壤中的神经经常容易超标<sup>[4-5]</sup>。砷对人体有较强的生物富集和毒性作用<sup>[6-7]</sup>。砷酸盐[As(V)]和亚砷酸盐[As(III)]是无机砷的主要形态,一甲基砷酸(MMAV)和二甲基砷酸(DMAV)是有机砷的主要形态。无机砷对动物的毒性效应已经比较清楚<sup>[8]</sup>,已有证据证明无机砷的暴露和肝癌、糖尿病、皮肤病、前列腺癌有关系<sup>[9-12]</sup>。对砷的代谢方式研究<sup>[13-16]</sup>证明,甲基化是无机砷在动物体内的主要代谢方式。有人还从兔子和猕猴的肝酶提取物中纯化了甲基转移酶证明了无机砷的甲基化是存在的<sup>[17-21]</sup>。LI等<sup>[1]</sup>比较了无机砷从土壤向猪和老鼠转移的生物活性。而鲜少关于有机砷的报道,因此有机砷和动物健康的关系有待进一步的研究<sup>[22-23]</sup>。

为了初步探明有机砷在动物体内的代谢并与无机砷比较,本研究通过大鼠的动物代谢试验,获得大鼠排泄物(粪和尿)、血液、心脏、脑、肝、肺、脾、肾、肌肉等的4种砷含量4 050个数据,以及28 d给药后的肝脏和肾脏的病理分析,比较研究了As(V)、As(III)、MMAV和DMAV在大鼠中的分布、代谢及亚急性毒性效应。

## 1 材料与方 法

### 1.1 主要仪器与试剂

AFS-930 原子荧光光度计(北京吉天),高效液相色谱-串联等离子电感耦合质谱仪(美国安捷伦,HPLC-ICP-MS)。

As(V)( $\text{Na}_2\text{HAsO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ )、DMAV[ $(\text{CH}_3)_2\text{AsO}_2\text{Na}$ ]均购自美国 Sigma, As(III)( $\text{NaAsO}_2$ )、MMAV( $\text{CH}_3\text{AsO}_3\text{HNa} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ )均购自美国 Chem Service,总砷参考物质(GBW07602,中国标准物质中心),苏木素染色剂(福建迈新生物公司),丙氨酸氨基转移酶(GPT)、天门冬氨酸氨基转移酶(GOT)、尿素氮(BUN)和肌酐(Gr)、*N*-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,甲醇(优级纯),氩气、氮气( $\text{N}_2$ )纯度均 $\geq 99.99\%$ 。

### 1.2 方 法

#### 1.2.1 砷溶液的配制

用 10 mmol/L 的 HCl 溶解配成的 1 000 mg/L

(以 As 计,以下所涉及砷浓度均以 As 计算)的 4 种价态的砷溶液,存于 4 ℃ 的避光环境中,使用时用超纯水溶解。

#### 1.2.2 大鼠代谢试验

SPF 级 SD 雄性大鼠( $180 \pm 20$ ) g 和饲料均购自广州中医药大学实验动物中心[许可证号:SCXK(粤)2013-0034(No.44005800001963)]。81 只大鼠平均分成 9 组:对照组,As(V)、As(III)、MMAV、DMAV 高剂量组,As(V)、As(III)、MMAV、DMAV 低剂量组。以 As(III)的半数致死剂量(14 mg/kg BW)的 1/8 为高剂量(1.750 mg/kg BW),1/16(0.875 mg/kg BW)为低剂量。大鼠每天称重且每 200 g 体质量灌胃的砷溶液为 1 ml,砷溶液的浓度根据摄入量的要求计算获得。对照组给予同体积的纯水。

分别在灌胃 1、14、28 d 时采集尿、粪、血液,采样当天灌胃后断食 8 h,用代谢笼收集尿和粪标本,断食 12 h 后在内眦静脉丛取血。测定排泄物及血液的 4 种不同形态的砷和总砷,血清用于测定 GPT、GOT、BUN 和 Gr,尿液用于测定 NAG。灌胃 28 d 后,经过 24 h 代谢,将大鼠处死,取心脏、脑、肝、肺、脾、肾、肌肉,称重,测定 4 种不同形态的砷和总砷的含量。肝脏和肾脏做病理切片<sup>[24-25]</sup>。

#### 1.2.3 砷和病理指标测定及病理切片

动物样品经同等浓度的  $\text{HNO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{HClO}_4$  消化后用原子荧光光度计测定总砷浓度。0.5 g 样品,加入 50% 甲醇水溶液超声提取 30 min,12 750  $\times$  g 4 ℃ 离心 10 min,重复两次合并上清液,过 0.22  $\mu\text{m}$  聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)滤膜,用 HPLC-ICP-MS 测定其中的 As(III)、As(V)、MMAV 和 DMAV 含量。液相色谱柱为 Hamilton PRP X-100 色谱柱(250 mm  $\times$  4.1 mm,0.4  $\mu\text{m}$ ),流动相为 pH = 6.0 的 20 mmol/L ( $\text{NH}_4$ )<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 溶液,流速 1.25 ml/min,质谱条件参照文献[26-28]。

GPT、GOT、BUN、Gr、NAG 采用试剂盒测定。肝脏和肾脏用蒸馏水洗后吸干水分,用 4% 的多聚甲醛固定,酒精脱水,包埋,切片,烤片,苏木素染色,脱色,在 400 倍显微镜下拍照。

### 1.3 统计学分析

大鼠的砷和病理指标数据取 6 只平行大鼠的平均数,用平均数  $\pm$  标准偏差表示。所有的数据均以鲜重计算。差异分析(ANOVA)采用 SPSS 13.0 的

最小显著性差异(LSD)分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。拟合曲线采用 Sigma Plot 完成。

## 2 结果与分析

### 2.1 大鼠中的砷分布

采用高剂量(1.750 mg/kg BW)和低剂量(0.875 mg/kg BW)4种形态的砷灌胃28 d后,在大鼠各个器官、肌肉、粪、尿、血液中的砷含量分布见

图1。经As(III)、As(V)和MMAV处理的大鼠器官和肌肉中均能检测到DMAV[除低剂量As(III)处理的肾以外],砷主要转化为DMAV保留在大鼠体内。采用As(III)、As(V)和MMAV灌胃处理后的尿液和粪便中均能检测到DMAV和MMAV,不管是保留在体内还是排泄出来,砷在大鼠体内均是甲基化为有机的形态。As(III)处理的大鼠粪便中有As(III),As(V)处理的粪便中有As(III)和As(V),在粪便

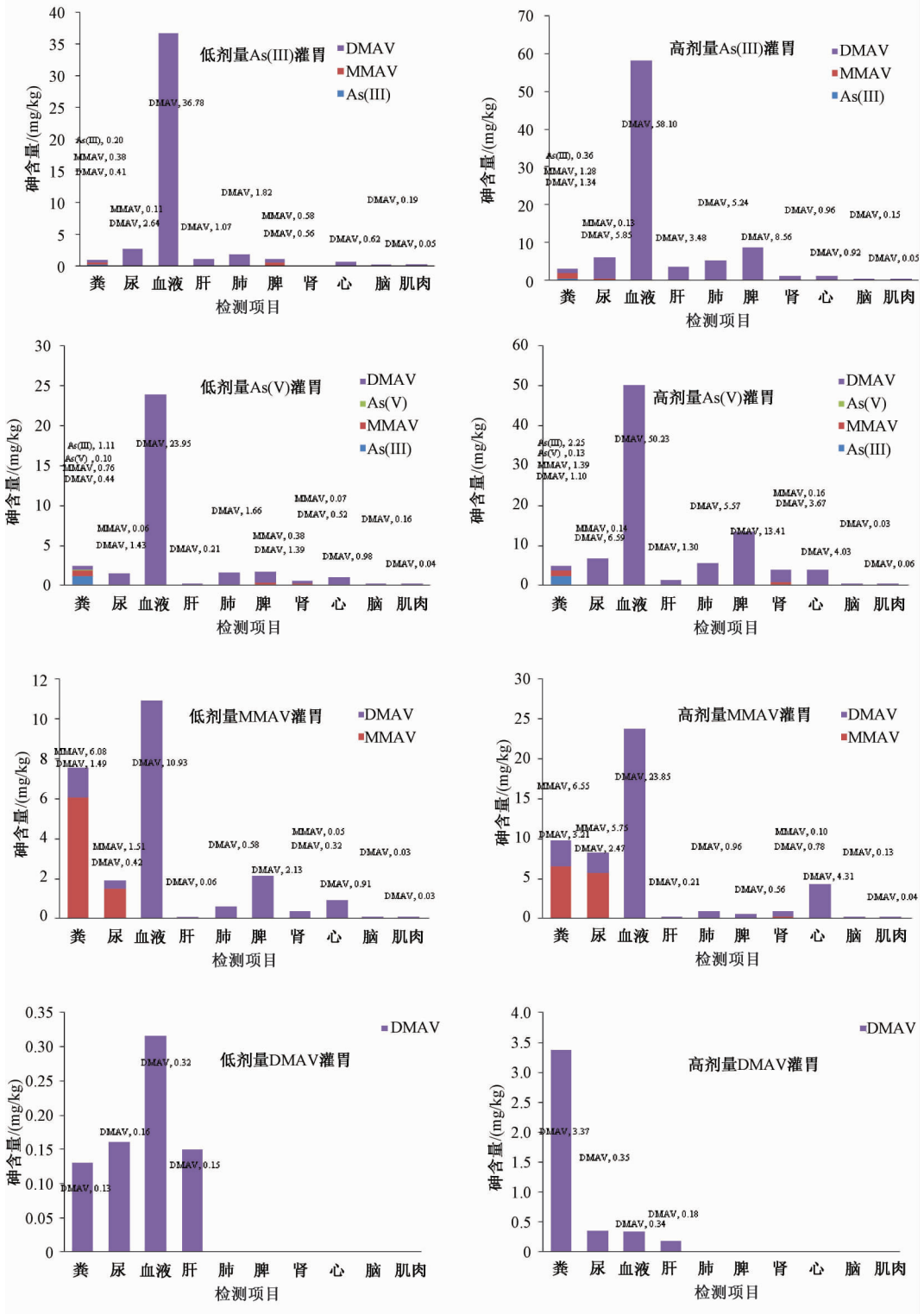


图1 砷灌胃28 d后在大鼠器官、肌肉、血液和排泄物中的砷含量

Figure 1 As species content of rat organs muscles, blood and feces stressed by As for 28 days

中的形态转化可能是受到肠道微生物的影响造成无机态间存在着转化。DMAV 处理的大鼠仅在肝脏、血液、尿液和粪便中发现了 DMAV, DMAV 的吸收较少代谢较快。高剂量 As(III) 处理的大鼠血液中 DMAV 含量高达 58.10 mg/L, 分别是粪便、尿液、肝、肺、脾、肾、心、脑和肌肉中 DMAV 含量的 43、10、17、11、7、60、63、387 和 1 162 倍。高剂量 As(V) 处理的大鼠血液中 DMAV 含量高达 50.23 mg/L, 分别是粪便、尿液、肝、肺、脾、肾、心、脑和肌肉中 DMAV 含量的 46、8、39、9、4、14、12、1 674 和 837 倍。高剂量 MMAV 处理的大鼠血液中 DMAV 含量高达 23.85 mg/L, 分别是粪便、尿液、肝、肺、脾、肾、心、脑和肌肉中 DMAV 含量的 7、10、114、25、43、30、6、183 和 596 倍。而高剂量 DMAV 处理的大鼠血液中 DMAV 含量仅 0.34 mg/L, 粪便、尿液和肝脏中的 DMAV 含量分别为 3.37、0.35 和 0.18 mg/L。采用 As(III)、As(V) 和 MMAV 处理的大鼠血液中的砷含量是其他部位或者排泄物的 4~1 674 倍, 砷在血液中的分布浓度较高。

## 2.2 砷在大鼠体内的代谢动态

4 种形态的砷在大鼠体内的质量代谢平衡图见图 2。经灌胃后, 82.9% 的 As(III)、85.1% 的 As(V)、95.0% 的 MMAV 和 96.2% 的 DMAV 通过尿液和粪便排出。不管是有机砷还是无机砷, 主要以有机态从尿液中排出, 其中 73.2% 的 As(III)、65.7% 的 As(V) 和 91.0% 的 DMAV 以 DMAV 形态通过尿液排出, 62.4% 的 MMAV 通过尿液以 MMAV 和 DMAV 形式排出。还有 32.7% 的 MMAV 通过粪便以 MMAV 和 DMAV 形式排出。摄入 As(III)、As(V)、MMAV 和 DMAV 后, 分别有 16.2%、14.1%、4.65% 和 0.120% 保留在血液中, 其他部位留存较少。

4 种形态的神经灌胃大鼠 1~28 d 体内的砷含量动态见图 3。从粪便排出砷的情况看, 4 种形态的砷中除了采用低剂量 MMAV 灌胃排出的 MMAV 在粪便中随着灌胃时间延长而增加外, 其他在粪便的排出物中砷含量增幅不大。从灌胃第二天开始, 4 种形态的砷在大鼠的粪便均有 DMAV。从尿液排出砷的情况看, 4 种形态的砷中采用 MMAV 灌胃排出的 MMAV 在尿液中随着灌胃时间延长而明显增加。从血液排出砷的情况看, 除了给药 DMAV 后 96.2% 通过尿液和粪便排出, 很少留存在体内组织中, 随着 As(III)、As(V) 和 MMAV 给药的增加, 血液中的 DMAV 增加, 呈积累效应。尿砷可以作为砷急性中毒的生物标志物来检测<sup>[29]</sup>, 而如果长期摄入砷就会在血液中积累, 推荐血液中的砷作为砷慢性中毒的生物标志物来检测<sup>[30]</sup>。

## 2.3 砷对大鼠肝肾功能的影响

表 1 为砷的 4 种形态对大鼠肝脏功能指标的影响。给药 1 d 后, 灌胃砷各组与对照组比较, GPT 升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 砷的 4 种形态均表现出对肝功能的急性期影响。给药 14 d 后, 与对照组比较, 除 As(III) 和 MMAV 低剂量组、As(V) 高剂量组外, 其他组 GPT 升高差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而对 GOT 的影响只有 As(III) 和 MMAV 高剂量组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。给药 28 d 后, 与对照组比较, 只有 MMAV 高剂量组的 GPT 升高, As(III) 和 MMAV 高剂量组的 GOT 升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。也就是说, 砷的 4 种形态对肝功能的影响均有急性期效应, As(III) 的影响更明显, 随着给药时间的延长肝功能有所恢复, 但是 As(III) 和 MMAV 高剂量组在持续给药 28 d 后依旧表现出肝毒性。

表 2 为砷的 4 种形态对大鼠肾脏功能指标的影响。给药 1 d 后, 无论是高剂量还是低剂量的砷处理, BUN、Cr 和 NAG 与对照组比较均差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 均未表现出明显的砷毒性作用。给药 14 d 后, 与对照组比较, As(III) 各剂量组、MMAV 各剂量组及 As(V) 低剂量组 Cr 含量升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), As(III)、As(V) 和 MMAV 均已经不同程度地出现毒性作用, 而 DMAV 没有表现出肾毒性。给药 28 d 后, 与对照组比较, 除 MMAV 高剂量组外, 其他形态砷剂量组 BUN 含量升高差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。砷的 4 种形态对大鼠肾脏均表现出积累效应, 但是不同形态的砷毒性效应不同, As(III) 最先表现出毒性效应且持续积累, 其次为 MMAV、As(V), DMAV 肾毒性最小。

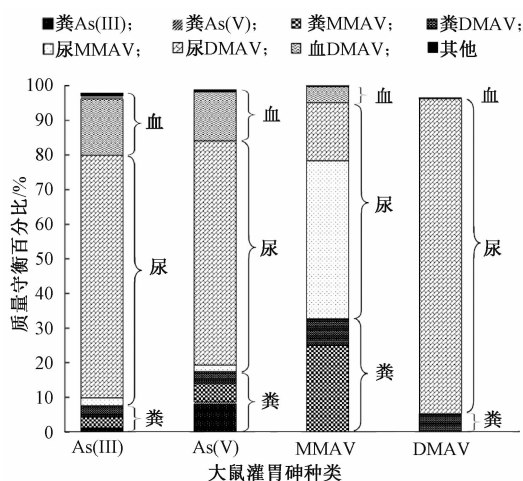


图 2 砷在大鼠体内的质量代谢平衡图

Figure 2 Mass balance of As species in rats

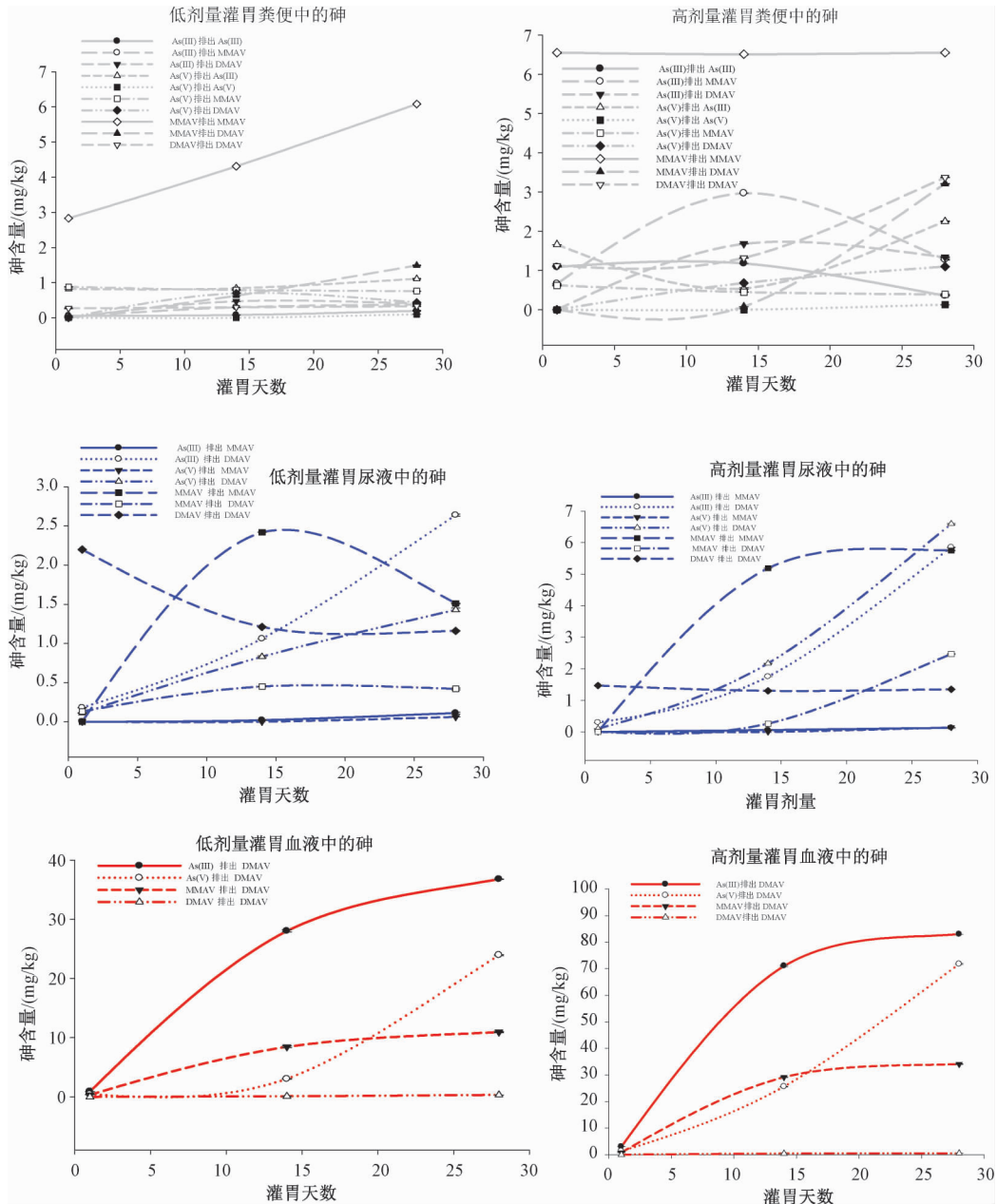


图3 神经大鼠灌胃的代谢动态

Figure 3 Dynamic accumulation and metabolism of As species in rats

表1 砷灌胃对大鼠肝功能指标的影响动态

Table 1 Effect dynamic of As species on liver function of rat

分组	1 d		14 d		28 d	
	GPT	GOT	GPT	GOT	GPT	GOT
对照组	32.0 ± 3.8	37.5 ± 3.0	23.3 ± 1.9	35.2 ± 1.4	28.6 ± 2.0	46.4 ± 6.3
As(III) 低剂量组	131.0 ± 9.5 *	46.6 ± 3.2 *	26.0 ± 0.8	79.2 ± 6.7	33.2 ± 2.5	43.6 ± 2.0
As(III) 高剂量组	103.0 ± 13.6 *	38.0 ± 3.4	34.4 ± 2.2 *	79.2 ± 6.7 *	22.7 ± 2.6	57.0 ± 2.6 *
As(V) 低剂量组	59.1 ± 4.8 *	23.5 ± 1.6	34.9 ± 2.1 *	31.6 ± 4.8	26.7 ± 1.0	37.6 ± 2.0
As(V) 高剂量组	56.4 ± 4.6 *	24.7 ± 1.9	29.5 ± 1.6	34.4 ± 4.1	19.5 ± 1.6	37.2 ± 3.1
MMAV 低剂量组	102.0 ± 7.2 *	50.7 ± 2.8 *	29.8 ± 1.9	45.8 ± 3.7	36.1 ± 1.3	51.7 ± 2.7
MMAV 高剂量组	114.0 ± 13.2 *	41.9 ± 5.1	34.4 ± 6.3 *	62.4 ± 9.4 *	42.8 ± 2.6 *	65.9 ± 3.7 *
DMAV 低剂量组	65.8 ± 9.5 *	21.9 ± 1.9	31.8 ± 1.3 *	30.9 ± 3.2	24.4 ± 1.0	43.9 ± 1.6
DMAV 高剂量组	61.6 ± 5.4 *	26.5 ± 1.4	33.0 ± 1.9 *	33.4 ± 1.4	21.3 ± 1.2	36.1 ± 1.7

注: \* 为与对照组比较  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义



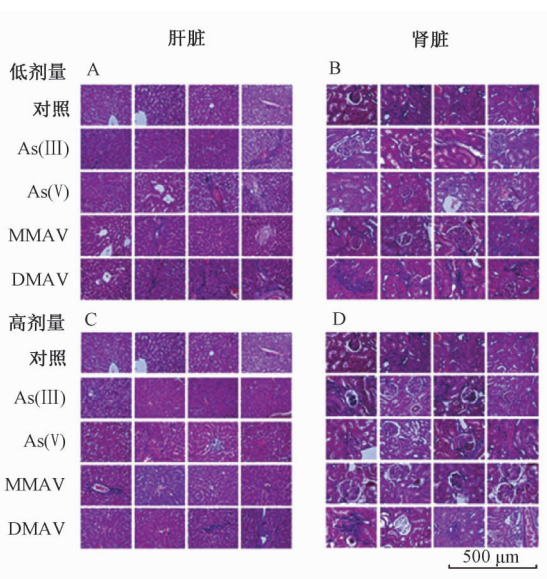
表2 砷灌胃对大鼠肾功能指标的影响动态  
Table 2 Effect dynamic of As species on kidney function of rat

分组	1 d			14 d			28 d		
	BUN	Cr	NAG	BUN	Cr	NAG	BUN	Cr	NAG
对照组	5.91 ± 0.29	48.8 ± 4.97	6.38 ± 1.09	5.01 ± 0.52	35.8 ± 2.4	2.61 ± 1.00	5.41 ± 0.15	33.4 ± 2.6	4.70 ± 1.11
As(III) 低剂量组	6.21 ± 0.41	53.9 ± 2.70	8.96 ± 3.28	10.6 ± 0.45*	45.9 ± 2.8*	8.62 ± 3.51*	7.87 ± 0.19*	37.5 ± 2.4	8.53 ± 3.70
As(III) 高剂量组	6.83 ± 0.42	58.7 ± 4.36	5.52 ± 1.98	9.85 ± 0.39*	47.8 ± 3.7*	7.82 ± 1.86	8.42 ± 0.22*	38.7 ± 2.7	22.9 ± 6.80*
As(V) 低剂量组	6.33 ± 0.33	42.9 ± 1.68	4.39 ± 1.53	15.2 ± 1.94*	45.6 ± 3.8*	3.32 ± 1.46	6.79 ± 0.19*	33.1 ± 1.7	6.54 ± 2.46
As(V) 高剂量组	5.88 ± 0.34	44.5 ± 2.56	7.62 ± 2.30	10.9 ± 0.80*	29.9 ± 1.8	3.94 ± 1.09	7.71 ± 0.21*	30.0 ± 1.3	12.9 ± 3.60
MMAV 低剂量组	6.29 ± 0.43	60.7 ± 2.47	9.21 ± 3.47	11.2 ± 0.80*	49.0 ± 1.8*	5.81 ± 1.98	7.18 ± 0.21*	45.2 ± 2.4*	21.2 ± 4.50*
MMAV 高剂量组	5.58 ± 0.27	49.2 ± 1.62	13.4 ± 2.54	11.9 ± 0.57*	47.9 ± 3.7*	8.64 ± 2.11*	5.50 ± 0.12	33.4 ± 1.8	15.7 ± 7.40
DMAV 低剂量组	5.03 ± 0.38	34.5 ± 1.46	7.39 ± 2.05	14.3 ± 2.16*	31.0 ± 2.7	3.22 ± 0.65	6.55 ± 1.72*	30.0 ± 1.7	22.7 ± 4.10*
DMAV 高剂量组	4.75 ± 0.18	44.2 ± 4.41	9.94 ± 3.58	7.13 ± 1.85*	29.9 ± 2.6	4.63 ± 0.72	6.51 ± 0.13*	29.9 ± 2.6	8.83 ± 3.04

注: \* 为与对照比较  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义

## 2.4 砷对大鼠肝肾病理分析

4 种形态的砷分别给药 28 d 后, 大鼠的肝肾病理切片见图 4。与对照组比较, 各给药组的肝脏组织切片均可见肝细胞水肿, 变形; 局部可见粒细胞浸润, 提示局部出现炎性细胞浸润; 给药组各组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。肾脏病理切片与对照组比较, 各给药组的肾脏组织切片均可见肾小管上皮细胞水肿, 小管变形; 部分可见炎细胞浸润, 提示局部出现炎性细胞浸润, 但各组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。



注: A 表示低剂量砷灌胃后肝脏病理切片; B 表示低剂量砷灌胃后肾脏病理切片; C 表示高剂量砷灌胃后肝脏病理切片; D 表示低剂量砷灌胃后肾脏病理切片

图4 砷处理 28 d 后大鼠的肝肾病理切片

Figure 4 Pathological images of livers and kidneys stressed by As for 28 days

## 3 小结

大鼠分别给药 4 种形态的砷后, 一部分是以原有的形态或者转化为其他形态排出体外, 一部分是留存在体内。排出体外的形式比较多样化, 分别有

82.9% 的 As(III)、85.1% 的 As(V)、95.0% 的 MMAV 和 96.2% 的 DMAV 通过粪便和尿液排出, 73.2% 的 As(III)、65.7% 的 As(V) 和 91.0% 的 DMAV 是在尿液中以 DMAV 的形态排出, 62.4% 的 MMAV 通过尿液以 MMAV 和 DMAV 形态排出, 32.7% 的 MMAV 通过粪便以 MMAV 和 DMAV 的形式排出。保留在体内的均是甲基化为有机态的形式存在。16.2% 的 As(III)、14.1% 的 As(V)、4.65% 的 MMAV 和 0.120% 的 DMAV 保留在血液中。采用 As(III)、As(V) 和 MMAV 处理的大鼠血液中的砷分布浓度较高, 含量是其他部位或者排泄物的 4 ~ 1 674 倍。随着 As(III)、As(V) 和 MMAV 给药时间的延长, DMAV 在血液和尿液中积累, 血液中的含量比尿液中高 8 倍, 各形态间的积累规律不同。4 种形态的砷对大鼠肝功能、肾功能均有一定影响, 对肝功能的影响为急性期效应, As(III) 的影响更明显, 随着给药时间的延长肝功能有所恢复, 但是 As(III) 和 MMAV 高剂量组在持续给药 28 d 后依旧表现出肝毒性。砷对肾功能的影响主要表现为累积效应, 但是不同形态的砷毒性效应不同, As(III) 最先表现出毒性效应且持续积累, 其次为 MMAV、As(V), DMAV 肾毒性最小。4 种形态的砷在大鼠体内的分布、代谢、排泄和肝肾毒性方面均存在不同程度的差异, 建议对砷的健康风险应针对不同形态分开研究。

## 参考文献

- [1] LI J, LI C, SUN H J, et al. Arsenic relative bioavailability in contaminated soils: comparison of animal models, dosing schemes, and biological end points[J]. Environmental Science and Technology, 2016, 50(1): 453-461.
- [2] MEHARG A A. Arsenic in rice—understanding a new disaster for South-East Asia[J]. Trends In Plant Science, 2004, 9(9): 415-417.
- [3] MA L Q, KOMAR K M, TU C, et al. A fern that hyperaccumulates arsenic—A hardy, versatile, fast-growing plant helps to remove arsenic from contamination of soils[J]. Nature,

- 2001, 409(6820): 579.
- [ 4 ] NACHMAN K E, BARON P A, RABER G, et al. Roxarsone, inorganic arsenic, and other arsenic species in chicken: a U. S. - based market basket sample [ J ]. *Environmental Health Perspectives*, 2013, 121(7): 818-824.
- [ 5 ] HERNÁNDEZ-ZAVALA A, VALENZUELA O L, MATOUŠEK T, et al. Speciation of arsenic in exfoliated urinary bladder epithelial cells from individuals exposed to arsenic in drinking water [ J ]. *Environmental Health Perspectives*, 2008, 116 ( 12 ): 1656-1660.
- [ 6 ] BIENERT G P, THORSEN M, SCHUSSLER M D, et al. A subgroup of plant aquaporins facilitate the bi-directional diffusion of  $As(OH)_3$  and  $Sb(OH)_3$  across membranes [ J ]. *BMC Biology*, 2008, 6(1): 26.
- [ 7 ] WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-third report of the joint faoiwho expert committee on food additives. (technical report series, No 776) [ Z ]. Geneva: World Health Organization.
- [ 8 ] ENGSTROM K S, VAHTER M, FLETCHER T, et al. Genetic variation in arsenic (+ 3 oxidation state) methyltransferase (AS3MT), arsenic metabolism and risk of basal cell carcinoma in a European population [ J ]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2015, 56(1):60-69.
- [ 9 ] PIERCE B L, TONG L, ARGOS M, et al. Arsenic metabolism efficiency has a causal role in arsenic toxicity: mendelian randomization and gene-environment interaction [ J ]. *International Journal of Epidemiology*, 2013, 42 ( 6 ): 1862-1871.
- [ 10 ] MARTIN E, GONZALEZ-HORTA C, RAGER J, et al. Metabolomic characteristics of arsenic-associated diabetes in a prospective cohort in Chihuahua, Mexico [ J ]. *Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology*, 2015, 144(2): 338-346.
- [ 11 ] CURRIER J M, ISHIDA M C, GONZÁLEZ-HORTA C, et al. Associations between arsenic species in exfoliated urothelial cells and prevalence of diabetes among residents of Chihuahua, Mexico [ J ]. *Environmental Health Perspectives*, 2014, 122 ( 10 ): 1088-1094.
- [ 12 ] BENBRAHIM-TALLAA L, WAALKES M P. Inorganic arsenic and human prostate cancer [ J ]. *Environmental Health Perspectives*, 2008, 116(2): 158-164.
- [ 13 ] LU K, ABO R P, SCHLIEPER K A, et al. Arsenic exposure perturbs the gut microbiome and its metabolic profile in mice: an integrated metagenomics and metabolomics analysis [ J ]. *Environmental Health Perspectives*, 2014, 122(3): 284-291.
- [ 14 ] VAHTER M. Mechanisms of arsenic biotransformation [ J ]. *Toxicology*, 2002, 181-182: 211-217.
- [ 15 ] MELAK D, FERRECCIO C, KALMAN D, et al. Arsenic methylation and lung and bladder cancer in a case-control study in northern Chile [ J ]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2014, 274(2): 225-231.
- [ 16 ] SCHLEBUSCH C M, LEWIS JR C M, VAHTER M, et al. Possible positive selection for an arsenic-protective haplotype in humans [ J ]. *Environmental Health Perspectives*, 2013, 121(1): 53-58.
- [ 17 ] KOZUL C D, ELY K H, ENELOW R I, et al. Low-dose arsenic compromises the immune response to influenza A infection in vivo [ J ]. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117 ( 9 ): 1441-1447.
- [ 18 ] YU Z M, DUMMER T J, ADAMS A, et al. Relationship between drinking water and toenail arsenic concentrations among a cohort of Nova Scotians [ J ]. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2014, 24(2):135-144.
- [ 19 ] KALMAN D A, DILLS R L, STEINMAUS C, et al. Occurrence of trivalent monomethyl arsenic and other urinary arsenic species in a highly exposed juvenile population in Bangladesh [ J ]. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2014, 24(2): 113-120.
- [ 20 ] APOSHIAN H V. Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity [ J ]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1997, 37: 397-419.
- [ 21 ] SHEARER J J, WOLD E A, UмбаUGH C S, et al. Inorganic arsenic related changes in the stromal tumor microenvironment in a prostate cancer cell-conditioned media model [ J ]. *Environmental Health Perspectives*, 2015, 124(7):1009-1015.
- [ 22 ] MARSIT C J. Influence of environmental exposure on human epigenetic regulation [ J ]. *The Journal of Experimental Biology*, 2015, 218(1): 71-79.
- [ 23 ] 钟格梅,唐振柱. 我国环境中镉、铅、砷污染及其对暴露人群健康影响的研究进展 [ J ]. *环境与健康杂志*, 2006, 23(6): 562-565.
- [ 24 ] 张娟,刘启德,汤毅珊. 雄黄中砷对大鼠肝肾功能的影响 [ J ]. *广州中医药大学学报*, 2010, 27(4): 375-383.
- [ 25 ] 汤毅珊,王宁生,秘德卿,等. 雄黄中的砷及其代谢物在大鼠体内的排泄动力学研究 [ J ]. *中药药理与临床*, 2009, 25(3): 39-42.
- [ 26 ] ABEDIN M J, FELDMANN J, MEHARG A A. Uptake kinetics of arsenic species in rice plants [ J ]. *Plant Physiology*, 2002, 128(3): 1120-1128.
- [ 27 ] 吕超,刘丽萍,董慧茹,等. 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用技术测定水产类膳食中 5 种砷形态的方法研究 [ J ]. *分析测试学报*, 2010, 29(5):465-468.
- [ 28 ] 王旭,李娜,耿安静,等. 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用技术测定海产品中 5 种形态砷 [ J ]. *南方水产科学*, 2013, 9(2):50-56.
- [ 29 ] DAVIS M A, LI Z, GILBERT-DIAMOND D, et al. Infant toenails as a biomarker of in utero arsenic exposure [ J ]. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2014, 24(5): 467-473.
- [ 30 ] SHEN S, LI X F, CULLEN W R, et al. Arsenic binding to proteins [ J ]. *Chemical Reviews*, 2013, 113(10), 7769-7792.