

· 论 著 ·

# 慢性亚砷酸钠染毒对大鼠肝损伤的研究

丁关鑫<sup>1</sup>, 黄佳<sup>2</sup>, 林勤<sup>2</sup>, 夏荣香<sup>2</sup>, 吴顺华<sup>1</sup>, 张玲<sup>2</sup>

1.新疆医科大学公共卫生学院, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2.新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心, 新疆 乌鲁木齐 830002

**摘要:** **目的** 探讨慢性亚砷酸钠染毒对大鼠肝损伤的作用。**方法** 选择健康成年SD大鼠56只, 雌雄各半, 随机纳入对照组、低暴露组、中暴露组和高暴露组。暴露组通过自由饮用亚砷酸钠水溶液染毒, 剂量分别为2、10和50 mg/L, 连续染毒24周, 对照组给予去离子水。测量大鼠体重和肝重, 计算肝系数; 采用原子荧光分光光度法检测尿砷含量; 肝组织切片采用醋酸铀和柠檬酸铅双重染色, 电镜下观察肝组织形态。**结果** 各组雄性、雌性大鼠体重随染毒时间呈上升趋势 (Wald  $\chi^2=3\ 610.621$ ,  $P<0.001$ ; Wald  $\chi^2=2\ 186.217$ ,  $P<0.001$ ), 24周后各组雄性、雌性大鼠体重变化差异明显, 时间与组间存在交互作用 (Wald  $\chi^2=15.874$ ,  $P=0.001$ ; Wald  $\chi^2=9.460$ ,  $P=0.024$ )。各组大鼠肝重和肝系数差异均有统计学意义 (雄性:  $F=18.964$ 、 $29.968$ , 均 $P<0.001$ ; 雌性:  $F=11.919$ 、 $15.070$ , 均 $P<0.001$ ), 高暴露组雄性大鼠肝重和肝系数最低, 分别为 (10.17±1.15) g 和 (1.99±0.21) %; 高暴露组雌性大鼠肝重和肝系数最高, 分别为 (12.91±1.29) g 和 (4.10±0.56) %。对照组、低暴露组、中暴露组和高暴露组大鼠尿砷含量 [ $M(Q_R)$ ] 分别为25.60 (30.27)、146.56 (101.06)、1 034.68 (600.06) 和3 796.98 (19 966.89)  $\mu\text{g/L}$ , 差异有统计学意义 ( $\chi^2=50.211$ ,  $P<0.001$ ); 中、高暴露组大鼠尿砷含量高于对照组 (均 $P<0.001$ )。低、中暴露组大鼠可见肝细胞水肿; 高暴露组大鼠可见肝细胞水肿、灶性坏死, 毛细胆管增生和毛细胆管旁细胞质溶解。**结论** 慢性砷暴露可导致大鼠肝组织形态变化, 且随着暴露剂量增加, 肝损伤加重。

**关键词:** 砷暴露; 亚砷酸钠; 肝损伤; 尿砷**中图分类号:** R992 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2022) 09-0887-06

## Effects of chronic exposure to sodium arsenite on liver damage in rats

DING Guanxin<sup>1</sup>, HUANG Jia<sup>2</sup>, LIN Qin<sup>2</sup>, XIA Rongxiang<sup>2</sup>, WU Shunhua<sup>1</sup>, ZHANG Ling<sup>2</sup>

1.School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2.Xinjiang Center for Disease Control and Prevention, Urumqi, Xinjiang 830002, China

**Abstract: Objective** To examine the effect of chronic exposure to sodium arsenite on liver damages in rats. **Methods** Fifty-six healthy adult SD rats (28 males and 28 females) were randomly divided into 4 groups. Rats in the low-, medium- and high-dose groups were given sodium arsenite solutions at doses of 2, 10 and 50 mg/L for successive 24 weeks, while animals in the control group were given deionized water. The rat body and liver weights were measured and the liver coefficient was estimated. The urine arsenic level was detected using atomic fluorescence spectrometry, and hepatic tissue sections were stained with uranium acetate and lead citrate for morphological observations under an electron microscope. **Results** The body weights of both male and female rats appeared a tendency towards a rise with the duration of exposure to sodium arsenite (male rat: Wald  $\chi^2=3\ 610.621$ ,  $P<0.001$ ; female rat: Wald  $\chi^2=2\ 186.217$ ,  $P<0.001$ , and there were no significant differences in the rat body weight 24 weeks post-exposure to sodium arsenite in each group, while there was an interaction between time and group (male rat: Wald  $\chi^2=15.874$ ,  $P=0.001$ ; Wald  $\chi^2=9.460$ ,  $P=0.024$ ). There were significant differences in the rat liver weight and liver coefficient in each group (male rat:  $F=18.964$  and  $29.968$ , both  $P<0.001$ ; female rat:  $F=11.919$  and  $15.070$ , both  $P<0.001$ ), with the lowest liver weight (10.17±1.15) g and liver coefficient (1.99±0.21)% measured in male rats in the high-dose group, and the highest liver

**DOI:** 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.09.005**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81560520)**作者简介:** 丁关鑫, 硕士研究生在读**通信作者:** 张玲, E-mail: 549307703@qq.com

weight (12.91±1.29) g and liver coefficient (4.10±0.56)% in female rats in the high-dose group. The median urine arsenic levels (interquartile range) were 25.60 (30.27), 146.56 (101.06), 1 034.68 (600.06) and 3 796.98 (19 966.89)  $\mu\text{g/L}$  in rats in the control, low-dose, medium-dose and high-dose groups, respectively ( $\chi^2=50.211$ ,  $P<0.001$ ), and the urine arsenic level was significantly higher in the medium- and high-dose groups than in the control group (both  $P<0.001$ ). Hepatic edema was seen in rats in the low- and medium-dose groups, and hepatic edema, focal hepatic cell necrosis, hyperplasia of bile capillaries and peri-bile capillary endolysis were observed in rats in the high-dose group. **Conclusions** Chronic exposure to arsenic may cause morphological alterations of rat hepatic tissues, and the rat hepatic damage aggravates with the dose of exposure to arsenic.

**Keywords:** arsenic exposure; sodium arsenite; liver damage; urine arsenic

砷是一种对人体健康有害的环境毒物,广泛分布于自然环境中,长期砷暴露可导致机体多器官功能和结构异常,诱发肾癌、肺癌和肝癌等,其中无机砷已被国际癌症研究机构和美国环境保护署确认为 I 类致癌物<sup>[1-2]</sup>。调查显示,全球约 70 个国家,超过 2 亿人长期饮用砷浓度超标的饮用水<sup>[3-4]</sup>。无机砷主要通过肝脏代谢和积累,肝脏是砷毒性和致癌性的主要靶器官之一<sup>[5]</sup>。本研究以大鼠为研究对象,通过自由饮水进行慢性染毒实验,研究亚砷酸钠对肝脏的毒性作用,探讨砷致肝损伤作用机制。

## 1 材料与方法

**1.1 主要仪器与试剂** JD200-3 电子天平(郑州南北仪器设备有限公司); AFS-933 原子荧光分光光度计(北京吉天仪器有限公司); 705 型-80℃超低温冰箱(美国 Thermo 公司); DSHZ-300A 恒温水浴箱(德国 IKA 公司); ST40 高速冷冻离心机(美国 Thermo 公司); LKB-V 型超薄切片机(瑞典 LKB 公司); H-7650 透射电镜(日本日立公司); 大鼠代谢笼。亚砷酸钠(分析纯,美国 Fluka 公司),去离子水。

**1.2 实验动物** 健康成年 SD 大鼠 56 只,雌雄各半,体重为(200±20)g,购自新疆医科大学动物实验中心,实验动物许可证号:SYXK(新)2018-0003。本研究通过新疆维吾尔自治区伦理委员会审查,审批号:20150216-003。实验动物饲料由新疆医科大学动物实验中心提供,执行 GB/T 14924.1—2001《实验动物 配合饲料通用质量标准》<sup>[6]</sup>。饲养条件:交替进行 12 h 光照、12 h 黑暗,温度 19~25℃,相对湿度 45%~65%;适应性饲养 1 周。

### 1.3 方法

**1.3.1 实验分组与染毒** 56 只大鼠随机分为对照组、低暴露组、中暴露组和高暴露组,每组 14 只,雌雄各半。低、中、高暴露组大鼠采用经口自由饮水方式染毒,分别给予 2、10 和 50 mg/L 的亚砷酸钠水溶液,对照组给予去离子水。各组大鼠普通饲料喂养,

持续 24 周,在每周结束时记录体重。

**1.3.2 尿砷含量测定** 实验结束后用代谢笼收集大鼠 24 h 尿液,采用原子荧光分光光度法测定各组大鼠尿砷含量。

**1.3.3 肝系数测定** 禁食 24 h,脊椎脱臼处死大鼠,取肝,4℃生理盐水冲洗,滤纸吸干水分后称重,计算肝系数,肝系数(%)=[肝重/体重]×100%。

**1.3.4 肝组织形态学观察** 取 1 mm<sup>3</sup> 肝组织块,2.5% 戊二醛和 1% 锇酸溶液双重固定,丙酮梯度脱水,环氧树脂 812 包埋,切片机切片(50 nm 厚度),醋酸铀和柠檬酸铅双重染色,烤干后在电镜下观察肝组织形态学变化。

**1.4 统计分析** 采用 SPSS 25.0 软件统计分析。定量资料服从正态分布,采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )描述,组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD 法;不服从正态分布则采用中位数和四分位数间距 [ $M(Q_R)$ ] 描述,组间比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验;采用广义估计方程分析大鼠体重变化。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 大鼠体重变化** 实验过程中无大鼠死亡。各组雄性大鼠体重随染毒时间呈上升趋势( $P<0.05$ ),组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),时间与组间存在交互作用( $P<0.05$ ),染毒 24 周后各组雄性大鼠体重变化差异明显。各组雌性大鼠体重随染毒时间呈上升趋势( $P<0.05$ ),组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),时间与组间存在交互作用( $P<0.05$ ),染毒 24 周后各组雌性大鼠体重变化差异明显。见表 1。

**2.2 大鼠肝重和肝系数** 染毒结束后,各组大鼠肝重和肝系数比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。进一步两两比较结果显示:低、高暴露组雄性大鼠肝重和肝系数均低于对照组;中暴露组雄性大鼠肝重和肝系数均高于低暴露组;高暴露组雄性大鼠肝重和肝系数均低于低暴露组(均  $P<0.05$ )。高暴露组雌性大

表 1 染毒前后各组大鼠体重比较 ( $\bar{x}\pm s$ , g,  $n=7$ )

Table 1 Comparison of body weights among rats in different groups before and after poisoning ( $\bar{x}\pm s$ , g,  $n=7$ )

| 组别 Group                          | 染毒前<br>Before | 4周<br>4 weeks | 8周<br>8 weeks | 12周<br>12 weeks  | 16周<br>16 weeks | 20周<br>20 weeks | 24周<br>24 weeks |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 雄性 Male                           |               |               |               |                  |                 |                 |                 |
| 对照组 Control                       | 179.57±16.03  | 348.30±20.93  | 435.80±26.18  | 492.87±27.50     | 524.60±31.37    | 540.25±34.85    | 556.97±34.93    |
| 低暴露组 Low-dose                     | 172.64±16.53  | 336.20±18.15  | 401.50±22.33  | 480.20±27.17     | 514.93±26.41    | 524.90±28.53    | 547.09±31.12    |
| 中暴露组 Medium-dose                  | 174.99±6.53   | 346.33±22.33  | 432.04±28.29  | 495.70±37.74     | 531.81±48.42    | 541.20±49.27    | 559.99±50.26    |
| 高暴露组 High-dose                    | 167.20±18.86  | 340.44±15.48  | 403.50±16.15  | 447.30±13.06     | 478.83±13.56    | 492.13±12.07    | 510.39±9.12     |
| Wald $\chi^2$ 时间 Time/P值          |               |               |               | 3 610.621/<0.001 |                 |                 |                 |
| Wald $\chi^2$ 组间 Group/P值         |               |               |               | 1.841/0.606      |                 |                 |                 |
| Wald $\chi^2$ 时间*组间 Time*Group/P值 |               |               |               | 15.874/0.001     |                 |                 |                 |
| 雌性 Female                         |               |               |               |                  |                 |                 |                 |
| 对照组 Control                       | 179.26±7.58   | 255.74±14.74  | 279.13±17.34  | 297.97±17.86     | 301.34±18.47    | 310.67±21.28    | 325.57±21.90    |
| 低暴露组 Low-dose                     | 165.01±14.55  | 259.16±21.01  | 288.74±19.34  | 300.77±27.44     | 313.07±27.90    | 309.90±21.78    | 335.71±29.39    |
| 中暴露组 Medium-dose                  | 173.54±10.21  | 249.72±14.57  | 276.21±17.89  | 289.57±18.20     | 301.70±21.33    | 313.76±23.31    | 325.51±24.04    |
| 高暴露组 High-dose                    | 176.00±11.50  | 246.16±12.28  | 274.14±13.17  | 288.86±20.39     | 298.03±18.44    | 305.61±18.99    | 316.37±22.48    |
| Wald $\chi^2$ 时间 Time/P值          |               |               |               | 2 186.217/<0.001 |                 |                 |                 |
| Wald $\chi^2$ 组间 Group/P值         |               |               |               | 6.552/0.088      |                 |                 |                 |
| Wald $\chi^2$ 时间*组间 Time*Group/P值 |               |               |               | 9.460/0.024      |                 |                 |                 |

鼠肝重和肝系数均高于对照组和低暴露组 ( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 各组大鼠肝重和肝系数比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=7$ )

Table 2 Comparison of liver weights and liver coefficients among rats in different groups ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=7$ )

| 组别 Group         | 肝重 Liver<br>weight/g     | 肝系数 Liver<br>coefficient/% |
|------------------|--------------------------|----------------------------|
| 雄性 Male          |                          |                            |
| 对照组 Control      | 14.51±0.66               | 2.61±0.08                  |
| 低暴露组 Low-dose    | 12.74±1.52 <sup>a</sup>  | 2.32±0.17 <sup>a</sup>     |
| 中暴露组 Medium-dose | 14.81±1.62 <sup>b</sup>  | 2.64±0.07 <sup>b</sup>     |
| 高暴露组 High-dose   | 10.17±1.15 <sup>ab</sup> | 1.99±0.21 <sup>ab</sup>    |
| F值               | 18.964                   | 29.968                     |
| P值               | <0.001                   | <0.001                     |
| 雌性 Female        |                          |                            |
| 对照组 Control      | 10.74±0.73               | 3.30±0.05                  |
| 低暴露组 Low-dose    | 10.63±0.93               | 3.17±0.22                  |
| 中暴露组 Medium-dose | 10.19±0.65               | 3.14±0.16                  |
| 高暴露组 High-dose   | 12.91±1.29 <sup>ab</sup> | 4.10±0.56 <sup>ab</sup>    |
| F值               | 11.919                   | 15.070                     |
| P值               | <0.001                   | <0.001                     |

注: a表示与对照组比较,  $P<0.05$ ; b表示与低暴露组比较,  $P<0.05$ 。Note: a,  $P<0.05$  compared with the control group; b,  $P<0.05$  compared with the low-dose group.

2.3 大鼠尿砷含量 染毒结束后, 对照组、低暴露组、中暴露组和高暴露组大鼠尿砷含量分别为 25.60 (30.27)、146.56 (101.06)、1 034.68 (600.06) 和 3 796.98 (19 966.89)  $\mu\text{g/L}$ , 差异有统计学意义 ( $\chi^2=50.211$ ,  $P<0.001$ ); 进一步两两比较结果显示, 中、高暴露组大鼠尿砷含量高于对照组 (均  $P<0.001$ )。

2.4 肝细胞组织形态学观察结果 对照组大鼠肝细胞结构正常; 低暴露组大鼠出现肝细胞水肿; 中暴露组大鼠可见肝细胞明显水肿; 高暴露组大鼠可见肝细胞水肿、灶性坏死, 毛细胆管增生和毛细胆管旁细胞质溶解。见图 1。

### 3 讨论

人体通过呼吸道、皮肤和消化道等途径摄入砷及其化合物, 进行砷中毒相关实验研究对于机体保护有着重要的公共卫生意义。既往研究证实砷中毒可导致肝组织病理变化, 但致病机制尚不明确, 缺乏有效防治措施<sup>[7-8]</sup>。体重是动物实验中反映机体毒效应的重要综合性指标: 高艳芳等<sup>[9]</sup>研究发现, 低浓度亚砷酸钠染毒小鼠体重增长明显; 李文波等<sup>[10]</sup>研究发现, 与对照组比较, 亚砷酸钠高暴露组大鼠体重明显降低; 时明阳等<sup>[11]</sup>研究发现, 随着砷浓度的增加, 中、高暴露组大鼠体重较对照组下降。本研究结果显示, 不同剂量亚砷酸钠染毒 24 周后, 低暴露组雌性大鼠

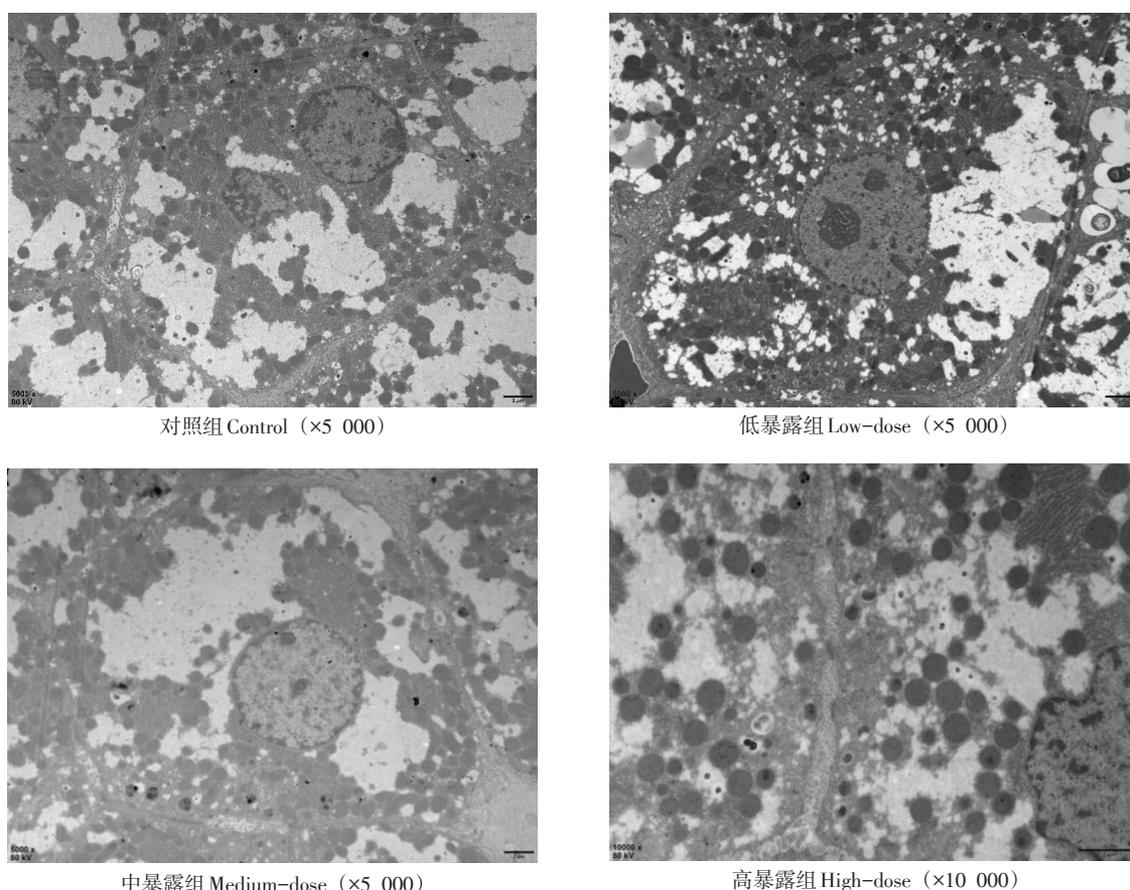


图1 各组大鼠肝细胞组织形态(醋酸铀和柠檬酸铅双重染色)

Figure 1 Histological morphology of liver cells among rats in different groups (double staining of uranium acetate and lead citrate)

体重略高于对照组, 而高暴露组大鼠体重低于对照组, 与上述研究结果一致, 可能原因为低浓度砷刺激机体代谢加快, 蛋白合成增多, 体重上升, 但随着染毒剂量增加, 机体正常生长发育受到影响, 体重下降。

脏器系数是评价外源化学物对机体影响的重要指标。黄佳等<sup>[12]</sup>研究发现, 亚砷酸钠染毒后, 大鼠肝重随染毒剂量的增加呈下降趋势。另有研究发现, 低、中暴露组大鼠肝系数高于对照组, 高暴露组大鼠肝系数低于对照组<sup>[13-16]</sup>。本研究结果显示, 中暴露组雄性大鼠肝系数高于对照组, 高暴露组雄性大鼠肝系数低于对照组和低暴露组, 与上述结论一致。分析可能原因为当低剂量砷作用于机体时, 肝脏出现代偿性增生, 随着染毒剂量的增高, 超出肝脏的代偿作用时, 出现肝损伤。高暴露组雌性大鼠肝系数高于对照组, 可能与雌雄大鼠个体差异有关, 有待进一步研究证实。

人体暴露于外源化学物后, 外源化学物在体内经过一系列代谢转化不能完全排出, 未排出部分在体内蓄积, 引起机体慢性中毒, 甚至引发肝癌、心血管疾

病和糖尿病等的发生<sup>[17]</sup>。砷中毒生物学标志物包括尿砷、血砷和发砷等。尿砷水平可反映砷排泄状况, 且不会在短时间内急速改变, 能够反映机体近期砷暴露水平<sup>[18]</sup>。本研究结果显示, 随着染毒剂量的增加, 大鼠尿砷含量升高, 与既往研究结论<sup>[19-20]</sup>一致, 提示长时间砷暴露可导致大鼠体内砷蓄积。

肝组织形态学观察有助于发现毒物对机体的早期损害。张露露等<sup>[21]</sup>研究发现, 亚砷酸钠低暴露组大鼠肝细胞轻微水肿, 伴有少量肝脂肪变性, 中、高暴露组大鼠肝组织中央静脉扩张明显, 肝细胞水肿明显, 可见小灶状炎性细胞浸润, 部分区域出血坏死。曾丹等<sup>[22]</sup>研究发现, 随着亚砷酸钠染毒剂量的升高, 大鼠肝增生纤维组织面积增加。万亭池等<sup>[23]</sup>研究发现, 中、高砷暴露组大鼠出现肝细胞轻度空泡变性, 局部可见淋巴细胞浸润和肝细胞坏死。本研究发现, 随着砷染毒剂量增加, 大鼠肝组织病理改变加重, 出现肝细胞水肿、灶性坏死和毛细胆管增生, 进而可导致肝纤维化, 与上述研究结果一致, 提示砷暴露会造成肝损伤。

本研究通过观察大鼠肝脏超微结构变化发现, 慢

性饮用水砷暴露可导致肝组织病理变化,且随着砷浓度的增加,尿砷含量升高,肝损伤加重。

#### 参考文献

- [1] 狄春红, 章云衡, 谭晓华, 等. 砷对巨噬细胞胆固醇流出及 ABCA1、ABCG1、SRBI 基因表达的影响 [J]. 预防医学, 2021, 33 (10): 977-982.  
DI C H, ZHANG Y H, TAN X H, et al. Arsenic on cholesterol efflux and the expression of ABCA1, ABCG1 and SRBI [J]. Prev Med, 2021, 33 (10): 977-982.
- [2] LOOMIS D, GUHA N, HALL A L, et al. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs [J]. Occup Environ Med, 2018, 75 (8): 593-603
- [3] 姚金印, 李忠哲, 高琳, 等. 地方性砷中毒所致皮肤损伤及其发病机制研究进展 [J]. 中华地方病学杂志, 2018, 37 (2): 160-164.  
YAO J Y, LI Z Z, GAO L, et al. Skin lesions caused by endemic arsenicosis and pathogenesis: a review [J]. Chin J Epidemiol, 2018, 37 (2): 160-164.
- [4] 曾磊, 汪永萍. 全球两亿人饮用水砷超标 [J]. 生态经济, 2018, 34 (11): 6-9.  
ZENG L, WANG Y P. Arsenic in drinking water of 200 million people worldwide [J]. Ecol Econ, 2018, 34 (11): 6-9.
- [5] 窦文静, 刘梦瑶, 许何丽, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对饮水砷暴露诱导小鼠肝脏毒性的拮抗作用 [J]. 环境与健康杂志, 2020, 37 (4): 298-301.  
DOU W J, LIU M Y, XU H L, et al. Antagonistic effects of tanshinone II A sodium sulfonate on liver toxicity induced by arsenic exposure through drinking water [J]. J Environ Health, 2020, 37 (4): 298-301.
- [6] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 实验动物 配合饲料通用质量标准: GB 14924.1—2001 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2002.  
General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China. Laboratory animals—General quality standard for formula feeds: GB 14924.1-2001 [S]. Beijing: Standards Press of China, 2002.
- [7] 高艳芳, 郭有, 欧阳璐, 等. 亚砷酸钠致人肝细胞凋亡及 NF- $\kappa$ B 信号通路影响的研究 [J]. 毒理学杂志, 2016, 30 (5): 346-348, 345.  
GAN Y F, GUO Y, OUYANG L, et al. Effects of sodium arsenite on human hepatocyte apoptosis and NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. J Toxicol, 2016, 30 (5): 345-348.
- [8] 张海洋, 管小菊, 毛广运, 等. 代谢组学在砷中毒研究的进展和趋势 [J]. 预防医学, 2016, 28 (6): 591-594.  
ZHANG H Y, GUAN X J, MAO G Y, et al. The progress and trend of metabolomics applied in arsenism research [J]. Prev Med, 2016, 28 (6): 591-594.
- [9] 高艳芳, 邹丽君, 郭鲜妮, 等. 低砷染毒对小鼠的一般作用研究 [J]. 毒理学杂志, 2017, 31 (5): 381-383.  
GAO Y F, ZHOU L J, GUO X N, et al. Study on the general effect of low arsenic exposure on mice [J]. J Toxicol, 2017, 31 (5): 381-383.
- [10] 李文波, 郎曼, 迪力娜尔·买买提, 等. 亚砷酸钠致成年 SD 大鼠皮肤损伤的研究 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50 (4): 55-58.
- [11] 时明阳, 胡倩, 毕顶念, 等. Dicer1、miR-155 表达在亚砷酸钠致大鼠肝损伤中的作用 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (6): 643-648.  
SHI M Y, HU Q, BI D N, et al. Roles of Dicer1 and miR-155 expression in sodium arsenite-induced liver damage in rats [J]. Environ Occup Med, 2021, 38 (6): 643-648.
- [12] 黄佳, 张玲, 林勤, 等. 亚砷酸钠染毒对 SD 大鼠肝脏的损伤作用及血清相关蛋白的表达 [J]. 中国地方病防治杂志, 2019, 34 (4): 377-379.  
HUANG J, ZHANG L, LIN Q, et al. Effects of sodium arsenite on liver injury and expression of serum-associated proteins in SD rats [J]. Chin J Control Endemic Dis, 2019, 34 (4): 377-379.
- [13] 高怡, 仇玉兰, 田凤洁, 等. 饮水砷暴露大鼠血砷、尿砷和组织砷含量测定分析 [J]. 山西医科大学学报, 2011, 42 (1): 33-36.  
GAO Y, QIU Y L, TIAN F J, et al. Determination and analysis of arsenic in blood, urine and tissues of rats exposed to arsenic in drinking water [J]. J Shanxi Med Univ, 2011, 42 (1): 33-36.
- [14] 徐梦伟, 任冬燕, 孙高峰, 等. 亚砷酸钠对 SD 大鼠脏器损伤的实验研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41 (2): 193-198.  
XU M W, REN D Y, SUN G F, et al. Experimental study on organs injury in SD rats induced by sodium arsenite [J]. J Xinjiang Med Univ, 2018, 41 (2): 193-198.
- [15] 李述刚, 徐上知, 牛强, 等. 三氧化二砷染毒小鼠肝脏中砷甲基化水平与肝脏氧化应激的关系 [J]. 环境卫生学杂志, 2015, 5 (2): 89-93, 98.  
LI S G, XU S Z, NIU Q, et al. Relationship between arsenic methylation and oxidative stress in mice liver induced by arsenic trioxide [J]. J Environ Hyg, 2015, 5 (2): 89-93, 98.
- [16] 高怡, 仇玉兰, 田凤洁, 等. 低浓度饮水砷暴露大鼠体内各脏器组织中砷的分布 [J]. 环境与健康杂志, 2011, 28 (2): 125-127.  
GAO Y, QIU Y L, TIAN F J, et al. Organs distribution of arsenic in rat exposed to low-level arsenic through drinking water [J]. J Environ Health, 2011, 28 (2): 125-127.
- [17] 李伟, 李冰. 环境砷暴露对机体损伤的研究进展 [J]. 环境与健康杂志, 2016, 33 (9): 836-841.  
LI W, LI B. Health effects of long-time arsenic exposure: a review of recent studies [J]. J Environ Health, 2016, 33 (9): 836-841.
- [18] 孔畅, 杨林生, 李海蓉, 等. 内蒙古某饮水型砷中毒病区人群体内砷蓄积与砷代谢的年内变化特征 [J]. 环境化学, 2018, 37 (11): 2335-2341.  
KONG C, YANG L S, LI H R, et al. Annual variations of arsenic accumulation and metabolism in the inhabitants of drinking-water type endemic arsenism area, Inner Mongolia [J]. Environ Chem, 2018, 37 (11): 2335-2341.
- [19] WANG J, HU W, YANG H, et al. Arsenic concentrations, diversity and co-occurrence patterns of bacterial and fungal communities in the feces of mice under sub-chronic arsenic exposure through food [J/OL]. Environ Int, 2020, 138 [2022-06-18].

- <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105600>.
- [20] 王晓飞, 沈运旺, 朱珏, 等. 长期砷暴露的大鼠尿液代谢组学研究 [J]. 分析化学, 2019, 47 (7): 1045-1053.  
WANG X F, SHEN Y W, ZHU J, et al. Metabolomics study of rat urine with long term arsenic exposure [J]. Chin J Anal Chem, 2019, 47 (7): 1045-1053.
- [21] 张露露, 吴顺华, 李静. 亚砷酸钠致大鼠肝纤维化的实验观察 [J]. 环境与健康杂志, 2015, 32 (11): 953-957, 1035.  
ZHANG L L, WU S H, LI J. Sodium arsenite caused rat liver fibrosis: an experimental study [J]. J Environ Health, 2015, 32 (11): 953-957, 1035.
- [22] 曾丹, 罗鹏, 丁错, 等. 亚砷酸钠致大鼠肝功能损伤和肝纤维化形成及其机制探讨 [J]. 环境与健康杂志, 2015, 32 (10): 859-862, 941.  
ZENG D, LUO P, DING K, et al. Liver function damage and mechanism of fibrosis induced by sodium arsenite in rats [J]. J Environ Health, 2015, 32 (10): 859-862, 941.
- [23] 万亭池, 程勇, 安仙蓉, 等. 亚慢性砷暴露对大鼠肝脏自噬作用影响 [J]. 中国公共卫生, 2021, 37 (4): 686-689.  
WAN T C, CHENG Y, AN X R, et al. Effects of subchronic arsenic exposure on liver autophagy in rats [J]. Chin J Public Health, 2021, 37 (4): 686-689.

收稿日期: 2022-03-07 修回日期: 2022-06-18 本文编辑: 吉兆洋

#### (上接第 886 页)

- [14] 刘仕俊, 刘庆敏, 丁华, 等. 影响杭州市社区老年高血压控制的因素 [J]. 中华高血压杂志, 2021, 29 (3): 251-256.  
LIU S J, LIU Q M, DING H, et al. The factors correlated with the blood pressure control among the elderly hypertension in Hangzhou [J]. Chin J Hypertens, 2021, 29 (3): 251-256.
- [15] TSAI C F, ANDERSON N, THOMAS B, et al. Comparing risk factor profiles between intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in Chinese and white populations: systematic review and Meta-analysis [J/OL]. PloS One, 2016, 11 (3) [2022-06-10]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151743>.
- [16] 胡世云, 俞蔚, 徐小玲, 等. 浙江省 35~75 岁常住居民血脂异常情况调查 [J]. 预防医学, 2020, 32 (5): 437-441.  
HU S Y, YU W, XU X L, et al. Prevalence of dyslipidemia among the residents aged 35-75 years in Zhejiang Province [J]. Prev Med, 2020, 32 (5): 437-441.
- [17] 马先富, 王建勋, 陈燕娟, 等. 杭州市成人吸烟及家庭或单位禁烟现状研究 [J]. 中国健康教育, 2021, 37 (5): 425-429.  
MA X F, WANG J X, CHEN Y J, et al. The study on the current situation of adult smoking and smoking ban in key places in Hangzhou [J]. Chin J Health Educ, 2021, 37 (5): 425-429.
- [18] 李玉华, 郑文蔚, 朱慧瑶, 等. 2009 至 2019 年上海市长宁区脑血管病死亡率及变化趋势分析 [J]. 世界临床药物, 2021, 42 (7): 577-581.  
LI Y H, ZHENG W W, ZHU H Y, et al. Analysis on mortality and trend of cerebrovascular diseases in Changning district of Shanghai from 2009 to 2019 [J]. World Clin Drugs, 2021, 42 (7): 577-581.
- [19] 杨晓琳, 许冠华, 胡征芬, 等. 脑卒中患者出院后康复随访研究进展 [J]. 预防医学, 2021, 33 (9): 902-905.  
YANG X L, XU G H, HU Z F, et al. Progress of follow-up research on rehabilitation of stroke patients after discharge [J]. Prev Med, 2021, 33 (9): 902-905.
- [20] 胡一河, 陆艳, 王临池, 等. 基于苏州市脑血管疾病十年死亡和八年发病信息的脑血管疾病防控对策分析 [J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17 (8): 446-454.  
HU Y H, LU Y, WANG L C, et al. Strategies analysis on prevention and control of cerebrovascular diseases based on the data of 10-year mortality and 8-year morbidity in Suzhou [J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2020, 17 (8): 446-454.

收稿日期: 2022-04-01 修回日期: 2022-06-10 本文编辑: 吉兆洋