

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20130301001

高健伟, 韦炳干, 薛源, 等. 地方性砷中毒地区环境砷暴露健康风险研究进展[J]. 生态毒理学报, 2013, 8(2): 138-147

Gao J W, Wei B G, Xue Y, et al. Review on health risks of environmental arsenic exposure in endemic arsenism areas [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2013, 8(2): 138-147 (in Chinese)

地方性砷中毒地区环境砷暴露健康风险研究进展

高健伟, 韦炳干, 薛源, 虞江萍, 杨林生*

中国科学院地理科学与资源研究所, 北京 100101

摘要: 自然因素引起的环境高砷暴露及其健康效应, 尤其是饮水型地方性砷中毒是砷污染健康风险评估的基础。总结地方性砷中毒在环境砷暴露的风险识别、暴露途径和暴露与健康效应关系研究中的作用基础上, 指出了地方性砷中毒研究中仅强调了饮水污染, 关注的暴露途径比较单一, 因此, 人体多途径联合砷暴露的健康风险评估过程存在较大的不确定性。我国是唯一存在饮水和燃煤 2 种自然环境高砷暴露的国家, 是研究 2 种类型砷暴露异同的天然场地, 然而目前环境高砷的暴露及其健康效应的研究均为独立研究, 对燃煤型地方性砷中毒在呼吸链砷暴露风险评估中的作用重视不够。因此, 通过开展两种环境砷暴露及其健康效应的综合比较研究, 建立呼吸链暴露评估和暴露-健康效应模型, 可以为人体多途径联合砷暴露的健康风险研究提供新的依据。

关键词: 砷暴露; 健康风险; 饮水型地方性砷中毒; 燃煤型地方性砷中毒

文章编号: 1673-5897(2013)2-138-10 中图分类号: X171.5; R994.6 文献标识码: A

Review on Health Risks of Environmental Arsenic Exposure in Endemic Arsenism Areas

Gao Jianwei, Wei Binggan, Xue Yuan, Yu Jiangping, Yang Linsheng*

Institute of Geographic Sciences and Natural Resources Research, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Received 1 March 2013 accepted 17 March 2013

Abstract: The epidemiological data from the area of high level of arsenic exposure and its health effects, caused by the natural factors especially drinking water with high level of arsenic, are the foundation of health risk assessment of arsenic exposure. In this paper, it was reviewed that the endemic arsenism contributed to the studies on the health risk identification, different exposure pathways (ingestion and inhalation) and dose-effect relationship between arsenic exposure and its adverse health effects. In these previous investigations, researchers have paid more attention to the arsenic in drinking water with little consideration of other exposure pathways, inducing a higher degree of uncertainty in the health risk assessment arsenic exposure. In the world, only China has two types of arsenism which are induced by drinking arsenic contaminated water and by burning coal with high levels of arsenic. Accordingly, China is a natural field for assessing the differences between these two main environmental arsenic exposure pathways. However, the studies on arsenic exposure

收稿日期: 2013-03-01 录用日期: 2013-03-17

基金项目: 国家自然科学基金重点项目“饮水和燃煤砷污染生态系统中砷从环境到人体转化的比较研究”(41230749)

作者简介: 高健伟(1981-), 女, 博士, 研究方向为地理环境与人类健康, E-mail: gaojw.06b@igsnr.ac.cn;

* 通讯作者(Corresponding author) E-mail: yangls@igsnr.ac.cn

from ingestion and inhalation were independently carried out. Moreover, the studies on arsenic exposure from burning coal with high levels of arsenic were scarcely studied. In view of this, it is suggested that a comprehensive study on arsenic exposure and its adverse health results both in the two types of endemic arsenism areas will be conducted in order to build the dose-effect relationship between multi-pathway arsenic exposure and health effects, which could provide a basis for the investigation on the human health risks of united ways of arsenic exposure.

Keywords: arsenic exposure; health risk; endemic arsenism of drinking water; endemic arsenism of coal combustion

污染物健康风险研究的核心是在识别污染物健康危害的基础上,定量评估不同污染物暴露总量及其生物有效性,建立污染物暴露与健康效应的剂量-效应关系,降低风险评估的不确定性,减少风险管理的成本^[1]。砷是国际癌症研究机构(IARC)最早确认的一类致癌物质^[2],同时可导致皮肤、心肌、呼吸、消化、神经、生殖、造血以及免疫等系统不同程度的损伤,因此,环境砷暴露的健康风险评估和风险管理研究,一直受到国际组织和世界多个国家的重视,成为全球污染物健康风险研究的典范^[3]。由于全球近亿人生活在饮水高砷环境中,因此,砷的饮食链暴露及其由此引起的地方性砷中毒的现场流行病学资料,一直是砷健康风险研究的基础^[4-5]。但是,砷存在于多种环境要素中,尤其是人类活动引起的砷污染往往是空气、水和食物系统的多重污染,并通过饮食和呼吸等多种途径进入人体^[6-7]。不同途径的砷暴露,由于其含量、形态和体内吸收转化途径的差异,产生的毒性和健康效应也会有较大的差异。然而,目前为止,饮食链以外的其他砷暴露途径,特别是空气暴露途径都缺乏足够的砷暴露现场,关于其他途径砷暴露的健康风险研究,往往被忽略或者参照饮食链的暴露结果,极大地增加了砷污染风险研究的不确定性^[8-11]。我国除存在典型的饮水型地方性砷中毒外,还存在燃煤型地方性砷中毒,燃煤导致的环境高砷暴露是我国特有的一种砷暴露类型,主要由室内燃煤高砷污染空气和烘烤食物所致,为研究环境砷的饮食和呼吸链共同暴露提供了天然的现场。流行病学调查也显示,燃煤型砷污染区暴露人群具有与饮水型砷中毒区类似的健康后果^[12-16],但目前为止,两种环境高砷的暴露及其健康效应的研究均独立开展,对燃煤型砷中毒在风险评估研究中的作用重视不够。因此,本文在回顾地方性砷中毒在环境砷的健康风险研究中的作用和存在问题的基础上,提出以我国存在的饮水型和燃煤型环境砷暴露为现场,

系统开展两种类型砷暴露途径、暴露剂量、砷在环境与食物链中的迁移转化和形态变化综合研究,建立环境砷的综合暴露与其健康效应的剂量-效应关系,以期呼吸途径的砷暴露和人体多途径联合砷暴露的综合风险研究提供依据。

1 地方性砷中毒概况

在印度、孟加拉、智利、阿根廷等20余个国家都存在高砷地下水及砷中毒的报道,至少有1亿人正面临癌症和其他与砷相关疾病的威胁^[17]。其中,台湾地区的高砷地下水报道始于20世纪60年代,除了地砷病和乌脚病外,多种癌症都呈高发趋势,美国国家环境保护局(USEPA)和其他国家和地区关于砷的健康风险评价的流行病学数据大多数都取自这一区域^[17]。恒河三角洲地区的孟加拉国及比邻的印度西孟加拉邦是世界上面积最大、影响人口最多的病区,饮水砷含量在 $0.05 \sim 0.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间,最高可达 $3.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[18],是目前全球砷污染健康研究关注的核心区域。

我国大陆地区的原生高砷地下水集中分布在北方干旱一半干旱地区,自东向西分布在松嫩平原、大同盆地、河套平原、银川平原、青海贵德盆地和新疆奎屯地区,总体上呈东西向条带状分布^[19],目前检测到的水砷含量最大值高达 $1.86 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,全国大约234.3万人受到高砷水影响,52.3万人口直接暴露于砷含量高于 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的高砷水,其中内蒙古病区面积分布最广,人口最多^[20]。为了降低饮水砷的健康效应,世界各国都趋于制定更加严格的饮水砷标准。世界卫生组织(WHO)、美国、欧盟等将饮水砷浓度的推荐值由0.05降至 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。我国也于2007年7月1日实施了新的水质标准,城镇生活饮用水中允许砷存在的上限也从0.05调整为 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,但对农村小型集中和分散式供水中的砷的标准却依然采用 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (GB5749-2006)^[21]。

燃煤型地方性砷中毒是我国特有的由生活燃用

高砷煤所致生物地球化学异常型地方病,主要发生在贵州西南部和陕西省南部地区。高砷煤暴露区居民长期使用无烟窗、无炉盖的地炉做饭和取暖,导致室内空气砷含量增加从而污染空气和室内烘烤的食物。据统计,我国有33.4万人口受到高砷煤影响,直接暴露于 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 以上高砷煤的人口4.8万^[20]。如陕南病区,石煤砷含量均值高达 $141.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,是世界煤砷平均含量($5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的28倍^[22],室内空气砷含量平均值和最高值分别达到4.67和 $63.83\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$,是大气砷正常含量的数倍和数十倍^[23]。此外,砷病区气候潮湿,食物需要室内烘干,燃煤产生的空气砷污染也对室内烘烤的粮食(玉米)和蔬菜(辣椒)造成影响,如贵州高砷煤烘烤的玉米和辣椒的砷含量分别高达82.3和 $512\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[24-25],远超过国家粮食和蔬菜的无机砷限量标准($0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $0.05\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[26],然而这些标准是否能够有效保护长期或者终身暴露于该浓度砷的人体健康仍然需要大量的砷毒理学研究数据来证明。

2 地方性砷中毒在环境砷污染健康危害识别研究中的指示作用

人类长期暴露在高砷环境中会引起严重的健康危害,尤其是地方性慢性砷中毒引起了国际社会的广泛关注^[27-28]。砷被国际癌症研究机构(IARC)确认为一类致癌物质^[2],人体长期暴露于高砷环境会引发癌变。在印度、孟加拉国等国家以及台湾、内蒙古等地区的地方性砷中毒的流行病学调查显示,长期接触砷与皮肤癌、肺癌的发生有明确的因果关系,而且与肝癌、膀胱癌和肾癌等多种内脏癌的发生密切相关^[18,29-31]。此外,砷是一种原浆毒素,对人体健康的危害是全身性的^[32],接触过量的砷可导致皮肤、心肺、呼吸、消化、神经、生殖、造血以及免疫等系统不同程度的损伤^[33]。近来研究发现,砷对有机体的损害作用从胎儿时期就已经开始,影响儿童的生长发育,成年后患砷相关疾病的风险也会显著提高^[30]。砷化合物也是一类环境雌激素物质,可影响内分泌系统、神经系统和生殖发育等并引发这些器官的肿瘤^[34]。在环境高砷暴露区,当切断砷源多年以后,砷中毒患者中仍有癌症发生,表明由砷引起的健康危害持续时间长,并具有长期潜伏性危害^[35]。

慢性砷中毒与大多数致癌污染物健康效应的显著区别是其具有明确的临床特征。流行病学调查显示,慢性砷中毒临床症状以着色、脱色和角化为特异特征的皮肤损伤,且这些皮肤损伤难以消失与痊愈,

并与远期癌变有关^[36]。目前砷导致皮肤损伤的机理尚不明确,有研究认为与砷诱导氧化应激有关^[37]。皮肤损伤是慢性砷中毒最突出的临床症状,其指示砷中毒已经发生并有可能发展成皮肤癌^[38],因此皮肤损伤被作为我国地方性砷中毒的主要诊断标准(WST 211-2001)。大量的流行病学调查和研究表明,无论饮水或煤烟污染区地方性砷中毒病人都具有以皮肤色素异常(脱失或着色)和手、脚掌过度角化为主要特点的皮肤病变,但两者在皮肤不同病变的严重程度和病变的组合特征等方面,表现出较大的差异。内蒙古饮水型砷病区的调查发现,砷中毒患者首先出现皮肤角化,然后才有皮肤脱色和着色^[39];而陕南燃煤型砷病区的研究显示,砷中毒患者只有皮肤脱色和着色的症状,较少出现皮肤角化现象^[40]。王连方等在病情程度相似的饮水型和燃煤污染型砷中毒病区发现,燃煤型污染区居民摄入砷的量远高于饮水型病区,但在皮肤色素差异方面轻于饮水型病区;饮水型病区常见的重度改变形成花斑状皮肤,病区群众称为“花肚皮”,在燃煤污染型病区却很罕见^[41]。但目前为止,有关环境砷暴露与健康效应的研究多集中在致癌和其他的健康影响,而对于具有特异性和指示性的临床皮肤损伤与砷暴露的关系研究相对较少,特别是针对不同暴露途径砷暴露导致的皮肤病变的差异研究十分缺乏。

3 地方性砷中毒病区环境砷暴露研究

水、空气和食物都是环境砷进入人体的主要传输介质。饮水摄入即经消化道进入人体的砷是饮水型砷中毒的主要暴露途径,该暴露途径是由于高砷地下水地区的居民直接饮用未经处理的高砷地下水引起的。已有的饮水型砷暴露研究对饮水砷的摄入量、饮水中砷的形态等做了大量的工作,但对病区多种介质中砷的共同暴露知之甚少^[42]。实际上,在饮水型砷污染区,通过食物摄入砷是饮水之外人体对砷的最重要的暴露途径。如孟加拉高砷水砷中毒地区的研究发现,高砷水灌溉和烹制大米,会引起米饭中砷含量增加,一个成年人每日平均食用1500g的米饭(鲜质量),等于间接饮用大约1L高砷水^[43-44]。此外,人类摄入正常砷含量的食物所增加砷的摄入量也不容忽视,Zavala和Duxbury^[45]研究表明,假设一个亚洲成年人平均每天食用200g大米,以世界谷物砷含量的平均值 $80\sim 200\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 且假定其中的无机砷占50%计算,通过大米的日砷摄入量达到 $8\sim 20\text{ }\mu\text{g}$,相当于每天饮用2L含砷 $10\text{ }\mu\text{g}$

L^{-1} 的水,而 $10 \mu g \cdot L^{-1}$ 是目前 WHO 推荐以及我国和很多发达国家现行的饮用水砷含量标准。大米是我国居民的主食,尤其南方地区成年人每天消费大米量达 400 ~ 500 g,其日摄入砷量也超过 $20 \mu g$ ^[46]。另外,国内外有关饮水型砷中毒病区砷的研究很少涉及空气中的砷,目前饮水型砷中毒病区砷的呼吸暴露研究是一片空白。

空气中的砷经呼吸道进入人体应当是燃煤型砷中毒的主要暴露途径。但是,目前全球对吸入性砷暴露研究较少。USEPA 呼吸砷暴露的致癌性风险评价是以职业砷暴露的流行病学数据为基础的。但职业砷暴露不同于一般人群的环境砷暴露。首先,职业暴露人群为成年人,性别单一,多为男性,身体的健康情况经过挑选,而一般人群涵盖各年龄和性别,身体健康状况复杂;其次,职业暴露的暴露时间和环境砷浓度相对固定;而一般人群行为活动复杂,砷暴露更具随机性。因此,职业暴露的数据应用于一般人群可能给风险评估带来较大偏差。实际上,燃煤型砷中毒病区煤砷、空气砷含量波动大,人的行为活动模式复杂,人在室内、室外等不同环境的停留时间不确定,通过回忆提供信息等导致的误差,会使空气中砷的暴露的定量评估存在很大的不确定性。因此,空气砷的有效性、空气砷暴露及其与健康效应的研究方面进展不大,导致砷的呼吸暴露风险评估很不完善,国内外也缺乏统一的空气砷含量的控制标准。因此,加强空气砷暴露及其与人体健康关系的研究,对于降低砷的毒性危害和健康风险评估的不确定性、制定空气砷标准具有重要意义。

在以呼吸道为主要砷暴露途径的燃煤型砷中毒病区,食物也是不容忽视的砷暴露源。贵州病区暴露人群的总砷摄入量的分析表明,室内烘烤的玉米和辣椒的摄入砷量占总暴露量的 28% 和 16%,是人体砷暴露的重要来源^[47]。笔者对陕南砷病区 4 个高砷煤暴露村的人群砷全暴露量的评估发现,冬季采暖期的日摄入砷量,呼吸途径占 15.9% ~ 63.2%,食物途径占 34.1% ~ 77.3%,其中 2 个村子通过食物摄入的砷量超过了呼吸;非采暖季食物摄入砷量占总暴露量的比重更大,4 个村子都在 87% 以上^[40]。除烘干的食物外,其他食物和饮水中砷,对总暴露也有不可忽视的贡献,但目前相关研究极其罕见。

4 地方性砷中毒病区砷暴露与健康效应的关系研究

砷进入人体后并非完全被吸收,被人体吸收的那部分砷才对人体产生毒害作用,称为有效暴露剂量。

砷的有效暴露和毒性作用与其暴露途径密切相关。饮水和燃煤砷污染地区处在完全不同的地理环境中,暴露途径是两者最显著的差异。消化道和呼吸道对砷的吸收率可能差异很大。饮水型病区砷为溶解状态,而燃煤污染的空气砷则为固态微粒,不溶或难溶,不容易被呼吸道吸收,且较大的颗粒多在上呼吸道被阻留而难以到达肺泡,进入肺泡的气溶胶态砷也只能被部分吸收,其余随呼吸运动变成废气排出。因此,砷在呼吸道的吸收可能不如消化道。有学者认为,消化道吸收 60% ~ 90% 的砷,而呼吸道只能吸收 25%^[48]。此外,经消化道进入人体的砷,一部分直接经粪便排泄可能减少了砷的有效暴露。

不同暴露途径下砷作用于人体的器官不同,砷的毒性也可能有所差异。USEPA 在对砷暴露进行健康风险评价时,对于无机砷的致癌风险和非癌健康风险,都将摄入和吸入 2 种途径的暴露风险分开评价。2004 年, IARC 确认无机砷是第 1 种既可以通过消化道摄入也可以通过呼吸道吸入途径引发人类肺癌的致癌物^[49]。穿过消化系统粘膜和经过呼吸系统进入人体是 2 种截然不同的砷毒性作用途径。然而, Smith 等^[31]通过对美国塔科马冶炼工人(呼吸途径砷暴露)的群组的肺癌死亡率研究和智利饮水砷暴露人群肺癌的病例-对照的对比研究发现,2 种砷暴露途径下,尿砷浓度和肺癌风险之间的剂量-反应关系和致癌斜率相似,提出砷致肺癌风险可能只与人体接触砷的剂量有关,而与无机砷进入人体的途径无关。因此,砷进入人体的暴露途径是否是砷毒性作用后果的决定因素尚无定论。目前砷暴露评价和风险评价只针对一种途径的砷暴露,很少有研究将 2 种暴露途径的砷中毒同时研究。

砷元素在生态环境中的毒性效应不仅与砷的总量有关,还受其赋存的形态的影响^[50-51]。自然界存在 20 多种形态的砷化合物,其毒性具有显著差异。一般认为三价砷的毒性比五价砷强,无机砷的毒性比有机砷强。以砷化合物的半致死量 LD_{50} ($mg \cdot kg^{-1}$) 计,其毒性由大到小依次为: As^{3+} (亚砷酸, arsenite) (14) > As^{5+} (砷酸, arsenate) (20) > MMA⁵⁺ (一甲基胂酸, monomethylarsonic acid) (200 ~ 1 800) > DMA⁵⁺ (二甲基胂酸, dimethylarsinic acid) (200 ~ 2 600) > AsC (砷胆碱, arsenocholine) (> 6 500) > AsB (砷甜菜碱, arsenobetaine) (> 10 000)。饮水型砷中毒病区,地下水中的砷形态通常以无机砷 (As^{3+} 和 As^{5+}) 为主, As^{3+} 是地下水中主要的水溶态砷。

在密西根汉福德地区的14个水井中有11个 As^{3+} 含量占总砷含量的比例达到 $(86 \pm 6)\%$ ^[52]。在台湾乌脚病区 $\text{As}^{3+}/\text{As}^{5+}$ 比值达到3.2^[53]。饮水中砷的形态组成可能与砷中毒的流行和癌症的高发有关。有研究发现,内蒙古砷病区饮水中 $\text{As}^{3+}/\text{As}^{5+}$ 的比值和砷中毒呈显著的剂量-反应关系,轻、重和特重病村分别为0.11、0.55和1.0,且特重病村癌症高发^[54]。

砷在煤中属于挥发性较强的元素,无论是有机砷还是无机砷经燃烧后几乎都生成剧毒的三氧化二砷,并富集在细颗粒中。陕南燃煤型砷中毒病区室内外空气砷的分级分布研究发现,砷主要富集在粒径小于 $2.1\text{ }\mu\text{m}$ 的颗粒物中,病区室外空气中粒径小于 $0.43\text{ }\mu\text{m}$ 的颗粒物砷含量是北京地区(大屯)的3~5倍^[55]。砷在不同粒径颗粒物中的含量随着粒径的减小表现出上升趋势^[56-57]。粒径小于 $2.5\text{ }\mu\text{m}$ 的颗粒物可以直接进入人体肺部并沉积,因此对人体健康的危害更显著。除了颗粒物的粒径,空气中砷对人体的健康危害还可能跟砷的化学形态有关。由于分离和提取技术的限制,人们对空气中的砷形态知之甚少^[57]。研究发现,空气中的砷以无机形态为主^[58-60],也有学者在大气颗粒物中检测到了少量有机砷MMA和DMA^[61]。

食物是环境砷进入人体的重要途径,引起国内外学者的广泛关注^[43, 46, 51, 62]。海藻是目前砷含量最高的水产品之一,其砷主要以砷糖、AsB和AsC等形式存在,一般认为是无毒的。相比蔬菜以及玉米等谷物,大米具有更强的富砷能力,含砷大米导致的健康风险是近年来的研究热点。特别是在亚洲地区,大米是居民的主食。Zhu等^[46]指出,大米中的无机砷占总砷的比例波动较大(10%~90%),平均50%。尽管X射线吸收光谱已经证实了无机 As^{3+} (iAs^{3+})是大米中砷的主要形态^[63],但目前关于大米形态砷的报道依然较少,主要是因为缺少可靠的形态砷提取方法。Huang等^[64]分析了来自中欧和东亚地区的121个市售大米的形态砷,发现平均90%的无机砷是 As^{3+} 。因此,对于砷的健康风险来讲大米等食物途径摄入的砷量不容忽视。但无论饮水还是燃煤型砷中毒病区,关于食物中砷的形态研究都非常有限。此外,目前有的砷暴露量评估一直基于食物原材料中的砷浓度,但是原材料在储存、清洗、去皮、烹饪过程都可能引发总砷浓度以及砷的形态改变,影响砷暴露的健康风险。研究表明,用未受污染的水煮蔬菜,可以降低蔬菜中60%左右的砷^[65]。另一项来自智利的研究表明,用高

砷水烹饪蔬菜(特别是大蒜和玉米)导致总砷浓度显著增加^[43, 61, 66]。这可能是大米螯合了水中的砷。食物烹饪过程温度升高,也可能导致砷的形态发生改变。Van Elteren等^[67]研究发现 160°C 加热24 h以后,水溶液中的砷甜菜碱(AsB)转化为三甲基砷氧化物(tri-methylarsineoxide, TMAO)(占总AsB的11%)和四甲基砷(tetramethylarsonium ion, TETRA)(占总AsB的68%),DMA⁵⁺转化为MMA⁵⁺(占总DMA⁵⁺的5%)、 As^{3+} (占总DMA⁵⁺的3%)和挥发性物质,MMA⁵⁺转化成 As^{5+} (占总MMA⁵⁺的9%)和 As^{3+} (占总MMA⁵⁺的39%)。

由此可见,尽管国内外学者对环境介质中不同形态砷的分布和迁移转化做了大量研究,但在进行暴露评估和健康风险评价时,很少考虑到暴露途径和砷的形态对评价砷的生物有效性和毒性的差异。分析所有暴露传输介质中砷的含量和形态,可以加深人们对砷的毒性、生物有效性的理解,对于研究砷从环境到人体中的转化和对人类健康的影响有重要意义。

5 地方性砷中毒病区人体中砷的负荷量及其与环境砷暴露的关系研究

砷进入人体后,通过血液循环扩散到全身各器官。人体内砷的负荷是指砷暴露后人体各种组织、体液或排泄物中存在的砷,包括血液、尿、头发、指甲及唾液等。人体内的砷负荷直接反映人体实际的砷暴露剂量,不需考虑环境砷的可利用性和人体对砷的吸收能力。人体砷负荷研究有助于解释砷在人体内的代谢、转化机制;灵敏地指示砷暴露或者砷中毒的发生,为评价砷暴露的剂量-反应关系提供可检测的指标。

砷在血液中的半衰期非常短,大部分砷在数小时内可从血液中消除^[68],因此血砷反映的是近期的而非长期的砷暴露。但是血液的基质复杂,含有大量生物细胞和蛋白,增加了血液中的砷尤其是砷形态的分析难度。头发和指甲含有大量角质蛋白,其中的巯基(-SH)容易与砷结合,因此是最常用的人体砷负荷指标。实验表明,砷胆碱不会在头发中累积,因此发砷不受海鲜等食品中有机砷的干扰^[68]。砷从血液中进入头发和指甲,达到平衡后其砷含量不再受血砷浓度的影响,因此,发砷和指甲砷能够稳定地指示过去的砷暴露程度。但是,人体出现砷中毒的发砷含量阈值一直不明确。孟加拉国、尼泊尔以发砷 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 作为砷中毒危险水平^[69]。内蒙古

八音毛道农场的研究表明,在不同剂量、摄入砷总量和暴露时间下,发砷蓄积达到约 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时出现临床皮肤改变^[39],而陕南燃煤砷污染区无临床症状的砷暴露人群发砷含量均值却高达 $7.83 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[40]。对比内蒙古巴音毛道农场和陕南病区的研究结果,发现陕南病情轻于内蒙古,但发砷含量显著高于内蒙古,高体内砷负荷与低砷中毒相矛盾^[40]。燃煤型病区人群在空气砷暴露过程中,砷可能渗透进入头发导致高发砷含量,因此,燃煤区发砷是否真实反映人体的有效砷暴露以及内外源砷的比例有待进一步研究。

进入人体的砷,少部分蓄积在毛发、指甲以及内脏器官中,大部分的砷以代谢产物的方式迅速随尿排出体外^[70]。每天连续摄入等剂量的砷($0.125 \sim 1.00 \text{ mg}$) 5 d内尿液中砷的浓度将达到平衡,每天砷通过尿液的排出量约占摄入剂量的60%^[71]。当人体暴露于高砷环境,尿中的总砷浓度会显著提高,并与环境的砷污染程度相关。研究显示,尿总砷与饮水砷浓度呈显著正相关^[72-73],室内燃煤同样导致尿总砷显著提高^[74-75]。

无机砷进入人体主要在肝脏内发生甲基化代谢反应,在氧化还原酶和甲基化转移酶的参与下,砷在人体内产生一系列代谢产物和中间产物,其生物转化过程大体为: $\text{iAs}^{5+} \rightarrow \text{iAs}^{3+} \rightarrow \text{MMA}^{5+} \rightarrow \text{MMA}^{3+}$ (一甲基亚砷酸, monomethylarsonous acid) $\rightarrow \text{DMA}^{5+} \rightarrow \text{DMA}^{3+}$ (二甲基亚砷酸, dimethylarsonous acid)。砷的甲基化过程,是人体的解毒过程,但在砷暴露人群的尿中检测到了三价的甲基化砷(MMA^{3+} 和 DMA^{3+})^[76-77],其毒性比无机砷更强^[78-79]。有研究报道 MMA^{3+} 很可能是无机砷在体内代谢的产物中能够引发基因改变的砷化合物^[80]。各种砷形态占总砷的比例以及一甲基化率($\text{PMI} = \text{MMA}/(\text{iAs}^{3+} + \text{iAs}^{5+})$)、二甲基化率($\text{SMI} = \text{DMA}/\text{MMA}$),是人体中各种甲基化酶活性的指标^[81],也是常用的砷甲基化代谢能力的指标。饮水和燃煤砷污染区砷暴露人群的甲基化代谢研究都发现,砷的甲基化代谢能力与性别、年龄有关,甲基化的砷代谢能力增强能够降低个体患皮肤损伤的风险^[82]。

砷在人体内的代谢过程及其毒性作用,还与人体接触砷的持续时间和强度有关。饮水型病区,属持续暴露,砷暴露的强度也相对稳定;而燃煤型病区,烤火期时长为3~4个月,与非烤火期的砷暴露量显著差异,属间断性暴露,暴露强度与燃煤类型、

燃烧方式和人的活动等密切相关。人群持续砷暴露与暴露3个月后有9个月时间去代谢,两者所产生的健康后果应该差异显著。但是,目前针对砷暴露人群的研究多为横断面调查,难以反映出人体砷暴露、代谢以及疾病演变的过程。因此,迫切需要对人体内砷的代谢过程进行长期跟踪研究。

6 结论和展望

由以上的分析可以看出,全球大面积存在地下水砷含量异常导致的地方性砷中毒,可以为开展环境砷暴露的健康风险研究提供大量的基础数据,但由于引起地方性砷中毒的环境因素单一,由此开展的环境砷暴露与健康效应关系的研究也多集中于单一饮水砷暴露与健康的关系。而实际上,人体砷暴露往往是多途径的累积暴露,尤其是由人类活动(矿业开采和冶炼、工业活动等)导致的砷污染通常都是多要素的,因此,基于单一暴露途径的地方性砷中毒的数据开展人体多途径联合砷暴露的健康风险研究时,其结果必然存在较大的不确定性。

我国特有的燃煤型地方性砷中毒为开展环境砷暴露另一主要途径——呼吸暴露的健康风险提供了现场。目前为止,尽管有关燃煤型地方性砷中毒的流行规律、煤中砷的含量和形态、煤燃烧过程中砷的释放和燃煤型砷中毒的控制方面都取得一定的成绩,但与饮水型砷中毒相比,对燃煤型砷中毒,尤其是对燃煤型砷中毒在呼吸链砷暴露健康风险研究的基础作用,重视不够。主要表现在:(1)有关燃煤型砷中毒的砷污染与健康效应研究自成体系,未与饮水型砷中毒的水砷暴露的健康效应进行对比;(2)关于燃煤型砷中毒地区砷的暴露估算十分困难,一方面,影响呼吸暴露的因素更加复杂,除受煤砷的含量、形态因素影响外,更与暴露人群的居住条件、个人生活行为方式等因素有关;另一方面,燃煤型砷中毒地区砷的暴露途径更加多样化,除呼吸暴露外,室内烘烤污染食物、燃烧后的煤渣中砷通过淋溶作用污染的土壤及水体,都可通过粮食、蔬菜或饮用水进入人体;(3)目前关于砷暴露与地方性砷中毒关系的研究往往基于一次或多次横断面的调查,对于饮水型砷中毒来说,由于水砷含量、形态和暴露途径等相对稳定,具有较好的代表性,但对于燃煤型砷中毒来说,砷暴露受煤源、使用强度、居住条件、季节、甚至天气状况的影响。因此,未来的研究重点,应当从区域着手,以典型饮水型砷中毒和燃煤型砷中毒病区为对象,以病区病人的临床皮肤病变和人体砷负荷

为健康效应终端,对比研究燃煤型和饮水型砷中毒区地理生态系统中各要素中砷的来源、砷在环境中迁移转化和含量、形态变化与健康效应的关系,推算呼吸链砷暴露的评估,建立各要素砷联合暴露的累积暴露评估方法,为进一步开展人体多途径联合砷暴露的健康风险研究提供基础。

通讯作者简介:杨林生(1966—),男,博士,研究员,主要研究方向为地理环境与人类健康,尤其关注环境生命元素与健康的研究,发表相关研究论文150余篇。

参考文献:

- [1] US Environmental Protection Agency. Risk Assessment Guidance for Superfund, Vol. I: Human Health Evaluation Manual. EPA/540/1 - 89/002. [R]. Washington DC: Office of Solid Waste and Emergency Response, USEPA, 1989
- [2] International Agency for Research on Cancer (IARC). Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human [R]. Geneva: World Health Organization, 1987
- [3] Kapaj S, Peterson H, Liber K, et al. Human health effects from chronic arsenic poisoning—A review [J]. Journal of Environmental Health Science and Health Part A - Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering, 2006, 41(10): 2399 - 2428
- [4] Navas-Acien A. The importance of arsenic from diet sources to studies of arsenic exposure to low-to-moderate levels [J]. Epidemiology, 2009, 20(s): S248 - S249
- [5] Tan M, Schmidt R H, Beier J I, et al. Chronic subhepatotoxic exposure to arsenic enhances hepatic injury caused by high fat diet in mice [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2011, 257(3): 356 - 364
- [6] Calder C A, Craignile P F, Cressie N, et al. Hierarchical model building, fitting, and checking: A behind-the-scenes look at a Bayesian analysis of arsenic exposure pathways [J]. Bayesian Analysis, 2009, 4(1): 1 - 35
- [7] Figueira R, Sérgio C, Lopes J, et al. Detection of exposition risk to arsenic in Portugal assessed by air deposition in biomonitors and water contamination [J]. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2007, 210(3 - 4): 393 - 397
- [8] Buchhamer E E, Blanes P S, Osicka R M, et al. Environmental risk assessment of arsenic and fluoride in the Chaco Province, Argentina: Research advance [J]. Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A - Current Issues, 2012, 75(22 - 23): 1437 - 1450
- [9] Ono F B, Guilherme L R G, Penido E S, et al. Arsenic bioaccessibility in a gold mining area: A health risk assessment for children [J]. Environmental Geochemistry and Health, 2012, 34(4): 457 - 465
- [10] McClintock T R, Chen Y, Bundschuh J, et al. Arsenic exposure in Latin America: Biomarkers, risk assessments and related health effects [J]. Science of the Total Environment, 2012, 429: 76 - 91
- [11] Rapant S, Krčmová K. Health risk assessment maps for arsenic groundwater content: Application of national geochemical databases [J]. Environmental Geochemistry and Health, 2007, 29(2): 131 - 141
- [12] 李达圣, 安冬, 曾正, 等. 贵州燃煤型砷中毒患者患恶性肿瘤死亡观察[J]. 中国地方病学杂志, 2004, 23(1): 42 - 45
Li D S, An D, Zeng Z, et al. Mortality of malignant tumor patient with endemic arsenism caused by coal-burning pollution in Guizhou [J]. China Journal of Endemiology, 2004, 23(1): 42 - 45 (in Chinese)
- [13] 李达圣, 安冬, 梁音, 等. 贵州省燃煤型砷中毒病区先天畸形调查[J]. 中国地方病学杂志, 2005, 24(2): 176 - 178
Li D S, An D, Liang Y. Investigation of congenital deformity in endemic arsenism regions in Guizhou Province [J]. China Journal of Endemiology, 2005, 24(2): 176 - 178 (in Chinese)
- [14] 丁振华, 郑宝山, 庄敏, 等. 贵州中北部燃煤型砷中毒地区煤中砷的赋存状态研究[J]. 矿物学报, 2009, 29(1): 70 - 74
Ding Z H, Zheng B S, Zhuang M, et al. Modes of occurrence of arsenic in high - As coals from northwestern Guizhou Province, China [J]. Acta Mineralogica Sinica, 2009, 29(1): 70 - 74 (in Chinese)
- [15] 洪峰, 张爱华, 金泰庚. 燃煤砷污染地区砷中毒患者的肾功能损害[J]. 环境与职业医学, 2007, 24(6): 580 - 583
Hong F, Zhang A H, Jin T G. A study on renal dysfunction of arsenic poisoning victims caused by air pollution from coal burning [J]. Journal of Environmental & Occupational Medicine, 2007, 24(6): 580 - 583 (in Chinese)
- [16] 白广禄, 刘晓莉, 范中学, 等. 陕西省燃煤污染型砷中毒流行病学调查[J]. 中国地方病学杂志, 2006, 25(1): 57 - 60
Bai G L, Liu X L, Fan Z X, et al. Epidemiologic survey on coal-burning endemic arsenism in Shaanxi Province [J]. China Journal of Endemiology, 2006, 25(1): 57 - 60 (in Chinese)
- [17] Tseng W P, Chu H M, How S W, et al. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan [J]. Journal of the National Cancer Institute, 1968, 40(3): 453 - 463

- [18] Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, et al. Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh [J]. *Hypertension*, 1999, 33(1): 74 – 78
- [19] 张福存, 文冬光, 郭建强, 等. 中国主要地方病区地质环境研究进展与展望[J]. *中国地质*, 2010, 37(3): 551 – 562
Zhang F C, Wen D G, Guo J Q, et al. Research progress and prospect of geological environment in main endemic disease area [J]. *Geology in China*, 2010, 37(3): 551 – 562 (in Chinese)
- [20] 金银龙, 梁超轲, 何公理, 等. 中国地方性砷中毒分布调查(总报告)[J]. *卫生研究*, 2003, 32(6): 519 – 540
Jin Y L, Liang C K, He G L, et al. Study on distribution of endemic arsenism in China [J]. *Journal of Hygiene Research*, 2003, 32(6): 519 – 540 (in Chinese)
- [21] 中华人民共和国卫生部. GB 5749—2006 生活饮用水卫生标准[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2006
- [22] 王德永. 煤中砷含量分布特征和分级研究[J]. *煤质技术*, 2000(6): 27
- [23] 范中学. 陕南农村居室空气氟砷污染现状[J]. *中国地方病防治杂志*, 2006, 21(2): 106 – 107
Fan Z X. The situation of fluorine and arsenic pollution in resident air and strategy of control in village of South of Shaanxi Province [J]. *Chinese Journal of Control of Endemic Diseases*, 2006, 21(2): 106 – 107 (in Chinese)
- [24] 周运书, 周代兴. 一起燃煤所致人群慢性砷中毒的调查[J]. *中国公共卫生*, 1994, 10(1): 41
- [25] 周代兴, 刘定南. 高砷煤污染引起慢性砷中毒的调查[J]. *中华预防医学杂志*, 1993, 27(3): 147 – 150
- [26] 中华人民共和国卫生部. GB 2762—2005 食品中污染物限量[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2005
- [27] Hamilton E I. Arsenic exposure and health effects - book review [J]. *Science of the Total Environment*, 2001, 280: 257 – 258
- [28] 张爱华, 黄晓欣, 蒋宪瑶, 等. 贵州省燃煤型砷中毒研究进展[J]. *中国公共卫生*, 2000, 16(8): 735 – 736
- [29] Silvera S A N, Rohan T E. Trace elements and cancer risk: A review of the epidemiologic evidence [J]. *Cancer Causes and Control*, 2007, 18(1): 7 – 27
- [30] Smith A H, Steinmaus C M. Health effect of arsenic and chromium in drinking water: Recent human findings [J]. *Annual Review of Public Health*, 2009, 30: 107 – 122
- [31] Smith A H, Ercumen A, Yuan Y, et al. Increased lung cancer risks are similar whether arsenic is ingested or inhaled [J]. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2009, 19(4): 343 – 348
- [32] Piamphongsant T. Chronic environmental arsenic poisoning [J]. *International Journal of Dermatology*, 1999, 38(6): 401 – 410
- [33] Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, et al. Arsenic: Toxicity, oxidative stress and human disease [J]. *Journal of Applied Toxicology*, 2011, 31(2): 95 – 107
- [34] Stoica A, Pentecost E, Martin M B. Effects of arsenite on estrogen receptor - α expression and activity in MCF - 7 breast cancer cells [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(10): 3595 – 3602
- [35] 王国荃, 郑玉建, 姚华, 等. 新疆奎屯地区地方性砷中毒致癌致突变远期作用的干预研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2004, 27(1): 12 – 14
Wang G Q, Zheng Y J, Yao H, et al. Study of intervention experiment and its long - term effects in endemic arsenism in Xinjiang [J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2004, 27(1): 12 – 14 (in Chinese)
- [36] 侯少范, 杨林生, 李德珠, 等. 硒维康治疗地方性砷中毒临床效果观察[J]. *中国地方病学杂志*, 1999, 18(5): 369 – 372
Hou S F, Yang L S, Li D Z, et al. Observation of clinical effect of treatment of endemic arsenism with Xiwei - kang [J]. *China Journal of Endemiology*, 1999, 18(5): 369 – 372 (in Chinese)
- [37] 曹文发, 刘军, 胡运森. 燃煤污染型砷中毒皮肤病变调查[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2006, 20(3): 173 – 174
Cao W F, Liu J, Hu Y S. Investigation of changes of the skin caused by arsenic poisoning of carbon monoxide pollution [J]. *Chinese Journal of Dermal Venereol*, 2006, 20(3): 173 – 174 (in Chinese)
- [38] Yu H S, Liao W T, Chai C Y. Arsenic carcinogenesis in the skin [J]. *Journal of Biomedical Science*, 2006, 13(5): 657 – 666
- [39] 杨林生, 武克恭. 地方性砷中毒患者皮肤改变与发砷关系研究[J]. *中国地方病学杂志*, 2000, 19(1): 62 – 64
Yang L S, Wu K G. Study on the relation between arsenism patients' skin changes and their hair As content [J]. *China Journal of Endemiology*, 2000, 19(1): 62 – 64 (in Chinese)
- [40] 高健伟, 杨林生, 虞江萍. 陕南燃煤型砷中毒典型村民的发砷含量特征[J]. *职业与健康*, 2011, 27(17): 1972 – 1974
Gao J W, Yang L S, Yu J P. Characteristics of hair arsenic contents among residents in typical village with arsenism caused by burning coal in Southern Shaanxi [J]. *Occupation and Health*, 2011, 27(17): 1972 – 1974 (in Chinese)
- [41] 王连方, 王生玲, 朱绍濂, 等. 两型地方性砷中毒某些临床表现比较[J]. *地方病通报*, 1996, 11(2): 91 – 95
Wang L F, Wang S L, Zhu S L, et al. Comparison of some clinical manifestations between two types of endemic arsenism [J]. *Endemic Diseases Bulletin*, 1996,

- 11(2): 91 – 95 (in Chinese)
- [42] Pellizzari E D, Clayton C A. Assessing the measurement precision of various arsenic forms and arsenic exposure in national human exposure assessment survey (NHEXAS) [J]. *Environment Health Perspectives*, 2006, 114(2): 220 – 227
- [43] Bae M, Watanabe C, Inaoka T, et al. Arsenic in cooked rice in Bangladesh [J]. *Lancet*, 2002, 360(9348): 1839 – 1840
- [44] Watanabe C, Kawata A, Sudo N, et al. Water intake in an Asian population living in arsenic contaminated area [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2004, 198(3): 272 – 282
- [45] Zavala Y J, Duxbury J M. Arsenic in rice: I. Estimating normal levels of total arsenic in rice grain [J]. *Environmental Science & Technology*, 2008, 42(10): 3856 – 3860
- [46] Zhu Y G, Williams P N, Meharg A A. Exposure to inorganic arsenic from rice: A global health issue? [J]. *Environmental Pollution*, 2008, 154(2): 169 – 171
- [47] 周代兴, 周运书, 周陈, 等. 燃煤型砷中毒病区居民总摄砷量与病情的相关研究[J]. *中国地方病学杂志*, 1994, 13(4): 215 – 218
- Zhou D X, Zhou Y S, Zhou C, et al. Correlation of total arsenic intake and incidence of its poisoning in coal type endemic [J]. *China Journal of Endemiology*, 1994, 13(4): 215 – 218 (in Chinese).
- [48] Pal A, Nayak B, Das B, et al. Additional danger of arsenic exposure through inhalation from burning of cow dung cakes laced with arsenic as a fuel in arsenic affected villages in Ganga Meghna Brahmaputra plain [J]. *Journal of Environmental Monitoring*, 2007, 9(10): 1067 – 1070
- [49] International Agency for Research on Cancer (IARC). Some Metals and Metallic Compounds Vol. 84. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans [R]. Lyon: IARC, 2004
- [50] Pongratz R. Arsenic speciation in environmental samples of contaminated soil [J]. *Science of the Total Environment*, 1998, 224(1 - 3): 133 – 141
- [51] Devesa V, Velez D, Montoro R. Effect of thermal treatments on arsenic species contents in food [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46(1): 1 – 8
- [52] Hering J G, Chiu V Q. Arsenic occurrence and speciation in municipal ground water based supply system [J]. *Journal of Environmental Engineering*, 2000, 126(5): 471 – 474
- [53] Chen S L, Dzen SR, Yang M H, et al. Arsenic species in groundwaters of the blackfoot disease area, Taiwan [J]. *Environmental Science & Technology*, 1994, 28(5): 877 – 881
- [54] 林年丰, 汤洁. 我国砷中毒病区的环境特征研究[J]. *地理科学*, 1999, 19(2): 135 – 139
- Lin N F, Tang J. The study on environmental characteristics in arseniasis areas in China [J]. *Scientia Geographica Sinica*, 1999, 19(2): 135 – 139 (in Chinese)
- [55] 虞江萍, 杨林生, 王五一, 等. 高砷煤燃烧影响下室内外空气砷含量特征[J]. *环境科学研究*, 2009, 22(8): 913 – 917
- Yu J P, Yang L S, Wang W Y, et al. Characteristics of indoor and outdoor air arsenic content as influenced by combustion of high arsenic coal [J]. *Research of Environmental Sciences*, 2009, 22(8): 913 – 917 (in Chinese)
- [56] 孙俊民, 姚强, 刘惠永. 燃煤排放可吸入颗粒物中砷的分布于富集机理[J]. *煤炭学报*, 2004, 29(1): 78 – 82
- Sun J M, Yao Q, Liu H Y, et al. Distribution of arsenic in PM₁₀ and PM_{2.5} caused by coal combustion and its enrichment mechanism [J]. *Journal of China Coal Society*, 2004, 29(1): 78 – 82 (in Chinese)
- [57] Wojas B, Almquist C. Mass concentrations and metals speciation of PM_{2.5}, PM₁₀, and total suspended solids in Oxford, Ohio and comparison with those from metropolitan sites in the Greater Cincinnati Region [J]. *Atmospheric Environment*, 2007, 41(39): 9064 – 9078
- [58] Lewis A S, Reid K R, Pollock M C. Speciated arsenic in air: Measurement methodology and risk assessment considerations [J]. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 2012, 62(1): 2 – 17
- [59] Sánchez de la Campa A M, de la Rosa J D, Sánchez - Rodas D, et al. Arsenic speciation study of PM_{2.5} in an urban area near a copper smelter [J]. *Atmospheric Environment*, 2008, 42(26): 6487 – 6495
- [60] 贺婷婷, 李柏, 徐殿斗, 等. 磷酸超声提取大气颗粒物中砷的多种形态[J]. *分析化学*, 2011, 39(4): 491 – 495
- He T T, Li B, Xu D D, et al. Ultrasonic extraction of arsenic speciation in atmospheric particles with phosphoric acid [J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2011, 39(4): 491 – 495 (in Chinese)
- [61] 宋楚华. 大气颗粒物中痕量砷的形态分析[J]. *武汉理工大学学报*, 2010, 32(13): 45 – 47
- Song C H. Analysis of arsenic speciation in atmospheric particulate matters [J]. *Journal of Wuhan University of Technology*, 2010, 32(13): 45 – 47 (in Chinese)
- [62] Diaz O P, Leyton I, Munoz O. Contribution of water, bread, and vegetables (raw and cooked) to dietary intake of inorganic arsenic in a rural village of Northern Chile [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*,

- 2004, 52(6): 1773 – 1779
- [63] Lombi E, Scheckel K G, Pallon J, et al. Speciation and distribution of arsenic and localization of nutrients in rice grain [J]. *New Phytologist*, 2009, 184(1): 193 – 201
- [64] Huang J H, Fecher P, Ilgen G, et al. Speciation of arsenite and arsenate in rice grain—Verification of nitric acid based extraction method and mass sample survey [J]. *Food Chemistry*, 2012, 130(2): 453 – 459
- [65] Cubadda F, Raggi A, Zanasi F, et al. From durum wheat to pasta: Effect of technological processing on the levels of arsenic, cadmium, lead and nickel—A pilot study [J]. *Food Additives and Contaminants*, 2003, 20(4): 353 – 360
- [66] Laparra J M, Velez D, Barbera R, et al. Bioavailability of inorganic arsenic in cooked rice: Practical aspects for human risk assessments [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005, 53(22): 8829 – 8833
- [67] van Elteren J T, Sejkovec Z. Ion - exchange separation of eight arsenic compounds by high - performance liquid chromatography - UV decomposition - hydride generation atomic fluorescence spectrometry and stability test for food treatment procedures [J]. *Journal of Chromatography*, 1997, 789(1 - 2): 339 – 340
- [68] National Research Council. *Arsenic in Drinking Water* [M]. Washington DC: National Academy Press, 1999: 151
- [69] Shrestha R R, Shrestha M P, Upadhyay N P. Groundwater arsenic contamination, its health impact and mitigation program in Nepal [J]. *Journal of Environmental Science and Health Part A - Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 2003, 38(1): 185 – 200
- [70] Csanaky L, Gregus Z. Species variations in the biliary and urinary excretion of arsenate, arsenite and their metabolites [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C - Toxicology and Pharmacology*, 2002, 131(3): 355 – 365
- [71] Buchet J P, Lauwerys R, Roels H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers [J]. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1981, 48(2): 111 – 118
- [72] 张敏, 胡晓抒, 刘湘玲, 等. 低砷暴露人群内外暴露指标间的相关性研究[J]. *中国地方病防治杂志*, 2011, 26(4): 247 – 249
- Zhang M, Hu X S, Liu X L, et al. Study on the relationships between external and internal exposure biomarkers of arsenic [J]. *Chinese Journal of Control of Endemic Diseases*, 2011, 26(4): 247 – 249 (in Chinese)
- [73] 徐苑苑, 李昕, 梁秀芬, 等. 内蒙古不同浓度砷暴露人群尿砷代谢产物研究[J]. *中国公共卫生*, 2006, 22(8): 956 – 957
- Xu Y Y, Li X, Liang X F, et al. Study on urinary arsenic metabolites of population with different concentrations of arsenic in drinking water in Inner Mongolia [J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2006, 22(8): 956 – 957 (in Chinese)
- [74] 王述全, 付强, 安东, 等. 燃煤污染型砷中毒不同病情人群尿砷分析[J]. *中国地方病学杂志*, 1997, 16(2): 113 – 114
- [75] 郑来义, 李家兴, 李家发, 等. 陕西镇巴双河村燃煤型地方性砷中毒流行现状调查[J]. *微量元素与健康研究*, 2010, 27(3): 43 – 45
- Zheng L Y, Li J X, Li J F, et al. The investigation of the current situation of coal - burning type endemic arsenic poisoning in Shuanghe Village Zhenba County in Shanxi Province [J]. *Studies of Trace Elements and Health*, 2010, 27(3): 43 – 45 (in Chinese)
- [76] Le X C, Ma M S, Lu X F, et al. Determination of monomethylarsonous acid, a key arsenic methylation intermediate, in human urine [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108(11): 1015 – 1018
- [77] Del Razo L M, Quintanilla - Vega B, Brambila - Colombres E, et al. Stress proteins induced by arsenic [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2001, 177(2): 132 – 148
- [78] Thomas D J, Styblo M, Lin S. The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2001, 176(2): 127 – 144
- [79] Styblo M, Del Razo L M, Vega L, et al. Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in rat and human cells [J]. *Archives of Toxicology*, 2000, 74(6): 289 – 299
- [80] Mazumder D N G, Steinmaus C, Bhattacharya P, et al. Bronchiectasis in persons with skin lesions resulting from arsenic in drinking water [J]. *Epidemiology*, 2005, 16(6): 760 – 765
- [81] Chung J S, Kalman D A, Moore L E, et al. Family correlations of arsenic methylation patterns in children and parents exposed to high concentrations of arsenic in drinking water [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110(7): 729 – 733
- [82] Gao J W, Yu J P, Yang L S. Urinary arsenic metabolites of subjects exposed to elevated arsenic present in coal Shaanxi Provinces, China [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2011, 8(6): 1991 – 2008