

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2025.02.002

引用格式:朱元州. 砷中毒及治疗[J]. 巴楚医学, 2025, 8(2): 9-22.

朱元州,男,副主任医师。华中科技大学同济医学院附属梨园医院心血管中心,世界中医药学会联合会急诊专业委员会理事,中国中西医结合学会急救医学专业委员会委员,中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会委员,中国中西医结合学会灾害医学专业委员会中毒急救学组委员,中国医师协会医学科普分会中毒与急救科普专业委员会委员,湖北省病理生理学会危重病医学专业青年委员会常务委员,湖北省微循环学会重症专业委员会委员,武汉市医院协会慢病管理委员会常务委员,武汉市医师协会重症医学科医师分会委员,武汉医师协会急诊医师分会常务委员,武汉医学会医疗事故技术鉴定库专家,《心血管康复医学杂志》编委,《心脏杂志》编委及审稿人,《中华卫生应急电子杂志》通讯编委,《中国工业医学杂志》特约编委。擅长心血管急危重症的处理、心力衰竭呼吸机治疗,顽固性心衰、心肾综合征的 CRRT 治疗,心源性休克的快速机械支持治疗,恶性心律失常的紧急处理,漂浮导管肺动脉楔压的测定,纤维支气管镜和床边超声的应用,sepsis 及 MODS 的治疗,熟练掌握重症、中毒、灾害急救医学技术。先后以第一作者在中文核心期刊及中国科技核心期刊上发表论文 40 余篇,长期致力于医学科普推广工作,组织成立了“白色贝蕾帽救护队”,先后培训队员 2 万余人次,培训 360 余场。



砷中毒及治疗

朱元州

(华中科技大学 同济医学院附属梨园医院, 湖北 武汉 430077)

摘要:胃肠道和呼吸道是人体接触砷的主要途径,砷中毒可分为急性、亚急性、慢性中毒三个阶段。砷中毒累及消化系统、心血管系统、呼吸系统、泌尿系统、神经系统、血液系统、内分泌系统及皮肤,诱导肿瘤发生,降低机体免疫力。本文将详细介绍砷中毒的各个方面,包括砷的理化特性及代谢,砷中毒患者的临床表现、鉴别诊断及治疗措施等,加强人们对砷中毒危害的认识,为提高砷中毒的临床诊断和治疗水平提供理论依据。

关键词:砷; 砷中毒; 重金属; 诊断和治疗

中图分类号: R595.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2025)02-0009-14

Arsenic Poisoning and Treatment

Zhu Yuanzhou

(Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, China)

Abstract The gastrointestinal tract and respiratory system are the main routes through which the human body comes into contact with arsenic. Arsenic poisoning can be divided into three stages, including acute, subacute, and chronic. Arsenic toxicity affects multiple organ system, including the digestive, cardiovascular, respiratory, urinary, nervous, hematologic, endocrine systems, and the skin. It can induce carcinogenesis and suppress the immune system. This review provides a comprehensive overview of arsenic

poisoning, covering its physicochemical properties and metabolic pathways, clinical manifestations, differential diagnosis, and treatment strategies. The aim is to enhance awareness of the health risks associated with arsenic exposure and to provide a theoretical basis for improving clinical diagnosis and treatment of arsenic poisoning.

Keywords arsenic; arsenic poisoning; heavy metal; diagnosis and treatment

砷是一种天然存在的金属元素,在地壳中的含量位居微量元素第20位,砷有黄色、灰色两种常见的同素异形体,比重分别为1.97和5.75^[1]。砷存在于四硫化四砷(雄黄,As₄S₄)和三硫化二砷(雌黄,As₂S₃)的硫化物、重金属的砷化物和硫砷化物、氧化物和砷酸盐中。砷黄铁矿(FeAsS)是最常见的矿物质,在加热时砷会溶解,留下硫化亚铁^[2]。砷及其化合物有毒,不同砷的化合物毒性差别较大,三价砷(As³⁺)专门阻断依赖脂酸的酶,其毒性通常高于五价砷,有机砷无毒,而无机砷有毒^[3-4]。在一个8小时的工作日内,与砷及其化合物接触的砷元素不得超过0.01 mg/m³^[1]。砷可用于合金制品、油漆、颜料、烟火、弹丸杀虫剂、除草剂、木材防腐剂、棉花干燥剂、药物、晶体管等,砷化镓可用作激光材料^[2,5]。天然砷由一种同位素⁷⁵As组成。目前已知的放射性同位素和异构体还有30种,最重要的化合物是白色无味粉末状三氧化二砷,是砷的三价氧化物,化学式为As₂O₃,又称氧化亚砷,俗称砒霜、白砒等^[2-3,6]。

1 砷的来源

砷在环境中以有机和无机砷、砷化氢气体三种形式存在,它是造成环境污染的主要污染物之一^[7]。全世界有数百万人受到砷污染的影响,特别是在南亚和东南亚国家,人们普遍依赖受砷污染的地下水来饮用和灌溉。水稻是南亚和东南亚国家普遍种植的作物,它比其他谷物受到更多的砷污染^[8]。大多数水体都含有无机砷,但有机砷被认为是大多数鱼类体内砷的主要形式。自然和人为都是砷污染水体的来源,砷的生物累积性和在水生食物链中的转移,使砷中毒成为一个重要的环境问题。包括鱼类在内的水生生物持续接触低浓度的砷会导致砷的生物累积,从而可能影响到更高营养级的生物,人类可通过食用受砷污染的水体接触砷^[9]。砷甜菜碱(AsB)和砷胆碱(AsC)占鱼类和双壳软体动物体内砷总量的90%以上,通常被认为是无毒的有机砷,主要通过人体尿液完整排出体外^[10]。不过,有些有机砷会在体内代谢,产生毒性作用。例如,海藻和软体动物中特别丰富的砷糖可代谢为二甲基砷酸(dimethylarsinic acid, DMA),硫代

DMA带有中性电荷,可轻易渗透细胞(高达16%),具有显著的细胞毒性^[11]。因为砷脂类是双性分子,砷碳氢化合物(砷脂类的一个亚类)具有细胞毒性和神经毒性,完整的砷脂似乎可以通过生理屏障进行大量转移。此外,砷脂类还是有效的渗透性增强剂,可使其他食源性毒物轻松进入大脑^[11]。

砷中毒可能源自天然,例如地质构造的侵蚀和过滤过程,亦可能源自人为因素,包括工业活动或个人行为^[12-14]。砷中毒的其他来源包括含砷的杀虫剂、除草剂、防腐剂、受污染的饮用水和烹饪水、吸烟、储存和灌溉的粮食作物、膳食食品和饲料添加剂等^[5,15]。人类摄入砷的主要来源是食用大米。无机砷和有机砷在米粒中的分布模式主要取决于稻株的基因组成、成熟阶段和环境相互作用,不同砷种类在水稻植株中的迁移效率不同^[16]。在过去几十年中,饮用受污染的水已成为大规模爆发慢性砷中毒的主要原因。如孟加拉国的大规模中毒事件,有7700万人通过受高砷污染的饮用水长期与砷接触^[17-18]。

虽然在19世纪末和20世纪之交,As₂O₃是治疗慢性髓性白血病的标准药物,然而,随着20世纪后半叶现代药理学和化疗药物的出现,As₂O₃的使用逐渐减少^[19]。20世纪90年代,As₂O₃再次成为治疗急性早幼粒细胞性髓细胞白血病(acute promyelocytic myeloid leukemia, APL)的药物^[20]。研究表明^[21-23],As₂O₃可诱导不同类型肿瘤的焦亡、铁死亡和坏死。此外,研究还发现As₂O₃可通过调节血管平滑肌细胞的表型转变和新生内膜的形成来抑制支架内再狭窄^[24]。As₂O₃不仅是一种有效药物,还是一种剧毒药物,其对人体的不良影响不容忽视。砷及化合物的暴露与许多健康问题有关,包括皮肤病、神经系统疾病、各种癌症、糖尿病和心脑血管疾病,影响着各个年龄段、地区和国家的人民,每年造成全球4100万人死亡^[15]。

2 砷的吸收和分布

砷被摄入、吸入、皮肤渗透和黏膜接触吸收。其毒理动力学取决于接触的类型和时间、化合物的理化特性、途径和受影响的生物种类。当人体摄入时,约

70%~90%的无机砷(三价和五价无机砷)很容易被胃肠道吸收^[25]。吸收的主要部位是小肠,通过涉及质子(H⁺)梯度的生电过程吸收^[26]。砷吸收的最佳pH值为5.0,但在小肠环境中,由于胰腺分泌碳酸氢盐,pH值约为7.0^[27-28]。然后通过血液分布到不同的器官,主要是肝、肾、肺和膀胱,其次是肌肉和神经组织。在吸收和分布阶段,肝脏中的无机砷积累最多。无机砷随后主要通过尿液排出体外^[29]。

细胞通过三种途径吸收砷:磷酸盐转运系统、水通道蛋白和己糖渗透酶转运体^[25]。砷化合物的吸收取决于其酸度系数,在生理pH值下,三价氧化砷不带电,因此可被细胞有效吸收,砷的羟基很容易与硫醇化合物发生反应。五价氧化砷在生理pH值下带负电荷,因此通常不会被细胞吸收,会减少细胞吸收和毒性。肠道微生物群的新陈代谢也会影响砷的生物利用度、全身分布和毒性。同样,无机砷及其代谢物的分布也有器官特异性,这取决于每个组织中存在的蛋白质种类和接触程度。例如,As³⁺会与角蛋白的巯基结合,这意味着高浓度的砷会沉积在头发、皮肤和指甲中^[28]。

3 砷的代谢及排出

在人类和许多哺乳动物体内,主要通过肝脏代谢砷进而清除^[30]。其中涉及两个基本代谢过程:通过还原/氧化反应,三价砷和五价砷相互转化;通过甲基化反应,将三价砷转化为不同形式的单甲基砷酸(methylarsonic acid, MMA)、DMA和三甲基砷酸等。这些化合物具有不同的生物化学特点和毒性^[31]。经过肝脏甲基化形成的单甲基砷酸和DMA,毒性较低,但并非完全无害。约50%的摄入量可在三到五天内通过尿液排出。与单甲基砷酸相比,DMA是主要的尿液代谢物(60%~70%)^[32]。少量无机砷也会直接排出体外。在慢性砷摄入过程中,砷会在肝脏、肾脏、心脏和肺部积聚,少量会在肌肉、神经系统、胃肠道和脾脏中积聚^[33]。虽然大部分砷会从这些部位清除,但残留部分仍会留在富含角蛋白的组织、指甲、头发和皮肤中。摄入约两周后,砷会沉积在头发和指甲中^[28]。虽然有研究显示^[34],砷的毒性会随着甲基化程度的增加而降低,其毒性排序依次为无机砷>MMA>DMA>AsB>AsC。然而,Patrick等^[35]发现,无论在体内还是体外,MMA的毒性都高于无机亚砷酸盐,并对无机砷甲基化是一种解毒过程的假设提出了质疑。

腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)结

合盒转运蛋白参与了大量内源性化合物、药物、致癌物质和环境毒物的细胞外流,这些转运蛋白也是多重耐药蛋白(multidrug resistance protein, MRP),包括MRP3、MRP4和MRP5,它们都在肝细胞的基底侧表面表达,可能参与肝脏砷代谢物的转运^[36-37]。MRP4是尿中主要砷代谢物的高亲和性转运体,它在人体内砷的排出过程中发挥着重要作用^[38]。部分三甲基砷通过肺部呼气排出体外,这一特性会损害呼吸道上皮屏障的完整性^[39]。

4 砷的化学性质和毒理效应

砷的毒性会使多达200种酶失活,其中最主要的是那些参与细胞能量途径和DNA复制与修复的酶,并在ATP等高能化合物中取代磷酸盐^[28]。

摄入的砷在胃肠道中以亚砷酸盐和/或砷酸盐的形式被吸收,在发生甲基化之前必须先还原。砷的甲基化主要发生在肝脏中。在人体中砷代谢首先是利用谷胱甘肽(glutathione, GSH)和硫氧化还原蛋白作为还原剂,还原血液中的砷酸盐。此外,部分未被还原的砷酸盐通过含水糖蛋白和磷酸盐转运体进入细胞,最终在细胞内被还原成亚砷酸盐^[40]。之后,亚砷酸盐在人体肝细胞中被S-腺苷蛋氨酸甲基化。此外,GSH是通过调节甲基化参与无机砷解毒过程的主要抗氧化剂^[41]。

三价无机亚砷酸盐会与具有巯基(如GSH和 δ -氨基乙酰脱水酶)的分子发生反应。它还会通过与硫辛酸分子结合抑制丙酮酸脱氢酶的活性^[42]。甲基化的三价代谢物与亚砷酸盐或五价代谢物相比,对GSH还原酶和硫代氧化还原酶的抑制作用更强,阻碍三羧酸循环并干扰氧化磷酸化^[43]。亚砷酸盐可与葡萄糖和葡萄糖酸形成葡萄糖-6-砷酸酯和6-砷葡萄糖酸酯,这些化合物类似于葡萄糖-6-磷酸,抑制己糖激酶的活性^[44]。动物实验表明^[45],三价无机亚砷酸盐抑制 α -酮戊二酸脱氢酶复合物,胰岛素诱导的葡萄糖转运会受到抑制,胰岛 β 细胞也会受损。当葡萄糖转运受损,再加上其生成受到抑制,导致糖原耗竭和低血糖^[46]。动物实验显示^[47],葡萄糖治疗可改善中枢神经系统的葡萄糖含量并延长存活时间。

As₂O₃可通过口服途径治疗APML,剂量为0.15 mg/(kg·d)^[48]。在此剂量下,当砷浓度达到0.5~2.0 μ mol/L时,As₂O₃主要通过启动细胞凋亡产生有益作用^[49-50]。细胞凋亡由多种机制引发,As³⁺离子与线粒体膜巯基结合,破坏线粒体膜并使膜电位崩溃。细胞色素C从受损的线粒体中释放出

来,随后激活 Caspases 3、8 和 9,启动细胞凋亡^[50-52],As₂O₃ 还通过下调 BCL2 的基因表达促进细胞凋亡^[53]。最后,As₂O₃ 可使细胞在有丝分裂早期停滞,随后导致细胞凋亡^[54]。

砷化氢(AsH₃)是一种无色、无刺激性的气体,可以利用简单的溴化汞试纸方法进行检测。据报道^[55],空气中百万分之三至十万分之一的 AsH₃,接触数小时后便可能引发病状。美国政府工业卫生学家会议规定,长期接触 AsH₃ 的最大安全浓度为百万分之 0.05(而一氧化碳的阈限值为万分之一)^[55]。红细胞迅速发生剧烈溶血是 AsH₃ 中毒的一个独特特征,其确切机制尚不完全清楚。有一种理论认为,在肺部吸收后,AsH₃ 会进入红细胞,在红细胞中发生溶血,同时二价铁向三价铁的转化也会受到影响;溶血活性被认为与氧化应激有关,氧化应激使酶的抗氧化系统不堪重负,导致蛋白质迅速变性^[56]。

五价砷很容易被还原成三价砷,在化学组成和分子结构上也与磷酸盐相似,可能与磷酸盐有共同的细胞摄取运输系统,并在 3-磷酸甘油醛脱氢酶催化的糖酵解反应中取代无机磷酸盐,从而抑制氧化磷酸化^[57]。由此产生的不稳定产物 1-砷-3-磷酸甘油酸会自发水解为 3-磷酸甘油酸,因此糖酵解继续进行,但通常在 1,3-二磷酸甘油酯转化为 3-磷酸甘油酸的过程中产生的 ATP 会丢失。在五价无机砷存在的情况下,如果二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)形成 ADP-砷烯酸盐而不是 ATP,也会发生解偶联。ADP-砷烯酸盐会迅速水解,从而解除氧化磷酸化的耦合^[58-59]。五价砷可诱导典型的盘状红细胞-棘细胞转变,进而形成球状棘细胞,这些变化与砷浓度有关。三价砷也会导致棘细胞形成,但不如五价砷作用的细胞那样广泛,也没有形成球形棘细胞。所观察到的损伤与所报道的 ATP 耗竭引起的变化一致,对这些样本中 ATP 的测量证实了这一损伤机制。浓度低至 0.01 mmol/L 的五价砷处理红细胞 5 小时会显著消耗 ATP,而三价砷对 ATP 的消耗相对无效。估计红细胞对五价砷的易感性是三价砷的 1 000 倍^[60]。

砷致癌作用的确切机制仍未得到证实。可能涉及的机制包括 DNA 修复、DNA 甲基化氧化应激和基因毒性的改变^[58]。

5 临床表现

5.1 急性期中毒表现

患者的中毒症状会因接触的砷化物种类以及暴

露的时长和剂量而异,同时也受到个体在砷的甲基化过程和排泄能力上的差异影响。较大剂量的强效化合物(如 As₂O₃)会迅速产生急性中毒症状,而长期摄入地下水中含量较低的五价砷会随着时间的推移产生不同的临床表现。急性中毒后存活的患者和环境中的缓慢中毒的患者都可能出现亚急性中毒症状。

5.1.1 消化系统

胃肠道症状是急性中毒最常见的症状。剂量在 5 mg 以下时会出现恶心、呕吐、腹泻和腹痛。症状在摄入后数分钟至数小时开始出现,通常在 12 小时内缓解^[61]。有些患者会持续几天到数周,这在大多数病毒性和细菌性肠道疾病中并不常见,应警惕砷中毒的可能性。尤其是有反复胃肠道疾病史的患者,会出现类似咽炎的金属味感或口咽刺激症状^[62]。典型的腹泻症状是“米汤样”或类霍乱样腹泻,可能带血。砷对胃肠道黏膜有影响,会导致血管扩张和黏膜组织脱落,大便呈“血性淘米水样”。胃肠道丢失大量液体,最终造成严重脱水、循环血量减少,进而导致循环衰竭^[63]。

5.1.2 心血管系统

由脱水和血容量减少引起的低血压是砷中毒的另一个特征^[64]。有报告称^[65-67],在接触砷霜数小时至数天后,心电图会出现异常,包括 QTc 延长、QRS 增宽、非特异性 ST 变化、T 波变化,以及出现窦性心动过缓、房室传导阻滞、室性心动过速、尖端扭转型室性心动过速。

5.1.3 呼吸系统

消化道砷暴露的患者可出现呼吸道感染的全身表现,包括轻度结膜炎伴流泪和畏光,鼻炎伴鼻塞或刺激性咳嗽、咽喉疼痛,发烧、出汗和乏力。有的患者出现肺炎症状,表现为啰音、咯血和胸痛。X 射线检查还显示支气管肺炎和肺不张^[62],急性呼吸衰竭是少见而严重的并发症^[68]。研究显示^[69],暴露于无机砷化合物的人群相较于未暴露者出现持续咳嗽、胸闷、喉咙不适、呼吸困难、声音嘶哑等呼吸道症状几率更高。

5.1.4 泌尿系统

有报道称^[70],严重急性砷中毒的全身中毒患者会出现急性肾小管坏死和急性肾衰竭,肾损伤的诱发原因可能是低血压休克、砷对肾小管细胞的直接影响以及血红蛋白尿或肌红蛋白尿性肾小管损伤,肾小球损伤可导致蛋白尿。急性肾小管间质性肾炎也是急性砷中毒的临床表现之一。

5.2 亚急性期(1~3周)中毒表现

在经历大量无机砷暴露后,数天内可能会出现远

端对称性多发性神经病,或者在长期的环境或工业接触后,病症可能隐匿地发展^[71],最突出的电生理学发现是感觉神经和混合神经传导明显异常,运动神经传导中度异常。除了慢性轴索多发性神经病的典型表现外,还有人描述过砷暴露后1~3周开始出现的急性或亚急性脱髓鞘性多发性神经病^[71]。还有心血管系统紊乱、血液系统异常以及持续几天到数周的消化道表现^[62,72-73]。

5.2.1 神经系统

周围神经病变通常在急性中毒后1~3周出现,发病的特征先是脚部出现麻木和“针刺”感,后来手部也出现这种感觉,偶尔也会出现肌肉痉挛。在出现感觉症状的几天内,下肢会出现无力感^[62,74]。有些患者还会出现头痛、记忆力差和嗜睡、短暂的意识模糊、言语不清和谵妄,出现全身抽搐少见,偶尔会出现视力模糊或复视,也有患者发生了视神经炎,出现持续数天的短暂失明^[62]。还有患者出现膈神经受累、单侧面神经麻痹、膀胱功能紊乱、尿潴留和尿频^[62,75-76]。

5.2.2 心血管系统

砷会影响心脏复极电流,一旦发生中毒,就会导致室性心律失常(包括尖端扭转性室速),甚至出现阿斯综合征^[65]。研究显示^[77-79],暴露于中低浓度无机砷与左心室壁厚度和左心室质量增加有关,这主要发生于高血压或高血压前期患者。砷诱发高血压的最常见机制是氧化应激和氮氧化物信号的破坏。砷暴露会产生过量的活性氧,从而造成氧化应激,进一步破坏抗氧化防御系统,并与生物大分子(即脂质、蛋白质和DNA)相互作用,导致结构和功能改变,降低一氧化氮的形成和生物利用率,导致血管收缩和高血压。心血管疾病的另一个风险因素是代谢综合征,包括血糖升高、高血压、甘油三酯升高、高密度脂蛋白胆固醇偏低和腰围偏高^[80]。

5.2.3 血液系统

大量接触砷通常会导致贫血、白细胞减少和嗜酸性粒细胞增多^[81],但随着骨髓功能的恢复会缓解^[82]。

5.3 慢性期中毒表现

长期砷中毒会导致多系统疾病,最严重的后果是恶性肿瘤。砷中毒的临床特征因个人、人群和地域而异。起病隐匿,慢性期中毒有腹痛、腹泻和咽喉痛等非特异性症状^[28]。

5.3.1 皮肤

皮肤变化是慢性砷中毒的常见特征,即使在砷含量小于50 μg/L的人群中,皮肤病变的发生率相对较高^[83]。可能出现各种类型的红斑、荨麻疹和多形红斑^[84]。临床上常见色素沉着、掌跖和日光性角化病

都是重要的诊断依据。色素沉着可出现于任何部位,但以腹股沟和乳晕更显著,表现为弥漫性黑褐色斑点、弥漫性皮肤变黑或具有特征性的“雨滴”外观;饮用受污染的饮用水会导致四肢坏疽,又称“黑脚病”。角化病主要累及手掌和足底,呈多发性、细小、离散呈棘状或疣状丘疹,开始只是小面积的角化过度,随着数量和面积的增加,会累及整个手掌和足底。在极少数情况下,它会扩散到手背、脚背和身体的其他部位,并可能发展为鳞状细胞癌。砷沉积在角质蛋白丰富的部位导致的另一种表现是指甲和脚趾甲上的横向白线,称为“米氏线”^[28,84-86]。砷暴露与基底细胞癌以及继发于角化过度的鳞状细胞癌有关。病变影响手掌、脚底及腹部的患者,在阳光下长时间暴露后,有患皮肤癌的风险^[84-86]。

5.3.2 消化系统

在一项248例有慢性砷中毒的患者研究中,76.6%的患者出现肝肿大。其中69名接受活检的患者中有63例(91.3%)出现非肝硬化性门脉纤维化^[87]。在另一项研究中,在42例不完全隔膜型肝硬化患者中,有5例被认为是由于砷中毒引起的,患者静脉曲张出血的发生率异常高^[28]。

5.3.3 呼吸系统

在采矿或碾磨矿石过程中吸入砷粉尘或烟雾通常会产生呼吸系统并发症,如慢性咳嗽、喉炎、支气管炎和鼻炎^[88]。一项队列研究显示^[89],常见临床呼吸道症状包括慢性咳嗽、胸闷、气短、痰中带血和其他呼吸系统疾病。

5.3.4 内分泌系统

糖尿病与砷暴露之间存在密切联系。研究显示^[90],慢性砷中毒流行地区的居民与非流行地区相比,发病率和死亡率均较高。随着水中无机砷含量的增加,以及长时间暴露后,2型糖尿病发病风险也随之增加,并呈现剂量-反应模式。Meta分析数据表明^[91],饮用水中糖尿病每增加100 μg/L,2型糖尿病风险就增加13%。

5.3.5 血液及免疫系统

长期接触砷的人群可能合并贫血、白细胞减少症、血小板减少症、再生障碍性贫血、白血病和淋巴瘤等血液系统疾病。与未接触砷的健康人相比,砷暴露地区不同血液病(急性和慢性骨髓性白血病和淋巴性白血病、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征)患者中染色体畸变的增加与头发和指甲中无机砷浓度有关^[90]。砷也会诱发免疫抑制状态,从而加剧细菌和病毒感染^[90]。

5.3.6 肿瘤

自17世纪晚期以来,砷就是一种众所周知的人类致癌物质,国际癌症研究机构已将其归类为第1类致癌物质,并有证据表明砷对人类具有致癌性,砷暴露能够诱导人类皮肤、肺、膀胱、肝脏和前列腺的肿瘤发生^[92]。

5.4 砷化氢气体中毒

吸入AsH₃中毒的症状包括口中有大蒜味、头痛、恶心、呕吐、腹泻、胸痛、失去平衡、心动过速、发热,以及接触1~12小时后出现肾功能衰竭。据报道^[93],接触AsH₃后4~48小时,尿液呈波特酒色,眼结膜红染,出现黄疸,描述为“板状青铜色皮肤”;体格检查可发现肝脏、脾脏触痛;心电传导阻滞和心搏骤停;接触后数周可观察到Mees纹。

5.5 孕产妇砷暴露

由于砷代谢的复杂性和妊娠期的生理变化,妊娠期砷暴露评估具有挑战性。由于雌激素水平的上升会上调胆碱,砷代谢和甲基化的效率在整个孕期都会增加^[94]。砷很容易穿过胎盘,对胎儿造成伤害,甚至导致胎儿死亡^[95]。一项啮齿类动物研究显示^[96],在与人类接触剂量相关且没有母体毒性的情况下,胎儿会出现生长迟缓和神经毒性。母乳中的砷含量相较于血液或尿液中的浓度较低^[94]。

6 辅助检查

砷的毒性因其化学形态而异,有必要对砷进行精确的定量和分类。液相色谱(liquid chromatography, LC)技术,包括尺寸排阻色谱、亲水作用色谱、反相色谱和离子交换色谱,适用于分离无机砷和有机砷。LC-电感耦合等离子体(inductively coupled plasma, ICP)-质谱法(mass spectrometry, MS),因其高灵敏度和高准确度而被广泛用于砷的标示,是全面砷标本分析的“金标准”。不同砷种类的检测限值(limit of detection, LOD)也不尽相同,但大多数LC-ICP-MS检测砷的LOD值都低于1.0 μg/L。气相色谱-MS是检测砷物种的另一种有效技术。除色谱法外,还有更直接、更具成本效益的技术可用于无机砷标样,包括吸附技术、比色检测法(如钼蓝法)、氢化物生成反应和伏安法。微流控和电化学装置等新兴技术实现了快速和便携式分析,有助于现场检测环境样本中的亚砷酸盐和砷酸盐^[97]。

尿液中的砷浓度可用于量化和监测近期的砷中毒情况。对血液、头发和指甲样本的分析也是判断接触砷的良好指标。由于砷在血液中的半衰期为1~2小时,血液中砷的水平有助于诊断急性中毒。然而,

血液中的砷浓度即使在正常参考范围内,也不能排除严重中毒的可能性;即使摄入可能致命的砷,也可能在数小时内检测不到血液中的砷(血尿砷浓度参考值见表1)^[98]。由于无机砷与角蛋白中的巯基具有亲和力,因此会在头发和指甲中检测到。但是,金属的沉积现象至少需要在接触无机砷两周后才会显现。在慢性中毒患者中,头发样本中的砷含量为0.1~0.5 mg/kg;而在急性中毒患者中,砷浓度可达到1.0~3.0 mg/kg^[99]。在紧急情况下,应在开始螯合治疗前采集尿砷样本。对于有特征性病史和临床表现的患者,砷浓度明显升高即可确诊,但砷浓度较低也不能排除砷中毒^[100]。一项关于从饮用水中摄入砷的研究显示^[101],首次晨尿砷浓度与24小时尿砷浓度之间存在很好的相关性。但目前还没有足够的数据来确定这种关系是否适用于急性中毒患者,因此24小时尿砷收集仍是首选。所有尿液样本均应收集于不含金属的聚乙烯容器内,避免使用经过酸洗处理的容器,因为酸性环境可能会导致砷的化学反应^[102]。合适的检测样本包括自然水域和未接触过富含砷食物的个体的尿液,或在采样前3天内被要求不吃海鲜的个体的尿液。蘑菇通常是被忽视的造成膳食砷负荷的主要因素^[98]。在-20℃或4℃条件下,不含防腐剂的尿液可稳定保存2个月^[102]。

慢性中毒的实验室参数通常在急性接触后数天至数周内出现异常,检测项目应包括全血细胞计数、肝肾功能检测、尿液分析和24小时尿砷测定。全血细胞计数结果可能包括正常细胞性或巨幼红细胞性贫血,从最初的白细胞增多发展为白细胞减少,中性粒细胞减少多于淋巴细胞,以及嗜酸性粒细胞相对增多,血小板减少、血红蛋白迅速下降提示溶血或消化道出血。红细胞出现嗜碱性条纹,但这在其他中毒和临床疾病中也有报道。据报道^[103],铅中毒和砷中毒患者都会出现红细胞核分裂(红细胞细胞核破裂,染色质分解成颗粒从细胞中挤出)和红细胞生成障碍,这两种结果都是由砷中毒引起的DNA合成抑制和核膜损伤造成的。

在疑似砷中毒的病例中,如果尿砷浓度低于中毒浓度,则可通过分析毛发和指甲来确诊。从头皮后顶区采集约200 mg的毛发,使用剪刀尽可能靠近头皮剪下,将毛发扎在一起,用铝箔纸包裹以防环境污染,室温保存^[100,104]。不过,由于头发中砷的外源性与内源性沉积问题,以及头发中砷的正常含量存在不确定性,在这些问题得到解决之前,测定头发中的砷含量仍只是一种筛查工具^[105]。

表 1 血砷和尿砷浓度参考值

项目	单位	界值	说明
血砷	nmol/L ($\mu\text{g/L}$)	31(2.3)	未暴露人群第 95 百分位数;其中 79%的人在样本采集 48 小时内未摄入海鲜,建议参考范围上限
		95~238(7.1~18)	未控制饮食时
24 小时尿砷排泄量	$\mu\text{mol}/24\text{ h}(\mu\text{g}/24\text{ h})$	6.1(457)	未控制饮食未暴露人群第 95 百分位数
随机尿砷	nmol/L($\mu\text{g/L}$) 非肌酐校正	133(10)	欧洲化学品管理局建议的无机砷和甲基化砷总和浓度可接受指导值(取样在工人工作周下班后)
		200(15)	建议的参考范围上限和砷标本的界点
		143~230(11~17)	未暴露人群中无机砷和甲基化砷总和浓度的第 95 百分位数
		175~651(13~49)	未暴露人群中总砷含量的第 95 百分位数:饮食中排除鱼/海鲜 2-4 天
		252~2 096(19~157)	未控制饮食
随机尿砷	nmol/mmol($\mu\text{g/g}$) 肌酐校正	467(35)	美国政府工业卫生学家会议生物暴露指数(无机和甲基化砷物)
		17(11)	建议的参考范围上限和砷的界点(基于尿砷浓度为 200 nmol/L($15\ \mu\text{g/L}$)和肌酐为 12 mmol/L($1.36\ \text{g/L}$))
		13~30(8.9~20)	未暴露人群中无机砷和甲基化砷总和的第 95 百分位数
随机尿无机三价砷	nmol/L($\mu\text{g/L}$) 非肌酐校正	58(38)	未暴露人群总砷含量的第 95 百分位数:4 天内未食用海鲜
		76~770(50~510)	未控制饮食
随机尿无机五价砷	nmol/L($\mu\text{g/L}$) 非肌酐校正	<15(1.1)	未控制饮食未暴露人群中的第 95 百分位数
		nmol/mmol($\mu\text{g/g}$) 肌酐校正	<2.7(1.8)
随机尿 MMA	nmol/L($\mu\text{g/L}$) 非肌酐校正	<3.1(0.23)	未控制饮食未暴露人群中的第 95 百分位数
		nmol/mmol($\mu\text{g/g}$) 肌酐校正	<0.35(0.23)
随机尿 DMA	nmol/L($\mu\text{g/L}$) 非肌酐校正	<32(2.4)	未控制饮食未暴露人群中的第 95 百分位数
		nmol/mmol($\mu\text{g/g}$) 肌酐校正	<4.3(2.9)
随机尿甜菜碱	nmol/L($\mu\text{g/L}$) 非肌酐校正	<187(14)	未控制饮食未暴露人群中的第 95 百分位数
		nmol/mmol($\mu\text{g/g}$) 肌酐校正	<20(13)
随机尿甜菜碱	nmol/L($\mu\text{g/L}$) 非肌酐校正	487~1 692(37~127)	未控制饮食未暴露人群中的第 95 百分位数
		nmol/mmol($\mu\text{g/g}$) 肌酐校正	56~175(37~116)

注:MMA:单甲基砷酸;DMA:二甲基砷酸。

腹部 X 光片价值有限,即使在急性摄食后,腹部放射线检查也可能无法识别不透射线物质的存在^[106],因此若腹部 X 光片结果呈阴性也不能排除砷中毒。心电图和神经传导检查(nerve conduction study, NCS)也是常用的检测方法,在评估轴突变性与脱髓鞘的过程中,感觉神经相较于运动神经更易受到影响。在砷引起的周围神经病变患者中,神经活检揭示了轴突和髓鞘的解体现象;轴突的损失通常从下肢的远端部位开始,而剩余功能良好的轴突传导足以保持神经传导研究的传导测量结果在正常范围或仅有轻微下降^[107]。

7 诊断

积极寻找砷暴露史(包括含砷药物治疗史),结合患者急性期、亚急性期、慢性期的不同病程和典型临床表现来解读实验室的检验数据,如果对检验数据存疑,可复查验证诊断。

8 鉴别诊断

由于临床症状相似,砷中毒必须与铊中毒相鉴别。铊中毒的胃肠道症状可能与砷中毒的症状非常相似,但铊的发病时间要推迟 12~24 小时。脱发在铊中毒中更为常见,也更为严重。铊中毒很少出现血液学异常,包括嗜碱性条纹。铊中毒常伴有高血糖,并可能出现睡眠模式紊乱。如果在尿液、毛发或指甲中发现过量的砷,或在尿液中发现铊,则可做出最终诊断。铅中毒与铊中毒在临床上的不同之处在于,铅中毒患者会出现铅线和手腕下垂,而不是以感觉受累为主的双侧周围神经病变。尿液中粪卟啉的排泄量增加是铅中毒的表现,如果在尿液中发现铅或砷,就可以做出正确诊断^[103]。

格林-巴利综合征可能与砷中毒的神经病变相混淆,但胃肠道症状、色素沉着和角化过度,以及最终在毛发、指甲或尿液中发现砷,都很容易帮助区分这两种疾病。颅神经受累和脊髓液中的高蛋白含量更能说明格林-巴利综合征。尽管如此,阿狄森氏病表面上可能与砷中毒相似,但角化过度 and 周围神经病变的出现则强烈提示了后者的可能诊断,测量肾上腺皮质激素排泄量可进一步鉴别诊断。通常不难将砷中毒与汞或金等其他金属中毒以及酒精中毒和糖尿病神经病变区分开来。血常规检查三系减少时,应想到砷中毒可能^[103]。

9 治疗

9.1 一般治疗

急性砷中毒会危及生命,必须立即停止接触,及时启动高级生命支持监测和治疗。由于大量液体丢失,积极补液治疗时须注意体液平衡,避免发生脑水肿和肺水肿,维持电解质在正常范围。尽可能避免使用会延长 QT 间期的药物,如 IA 类、IC 类和 III 类抗心律失常药物。补充葡萄糖和高营养液来维持葡萄糖浓度和糖原储备^[46,108-109]。

对急性砷中毒患者进行胃肠道净化还存在争议,活性炭、考来烯胺(一种胆汁酸结合树脂)和蒙脱石对砷的吸附性很差^[110]。此外,严重中毒的患者通常会出 现恶心、呕吐和精神状态改变,这给活性炭的使用带来了困难。但还是建议使用活性炭,必要时配合气道保护措施,即使是少量的吸收也有可能避免或减轻砷中毒的潜在灾难性后果^[111]。如果在消化道中发现不透射线物质,则应进行全肠道灌洗,直到再次拍摄腹部 X 光片时不再发现不透射线物质为止^[112]。

在慢性中毒的情况下,患者应远离砷源。如果有证据表明胃肠道中存在砷,则需进行胃肠道净化^[113]。用肥皂和水用力擦洗去除皮肤上的砷。如有被投毒可能,则应禁止接触院外饮水、食物和用品,防止重复中毒^[113]。

9.2 螯合治疗

二巯基丙醇(dimercaprol, BAL)和 2,3-二巯基丁二酸(succimer)是治疗砷中毒的两种螯合剂,二巯基丙磺酸钠(sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate, DMPS)来自德国 Heyl 制药公司的另一种螯合剂,但并未在美国获得批准或上市销售。所有药物都含有可与砷结合形成稳定的 1,2,5-肼二硫醇的邻位二硫醇分子,治疗药物剂量与砷负荷摩尔剂量相等时最有效^[114]。启动螯合疗法的决定应取决于患者的临床状况以及尿液、头发或指甲中砷的化验结果。对于已知或疑似急性砷中毒的重症患者,应在实验室确认之前立即进行螯合治疗;在亚急性和慢性中毒的情况下,除非临床状况恶化,否则在开始螯合之前等待实验室确认是合理的,具体剂量见表 2,无论使用哪种螯合剂,螯合的终点都是 24 小时尿砷浓度小于 50 mg/L^[115]。在美国,BAL 是治疗急性砷中毒的初始螯合剂^[114]。

在一项细胞研究中,BAL 在恢复细胞平衡方面优于 succimer 和 DMPS^[114]。早期使用 BAL 可提高存活率,并在开始治疗后 24 小时内改善脑病^[116]。然而,研究显示^[74],BAL 治疗急性病例可能与远期周围

神经病变有关。动物实验表明^[117],由于血脑屏障和血脑屏障对这种亲脂性药物较为敏感,在 BAL 治疗后,砷可能转移到大脑和睾丸。BAL 常见的副作用有收缩压和舒张压升高(升高幅度可高达 50 mmHg)并伴有心动过速、恶心和呕吐、头痛,嘴唇、口腔和喉咙有烧灼感,喉咙、胸部或手部有收缩感(有时伴疼

痛),结膜炎、眼睑痉挛、流泪、鼻出血及流涎。较少见的副作用有阴茎烧灼感、出汗、腹痛和注射部位疼痛及无菌性脓肿,30%的儿童会出现发热^[118]。显然,BAL 有其局限性,需要一种更安全、更有效的细胞内/外非肠道螯合剂。

表 2 治疗砷中毒的螯合剂

药物	剂量	不良反应
BAL	3~5 mg/kg 肌注,1 次/4~6 h	高血压、发热、湿疹、恶心、呕吐、流涎、流泪、鼻出血、喉咙或胸痛、头痛、注射痛、注射部位出现无菌性脓肿、G6PD 缺乏症患者合并溶血、螯合了体内必需金属导致疗程延长
succimer	口服 10 mg/(kg·8 h),持续 5 天,然后口服 10 mg/(kg·12 h)	恶心、呕吐、腹泻、腹胀和腹痛、肝脏转氨酶和碱性磷酸酶浓度短暂升高、皮疹、瘙痒、咽喉痛、鼻出血、嗜睡、麻痹、血小板减少、嗜酸性粒细胞增多
DMPS	5 mg/(kg·次)肌注,以 5% 溶液给药,第 1 天:1 次/6~8 h,第 2 天:1 次/8~12 h,第 3 天及其后:1 次/12~24 h	过敏反应、铜和锌排泄增加、恶心、瘙痒、眩晕、虚弱、中毒性表皮坏死症

注: BAL;二巯基丙醇; succimer;2,3-二巯基丁二酸; DMPS;二巯基丙磺酸钠。

succimer 是一种口服的 BAL 亲水类似物,是治疗亚急性和慢性中毒的一种螯合剂^[119]。在接触亚砷酸钠的小鼠中, succimer 在降低致死率方面比 DMPS 或 BAL 更有效,在恢复丙酮酸脱氢酶复合物的活性方面比 BAL 更强^[119]。在加速砷排出方面,它与 BAL 效果相当或更佳^[114]。succimer 亲水性限制了其进入细胞内的机会,因此主要分布在细胞外液中。它的生物利用度有限,主要与血浆蛋白共价结合,在人体内的半衰期低于 4 小时。在口服剂量的 succimer 中,10%~25%会随尿液排出,其中大部分在 24 小时内排出,其余部分主要随粪便排出体外。在一项涉及 22 例患者的随机安慰剂对照试验中, succimer 对慢性砷中毒患者的皮肤病变的临床和组织病理学改善均无效^[99]。

DMPS 也是二巯基丙醇的水溶性类似物。它可通过口服、静脉注射或肌肉注射途径给药。其不良反应包括胃肠道反应、皮肤反应、轻度中性粒细胞减少症和肝酶升高。与 BAL 和 succimer 一样, DMPS 也会增加铜和锌的尿排泄,从而使一些患者出现缺乏症状。DMPS 对体内矿物质平衡的影响比 succimer 更大,因此, succimer 比 DMPS 更受青睐。不过,在治疗无尿患者的砷中毒时, DMPS 可能是最安全、最有效的螯合剂,而 succimer 则不应使用^[99]。

d-青霉胺在动物试验中对砷中毒的有效性尚未得到证实,因此不应使用^[99]。随着 succimer 的出现, d-青霉胺口服的优势已不复存在。研究发现^[120],以

植物为基础的产品能够显著减轻砷中毒的毒性效应,这些产品通过多种机制作用于不同的细胞过程。姜黄素、槲皮素、二烯丙基三硫化物、胸腺醌等植物成分通过减轻氧化损伤、膜损伤、DNA 损伤和蛋白质病变发挥作用。

无论是否同时接受 BAL 治疗,血液透析清除的砷含量都微乎其微,因此不适用于肾功能正常的患者^[121]。但在大剂量砷中毒中,血液透析和 BAL 疗法的使用仍存在争议^[122],特别是在无法进行螯合治疗时,血液透析可以挽救患者的生命^[123]。

9.3 砷化氢气体中毒治疗

主要包括支持性治疗,目的是保护肾功能。对于溶血严重的患者,有必要输注红细胞、补充叶酸或铁剂。对于少尿、急性肾损伤或肾功能衰竭的患者,应考虑进行血液透析、交换性输血^[124]。对于严重急性 AsH₃ 中毒患者来说,血浆置换似乎是一种有效的治疗干预措施,建议尽早使用^[125]。

10 预防及预后

世界卫生组织规定^[126],饮用水中砷的安全污染水平应低于 0.01 mg/L,应做好安全用水和职业保护。砷中毒的预后变化很大,取决于砷的种类、摄入量和接触时间。接触砷可导致多种不同的全身性疾病,停止接触后,周围神经病变可能会缓解。砷是一种已知的致癌物质,与皮肤癌、肺癌、膀胱癌和肝细胞

癌有关。无机砷的致死量估计为 0.6 mg/kg, 估计摄入致死量后 1~4 天会导致死亡^[28]。建议做好环境监测和保护, 个人尽量避免或减少不必要的砷接触。

参考文献:

- [1] Duker A A, Carranza E J M, Hale M. Arsenic geochemistry and health[J]. *Environ Int*, 2005, 31(5): 631-641.
- [2] Haynes W M. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 96th Edition[M]. Florida: CRC Press, 2016; 4-5.
- [3] Jolliffe D M. A history of the use of arsenicals in man [J]. *J R Soc Med*, 1993, 86(5): 287-289.
- [4] Frost D V. Arsenicals in biology—retrospect and prospect[J]. *Fed Proc*, 1967, 26(1): 194-208.
- [5] James P H, Gloria J H, Nick H P. Proctor and Hughes' Chemical hazards of the Workplace, fifth edition[M]. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2004: 55-58.
- [6] Jiang Y N, Shen X Y, Zhi F N, et al. An overview of arsenic trioxide-involved combined treatment algorithms for leukemia: basic concepts and clinical implications [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 266.
- [7] Guo H Q, Li X H, Zhang Y W, et al. Metabolic characteristics related to the hazardous effects of environmental arsenic on humans; a metabolomic review [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 236: 113459.
- [8] Mondal R, Majumdar A, Sarkar S, et al. An extensive review of arsenic dynamics and its distribution in soil-aqueous-rice plant systems in south and Southeast Asia with bibliographic and meta-data analysis [J]. *Chemosphere*, 2024, 352: 141460.
- [9] Chandel M, Sharma A K, Thakur K, et al. Poison in the water: Arsenic's silent assault on fish health[J]. *J Appl Toxicol*, 2024, 44(9): 1282-1301.
- [10] Nawrocka A, Durkalec M, Michalski M, et al. Simple and reliable determination of total arsenic and its species in seafood by ICP-MS and HPLC-ICP-MS[J]. *Food Chem*, 2022, 379: 132045.
- [11] Camurati J R, Salomone V N. Arsenic in edible macroalgae: an integrated approach [J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2020, 23(1): 1-12.
- [12] Raju N J. Arsenic in the geo-environment; a review of sources, geochemical processes, toxicity and removal technologies[J]. *Environ Res*, 2022, 203: 111782.
- [13] Hutton J T, Christians B L, Dippel R L. Arsenic poisoning[J]. *N Engl J Med*, 1982, 307(17): 1080.
- [14] Mackell M A, Gantner G E, Poklis A, et al. An unsuspected arsenic poisoning murder disclosed by forensic autopsy[J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 1985, 6(4): 358-361.
- [15] Rahaman M S, Rahman M M, Mise N, et al. Environmental arsenic exposure and its contribution to human diseases, toxicity mechanism and management [J]. *Environ Pollut*, 2021, 289: 117940.
- [16] Honma T, Ohba H, Kaneko-Kadokura A, et al. Optimal soil eh, pH, and water management for simultaneously minimizing arsenic and cadmium concentrations in rice grains[J]. *Environ Sci Technol*, 2016, 50(8): 4178-4185.
- [17] Argos M, Kalra T, Rathouz P J, et al. Arsenic exposure from drinking water, and all-cause and chronic-disease mortalities in Bangladesh (HEALS): a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2010, 376(9737): 252-258.
- [18] Martinez V D, Vucic E A, Lam S, et al. Arsenic and lung cancer in never-smokers: lessons from Chile[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(10): 1131-1132.
- [19] Kwong Y L, Todd D. Delicious poison: arsenic trioxide for the treatment of leukemia[J]. *Blood*, 1997, 89(9): 3487-3488.
- [20] Kwong Y L. Arsenic trioxide in the treatment of haematological malignancies[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2004, 3(6): 589-597.
- [21] Qiu T M, Pei P, Yao X F, et al. Taurine attenuates arsenic-induced pyroptosis and nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting the autophagic-inflammasomal pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 946.
- [22] Zhai Y H, Liu M, Yang T, et al. Self-activated arsenic manganite nanohybrids for visible and synergistic thermo/immuno-arsenotherapy[J]. *J Control Release*, 2022, 350: 761-776.
- [23] Liu J F, Li X, Chen J Y, et al. Arsenic-loaded biomimetic iron oxide nanoparticles for enhanced ferroptosis-inducing therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(5): 6260-6273.
- [24] Zhao Y P, Zang G C, Yin T Y, et al. A novel mechanism of inhibiting in-stent restenosis with arsenic trioxide drug-eluting stent: enhancing contractile phenotype of vascular smooth muscle cells via YAP pathway[J]. *Bioact Mater*, 2020, 6(2): 375-385.
- [25] Palma-Lara I, Martínez-Castillo M, Quintana-Pérez J C, et al. Arsenic exposure: a public health problem leading to several cancers[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*,

- 2020, 110: 104539.
- [26] González M J, Aguilar M V, Martínez M C. Mechanisms of absorption of As₂O₅ from rat small intestine: the effect of different parameters[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 1997, 11(4): 239-247.
- [27] Silver S, Misra T K. Bacterial transformations of and resistances to heavy metals[J]. *Basic Life Sci*, 1984, 28: 23-46.
- [28] Ratnaike R N. Acute and chronic arsenic toxicity[J]. *Postgrad Med J*, 2003, 79(933): 391-396.
- [29] Watanabe T, Hirano S. Metabolism of arsenic and its toxicological relevance[J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87(6): 969-979.
- [30] Drobná Z, Walton F S, Harmon A W, et al. Interspecies differences in metabolism of arsenic by cultured primary hepatocytes [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 245(1): 47-56.
- [31] Campbell K M, Nordstrom D K. Arsenic speciation and sorption in natural environments [J]. *Rev Mineral Geochem*, 2014, 79(1): 185-216.
- [32] Hopenhayn-Rich C, Smith A H, Goeden H M. Human studies do not support the methylation threshold hypothesis for the toxicity of inorganic arsenic [J]. *Environ Res*, 1993, 60(2): 161-177.
- [33] Benramdane L, Accominotti M, Fanton L, et al. Arsenic speciation in human organs following fatal arsenic trioxide poisoning—a case report [J]. *Clin Chem*, 1999, 45(2): 301-306.
- [34] Merian E, Anke M, Ihnat M. Elements and their Compounds in the Environment: Occurrence, Analysis and Biological Relevance, 2nd edition[M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2004: 1321-1346.
- [35] Petrick J S, Jagadish B, Mash E A, et al. Monomethylarsonous acid (MMA(III)) and arsenite: LD₅₀ in hamsters and in vitro inhibition of pyruvate dehydrogenase[J]. *Chem Res Toxicol*, 2001, 14(6): 651-656.
- [36] Deeley R G, Westlake C, Cole S P C. Transmembrane transport of endo- and xenobiotics by mammalian ATP-binding cassette multidrug resistance proteins [J]. *Physiol Rev*, 2006, 86(3): 849-899.
- [37] Keppler D. Multidrug resistance proteins (MRPs, ABCs): importance for pathophysiology and drug therapy[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2011(201): 299-323.
- [38] Banerjee M, Carew M W, Roggenbeck B A, et al. A novel pathway for arsenic elimination: human multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4) mediates cellular export of dimethylarsinic acid (DMAV) and the diglutathione conjugate of monomethylarsonous acid (MMAIII)[J]. *Mol Pharmacol*, 2014, 86(2): 168-179.
- [39] Yamauchi H, Kaise T, Takahashi K, et al. Toxicity and metabolism of trimethylarsine in mice and hamsters [J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1990, 14(2): 399-407.
- [40] Rossman T G. Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach[J]. *Mutat Res*, 2003, 533(1/2): 37-65.
- [41] Jha S K, Mishra V K, Damodaran T, et al. Arsenic in the groundwater: Occurrence, toxicological activities, and remedies [J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2017, 35(2): 84-103.
- [42] Flora S S, Bhadauria S, Kannan G M, et al. Arsenic induced oxidative stress and the role of antioxidant supplementation during chelation: a review [J]. *J Environ Biol*, 2007, 28(2 Suppl): 333-347.
- [43] Kim Y J, Kim J M. Arsenic toxicity in male reproduction and development[J]. *Dev Reprod*, 2015, 19(4): 167-180.
- [44] Lagunas R. Sugar-arsenate esters: thermodynamics and biochemical behavior[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1980, 205(1): 67-75.
- [45] Boquist L, Boquist S, Ericsson I. Structural beta-cell changes and transient hyperglycemia in mice treated with compounds inducing inhibited citric acid cycle enzyme activity[J]. *Diabetes*, 1988, 37(1): 89-98.
- [46] Reichl F X, Szinicz L, Kreppel H, et al. Effect of arsenic on carbohydrate metabolism after single or repeated injection in guinea pigs [J]. *Arch Toxicol*, 1988, 62(6): 473-475.
- [47] Reichl F X, Kreppel H, Szinicz L, et al. Effect of glucose treatment on carbohydrate content in various organs in mice after acute As₂O₃ poisoning [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1991, 33(3): 230-235.
- [48] Zhu H H, Ma Y F, Yu K, et al. Early death and survival of patients with acute promyelocytic leukemia in ATRA plus arsenic era: a population-based study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 762653.
- [49] Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(6): 123.
- [50] Ghiaur A, Doran C, Gaman M A, et al. Acute promyelocytic leukemia; review of complications related to all-trans retinoic acid and arsenic trioxide therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(6): 1160.
- [51] Liu Q, Hilsenbeck S, Gazitt Y. Arsenic trioxide-induced apoptosis in myeloma cells: p53-dependent G1 or G2/M cell cycle arrest, activation of caspase-8 or caspase-9, and synergy with APO2/TRAIL[J]. *Blood*,

- 2003, 101(10): 4078-4087.
- [52] Kitamura K, Minami Y, Yamamoto K, et al. Involvement of CD95-independent caspase 8 activation in arsenic trioxide-induced apoptosis[J]. *Leukemia*, 2000, 14(10): 1743-1750.
- [53] Chen G Q, Zhu J, Shi X G, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As_2O_3 induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins[J]. *Blood*, 1996, 88(3): 1052-1061.
- [54] Halicka H D, Smolewski P, Darzynkiewicz Z, et al. Arsenic trioxide arrests cells early in mitosis leading to apoptosis[J]. *Cell Cycle*, 2002, 1(3): 201-209.
- [55] Fowler B A, Weissberg J B. Arsenic poisoning[J]. *N Engl J Med*, 1974, 291(22): 1171-1174.
- [56] Danielson C, Houseworth J, Skipworth E, et al. Arsenic toxicity treated with red blood cell and plasma exchanges [J]. *Transfusion*, 2006, 46(9): 1576-1579.
- [57] Ganie S Y, Javaid D, Hajam Y A, et al. Arsenic toxicity: sources, pathophysiology and mechanism[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2024, 13(1): tfad111.
- [58] Hughes M F. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action[J]. *Toxicol Lett*, 2002, 133(1): 1-16.
- [59] Sattar A, Xie S Y, Hafeez M A, et al. Metabolism and toxicity of arsenicals in mammals[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 48: 214-224.
- [60] Winski S L, Carter D E. Arsenate toxicity in human erythrocytes: characterization of morphologic changes and determination of the mechanism of damage[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 1998, 53(5): 345-355.
- [61] Kingston R L, Hall S, Sioris L. Clinical observations and medical outcome in 149 cases of arsenate ant killer ingestion[J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1993, 31(4): 581-591.
- [62] Heyman A, Pfeiffer J B Jr, Willett R W, et al. Peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication; a study of 41 cases with observations on the effects of BAL (2, 3, dimercapto-propanol)[J]. *N Engl J Med*, 1956, 254(9): 401-409.
- [63] Ghariani M, Adrien M L, Raucoules M, et al. Subacute arsenic poisoning[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1991, 10(3): 304-307.
- [64] Campbell J P, Alvarez J A. Acute arsenic intoxication [J]. *Am Fam Physician*, 1989, 40(6): 93-97.
- [65] Beckman K J, Bauman J L, Pimental P A, et al. Arsenic-induced torsade de pointes[J]. *Crit Care Med*, 1991, 19(2): 290-292.
- [66] Gousios A G, Adelson L. Electrocardiographic and radiographic findings in acute arsenic poisoning[J]. *Am J Med*, 1959, 27: 659-663.
- [67] Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review [J]. *Drug Saf*, 2015, 38(2): 129-152.
- [68] Bolliger C T, van Zijl P, Louw J A. Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning[J]. *Respiration*, 1992, 59(1): 57-61.
- [69] Ghosh P, Banerjee M, De Chaudhuri S, et al. Comparison of health effects between individuals with and without skin lesions in the population exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India [J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2007, 17(3): 215-223.
- [70] Robles-Osorio M L, Sabath-Silva E, Sabath E. Arsenic-mediated nephrotoxicity[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(4): 542-547.
- [71] Valappil A V, Mammen A. Subacute arsenic neuropathy: clinical and electrophysiological observations[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2019, 10(3): 529-532.
- [72] Nagnath S G, Snehal D T, Gopal G, et al. A critique review on arsenic poisoning[J]. *Int J Emerg Technol*, 2023, 10(8): e396-e401.
- [73] Kaur G, Desai K P, Chang I Y, et al. A clinical perspective on arsenic exposure and development of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(6): 1167-1174.
- [74] Le Quesne P M, McLeod J G. Peripheral neuropathy following a single exposure to arsenic. Clinical course in four patients with electrophysiological and histological studies[J]. *J Neurol Sci*, 1977, 32(3): 437-451.
- [75] Bansal S K, Haldar N, Dhand U K, et al. Phrenic neuropathy in arsenic poisoning[J]. *Chest*, 1991, 100(3): 878-880.
- [76] Zaloga G P, Deal J, Spurling T, et al. Unusual manifestations of arsenic intoxication[J]. *Am J Med Sci*, 1985, 289(5): 210-214.
- [77] Pichler G, Grau-Perez M, Tellez-Plaza M, et al. Association of arsenic exposure with cardiac geometry and left ventricular function in young adults [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(5): e009018.
- [78] Rehman M U, Khan R, Khan A, et al. Fate of arsenic in living systems: Implications for sustainable and safe food chains [J]. *J Hazard Mater*, 2021, 417(1): 126050.
- [79] Lei H L, Wei H J, Ho H Y, et al. Relationship

- between risk factors for infertility in women and lead, cadmium, and arsenic blood levels: a cross-sectional study from Taiwan[J]. *BMC Public Health*, 2015, 15: 1220.
- [80] Pace C, Smith-Gagen J, Angermann J. Arsenic methylation capacity and metabolic syndrome in the 2013-2014 U. S. national health and nutrition examination survey (NHANES)[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(1): 168.
- [81] Živancevic K, Živanovic J, Baralic K, et al. Integrative investigation of hematotoxic effects induced by low doses of lead, cadmium, mercury and arsenic mixture: in vivo and in silico approach[J]. *Sci Total Environ*, 2024, 930: 172608.
- [82] Lerman B B, Ali N, Green D. Megaloblastic, dyserythropoietic Anemia following arsenic ingestion [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 1980, 10(6): 515-517.
- [83] Rahman M M, Ng J C, Naidu R. Chronic exposure of arsenic via drinking water and its adverse health impacts on humans[J]. *Environ Geochem Health*, 2009, 31 (Suppl 1): 189-200.
- [84] Schwartz R A. Arsenic and the skin [J]. *Int J Dermatology*, 1997, 36(4): 241-250.
- [85] Maloney M E. Arsenic in dermatology[J]. *Dermatol Surg*, 1996, 22(3): 301-304.
- [86] Tang G T, Elakis J, Scardamaglia L. Cutaneous manifestations and treatment of arsenic toxicity: a systematic review[J]. *Skin Health Dis*, 2023, 3(4): e231.
- [87] Santra A, Das Gupta J, De B K, et al. Hepatic manifestations in chronic arsenic toxicity[J]. *Indian J Gastroenterol*, 1999, 18(4): 152-155.
- [88] Saha J C, Dikshit A K, Bandyopadhyay M, et al. A review of arsenic poisoning and its effects on human health[J]. *Crit Rev Environ Sci Technol*, 1999, 29(3): 281-313.
- [89] Parvez F, Chen Y, Brandt-Rauf P W, et al. A prospective study of respiratory symptoms associated with chronic arsenic exposure in Bangladesh; findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS)[J]. *Thorax*, 2010, 65(6): 528-533.
- [90] Martínez-Castillo M, García-Montalvo E A, Arellano-Mendoza M G, et al. Arsenic exposure and non-carcinogenic health effects [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(12_suppl): S826-S850.
- [91] Wang W J, Xie Z T, Lin Y, et al. Association of inorganic arsenic exposure with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2014, 68(2): 176-184.
- [92] Mohammed Abdul K S, Jayasinghe S S, Chandana E P S, et al. Arsenic and human health effects: a review [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 40(3): 828-846.
- [93] Pakulska D, Czerczak S. Hazardous effects of arsine: a short review [J]. *Int J Occup Med Environ Health*, 2006, 19(1): 36-44.
- [94] Ashley-Martin J, Fisher M, Belanger P, et al. Biomonitoring of inorganic arsenic species in pregnancy [J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2023, 33(6): 921-932.
- [95] Lugo G, Cassady G, Palmisano P. Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death[J]. *Am J Dis Child*, 1969, 117(3): 328-330.
- [96] Wang A, Holladay S D, Wolf D C, et al. Reproductive and developmental toxicity of arsenic in rodents: a review[J]. *Int J Toxicol*, 2006, 25(5): 319-331.
- [97] Tanaka Y K, Matsushashi K, Ogra Y. Analytical techniques for arsenic speciation[J]. *Anal Sci*, 2025, 41(4): 317-321.
- [98] Barlow N L, Bradberry S M. Investigation and monitoring of heavy metal poisoning[J]. *J Clin Pathol*, 2023, 76(2): 82-97.
- [99] Bjørklund G, Oliinyk P, Lysiuk R, et al. Arsenic intoxication: general aspects and chelating agents[J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(6): 1879-1897.
- [100] Wagner S L, Weswig P. Arsenic in blood and urine of forest workers as indices of exposure to cacodylic acid [J]. *Arch Environ Health*, 1974, 28(2): 77-79.
- [101] Calderon R L, Hudgens E, Le X C, et al. Excretion of arsenic in urine as a function of exposure to arsenic in drinking water[J]. *Environ Health Perspect*, 1999, 107(8): 663-667.
- [102] Feldmann J, Lai V W, Cullen W R, et al. Sample preparation and storage can change arsenic speciation in human urine[J]. *Clin Chem*, 1999, 45(11): 1988-1997.
- [103] Kyle R A, Pease G L. Hematologic aspects of arsenic intoxication[J]. *N Engl J Med*, 1965, 273: 18-23.
- [104] Kersjes M P, Maurer J R, Trestrail J H, et al. An analysis of arsenic exposures referred to the Blodgett Regional Poison Center[J]. *Vet Hum Toxicol*, 1987, 29(1): 75-78.
- [105] Katz S A. On the use of hair analysis for assessing arsenic intoxication [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(6): 977.
- [106] Cullen N M, Wolf L R, St Clair D. Pediatric arsenic ingestion[J]. *Am J Emerg Med*, 1995, 13(4): 432-435.

- [107] Oh S J. Electrophysiological profile in arsenic neuropathy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991, 54(12): 1103-1105.
- [108] Liebl B, Mückter H, Doklea E, et al. Influence of glucose on the toxicity of oxophenylarsine in MDCK cells[J]. *Arch Toxicol*, 1995, 69(6): 421-424.
- [109] Szinicz L, Forth W. Effect of As_2O_3 on gluconeogenesis[J]. *Arch Toxicol*, 1988, 61(6): 444-449.
- [110] Reichl F X, Hunder G, Liebl B, et al. Effect of DMPS and various adsorbents on the arsenic excretion in Guinea-pigs after injection with As_2O_3 [J]. *Arch Toxicol*, 1995, 69(10): 712-717.
- [111] Wang M C, Bera G, Mitra K, et al. Tight sorption of arsenic, cadmium, mercury, and lead by edible activated carbon and acid-processed montmorillonite clay[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(6): 6758-6770.
- [112] Lee D C, Roberts J R, Kelly J J, et al. Whole-bowel irrigation as an adjunct in the treatment of radiopaque arsenic[J]. *Am J Emerg Med*, 1995, 13(2): 244-245.
- [113] Ornillo C, Harbord N. Fundamentals of toxicology—approach to the poisoned patient [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2020, 27(1): 5-10.
- [114] Mückter H, Liebl B, Reichl F X, et al. Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote [J]. *Hum Exp Toxicol*, 1997, 16(8): 460-465.
- [115] Lewis S N, Mary A H, Neal A L, et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Eleventh Edition* [M]. United States: McGraw-Hill Education, 2019: 1237-1245.
- [116] Jenkins R B. Inorganic arsenic and the nervous system [J]. *Brain*, 1966, 89(3): 479-498.
- [117] Aposhian H V, Maiorino R M, Gonzalez-Ramirez D, et al. Mobilization of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents[J]. *Toxicology*, 1995, 97(1/2/3): 23-38.
- [118] Vilensky J A, Redman K. British anti-lewisite (dimercaprol): an amazing history [J]. *Ann Emerg Med*, 2003, 41(3): 378-383.
- [119] Aposhian H V, Carter D E, Hoover T D, et al. DMSA, DMPS, and DMPA—as arsenic antidotes[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1984, 4(2): S58-S70.
- [120] Khan S S, Sharma A, Flora S J S. Phytochemicals in the management of arsenic toxicity [J]. *Chem Res Toxicol*, 2022, 35(6): 916-934.
- [121] Blythe D, Joyce D A. Clearance of arsenic by haemodialysis after acute poisoning with arsenic trioxide[J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27(1): 334.
- [122] Mathieu D, Mathieu-Nolf M, Germain-Alonso M, et al. Massive arsenic poisoning—effect of hemodialysis and dimercaprol on arsenic kinetics[J]. *Intensive Care Med*, 1992, 18(1): 47-50.
- [123] Agarwal A, Kumar Kn S, Jorwal P, et al. Arsenic intoxication with renal failure managed with hemodialysis alone: a case report [J]. *Drug Discov Ther*, 2022, 16(1): 49-51.
- [124] Balali-Mood M, Eizadi-Mood N, Hassanian-Moghaddam H, et al. Recent advances in the clinical management of intoxication by five heavy metals: Mercury, lead, chromium, cadmium and arsenic[J]. *Heliyon*, 2025, 11(4): e42696.
- [125] Song Y, Wang D, Li H, et al. Severe acute arsine poisoning treated by plasma exchange[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2007, 45(6): 721-727.
- [126] United Nations Children's Fund and World Health Organization. *Arsenic Primer Guidance on the Investigation and Mitigation of Arsenic Contamination* [M]. New York: United Nations Children's Fund and World Health Organization, 2018: 1-68.

[收稿日期 2024-04-21]