

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.28.008

文章编号: 1005-8982 (2018) 28-0045-06

砷中毒地区女性妊娠结局及生殖系统疾病 生物学标志物的研究

冯琳¹, 张媛², 孟玉春², 杨静逸³, 孙浏³, 余雄武⁴

(1. 云南省曲靖市妇幼保健院 妇一科, 云南 曲靖 655000; 2. 云南省曲靖市妇幼保健院 产二科, 云南 曲靖 655000; 3. 云南舜喜再生医学工程有限公司研究中心, 云南 昆明 650000; 4. 云南省曲靖市妇幼保健院 普外科, 云南 曲靖 655000)

摘要: 目的 探讨不同砷中毒地区女性生殖系统损伤的生物标志物。**方法** 收集曲靖市不同砷暴露地区女性的资料, 将不同砷暴露地区的女性按照暴露剂量不同分为低砷暴露组和高砷暴露组, 把非暴露地区的女性作为对照组。采用氢化物发生-原子吸收分光光度法测定尿液中和外周血中砷的含量。酶联免疫吸附试验检测血中砷含量及雌激素水平。**结果** 生活在高砷地区的女性妊娠期出现妊娠期高血压和妊娠期不良妊娠结局的概率 < 对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 高砷地区的女性生殖系统肿瘤的发生率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随着砷暴露浓度增高, 女性的血砷和尿砷呈增高的趋势, 且存在剂量-效应关系, 砷暴露组女性体内的血砷和尿砷高于对照组女性体内的水平, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。高砷暴露组和低砷暴露组女性体内的雌二醇 (E2) 激素水平低于对照组女性体内水平, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 高砷暴露组和低砷暴露组女性体内的孕激素 (P4)、黄体生成素 (LH) 激素水平低于对照组女性体内激素水平, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同水平的砷暴露影响女性性腺的雌激素受体的表达水平, 在低砷暴露组和高砷暴露组女性的子宫和卵巢中发生了雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 高表达的情况。**结论** 尿砷、血砷可以作为砷暴露地区女性生殖系统损害的暴露标志物, E2、P4、LH、ER、PR 可作为效应标志物。

关键词: 砷中毒; 女性; 生物标志物; 雌激素; 雌激素受体

中图分类号: R711.4

文献标识码: A

Pregnancy outcomes in different arsenic poisoning regions and biomarkers of female reproductive system injury

Lin Feng¹, Yuan Zhang², Yu-chun Meng², Jing-yi Yang³, Liu Sun³, Xiong-wu Yu⁴

(1. The First Department of Gynecology, 2. The Second Department of Obstetrics, Qujing Maternal and Child Health-care Hospital, Qujing, Yunnan 655000, China; 3. Yunnan Shunxi Regenerative Medical Engineering Co., Ltd, Kunming, Yunnan 650000; 4. Department of General Surgery, Qujing Maternal and Child Health-care Hospital, Qujing, Yunnan 655000, China)

Abstract: Objective To explore the biomarkers of female reproductive system damage in different arsenic poisoning areas. **Methods** The data of women exposed to arsenic in different areas of Qujing city were collected, According to different concentrations of arsenic exposure, the subjects were divided into a high-dose exposure group and a low-dose exposure group. The women in the unexposed areas were enrolled into the control group. The content of arsenic in urine and peripheral blood was determined by hydride generation-atomic absorption spectrophotometry. The levels of estrogen and progesterone in serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results**

收稿日期: 2018-03-06

The women living in the high-arsenic-exposure areas were more likely to have gestational hypertension and adverse pregnancy outcomes than those in the non-arsenic-exposure areas ($P < 0.05$). The total incidence of the reproductive system tumors in the high-dose exposure group was also significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). With the increase of arsenic exposure concentration, the levels of blood arsenic and urine arsenic in the women tended to increase, and there was a dose-response relationship; the levels of blood arsenic and urine arsenic in the arsenic exposure groups were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of estradiol (E2), progesterone (P4) and luteinizing hormone (LH) in the high-dose exposure group and the low-dose exposure group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Different levels of arsenic exposure affected the expression level of estrogen receptor in female gonad. The high expressions of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) were found in the uteruses and ovaries of the women in the low-dose exposure group and the high-dose exposure group. **Conclusions** Urinary arsenic and blood arsenic can be used as the exposure markers of the female reproductive system damage in arsenic-exposure areas, while E2, P4, LH, ER and PR can be used as markers of effect.

Keywords: arsenic poisoning; female; biomarkers; estrogen; estrogen receptor

单质砷和砷的化合物已被国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 明确认定为人类确定致癌物^[1]。国外流行病学研究人员通过流行病学研究发现, 慢性饮水型砷暴露与全身各系统非恶性疾病及恶性肿瘤的发生密切相关^[2-3]。据国内外文献报道提示长期低剂量接触砷可以引发多种疾病, 如人体皮肤色素沉着、色素分布异常, 皮肤角化过度或角化不全, 外周神经病变、脑血管及周围血管病变, 生殖功能障碍和全身各器官的肿瘤等^[4-5]。本文通过测定砷暴露地区女性的生殖系统生物标志物的水平, 初步探讨砷暴露对女性生殖系统的损伤。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

收集 2014 年曲靖某砷中毒地区成年女性 (18 岁及以上) 6 424 例相关资料, 平均年龄 (28 ± 3) 岁。纳入标准为在砷暴露地区居住超过 15 年的女性, 排除标准为接触砷及其砷化物的相关职业人员。所有研究对象都符合纳入标准并且签署知情同意书。按照我国国家标准规定饮水砷卫生标准和我国曲靖地区地下水含砷的水平以及参考文献 [6] 后, 将研究对象按饮水砷浓度不同, 分成低砷暴露组 ($0.01 \text{ mg/L} \leq \text{饮水砷浓度} < 0.1 \text{ mg/L}$) (1 922 例), 高砷暴露组 (饮水砷浓度 $\geq 0.1 \text{ mg/L}$) (1 502 例), 非砷暴露地区的成年女性 (18 岁及以上) 作为对照组, 饮水砷浓度 $< 0.01 \text{ mg/L}$ (3 000 例)。

1.2 主要试剂和仪器设备

雌二醇 (Estradiol, E2)、孕激素 (Progesterone, P4)、黄体生成素 (Luteinizing hormone, LH) (南京建

成生物工程研究所), ER 单克隆抗体、PR 单克隆抗体, (福建迈新生物技术有限公司), 浓缩型 DAB 试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司), 磷酸盐缓冲液 (PBS) (美国 Hyclone 公司), 中性树胶 (北京索莱宝科技有限公司), 无水乙醇 (天津开通化学试剂有限公司), 二甲苯 (天津市开通化学试剂有限公司), 苏木素 (北京索莱宝科技有限公司), 甲醇 (天津市开通化学试剂有限公司), 双氧水 H_2O_2 (天津市开通化学试剂有限公司)。ASA-2SP 砷形态分析仪 (日本岛津公司), 原子吸收分光光度计 (德国耶拿公司), SRAF-16C 型电磁炉 (日本 Shimadzu 公司), 显微镜 (德国 Hund 公司)。

1.3 标本的采集及检测

1.3.1 尿样、血样的采集与检测 留取研究对象尿液 20 ml 左右贮存于洁净试管中, 冷藏运回实验室, 置于 -20°C 冰箱冷冻待测。取研究对象的中段尿 4 ml 于洁净的 10 ml 玻璃试管中, 向尿样试管中加入 2 mol/L 的氢氧化钠 8 ml, 混匀、高温 (100°C) 加热 3 h, 震荡 1 次/h。现场采取研究对象血液 5 ml 置于采血管中, 冷藏运回实验室, 置于 -20°C 冰箱冷冻待测。严格按照 E2、P4、LH 试剂盒说明说操作, 检测相应的激素水平。原子吸收分光光度计 (193.7 nm) 测定待测血液和尿液中的砷含量。

1.3.2 子宫和卵巢样本的采集 通过穿刺方式采集活检标本经 4% 甲醛固定, 常规脱水, 石蜡包埋, $4 \mu\text{m}$ 厚连续切片, 进行免疫组织化学染色。

1.4 研究方法

1.4.1 砷含量及血中雌激素水平检测 用氢原子吸收分光光度法测定尿液中和外周血中砷的含量。酶联

免疫吸附试验检测血中砷含量及雌激素水平。

1.4.2 免疫组织化学法检测 子宫和卵巢中雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 含量采用免疫组织化学法检测: ①切片: 将石蜡包埋组织作 4 μm 厚连续切片; ②烤片: 切片置于 60 $^{\circ}\text{C}$ 温箱内过夜; ③脱蜡: 常规 3 级二甲苯脱蜡 5 min, 5 级梯度酒精至水 1 min, 蒸馏水冲洗 3 min, 冲洗 3 次; ④阻断: 3% H_2O_2 甲醇溶液, 室温孵育 15 min, PBS 冲洗 3 min/次, 冲洗 3 次; ⑤抗原修复 (高温高压加热法): 将修复液置于不锈钢高压锅中煮开, 将水化好的组织片浸没在修复液中, 煮沸 1 ~ 2 min 后, 冷却; ⑥封闭: 切片加 1 滴正常非免疫动物血清, 室温下孵育 10 min; ⑦加一抗和二抗: 切片加 1 滴一抗 (ER、PR 单克隆抗体) 置于湿盒中 4 $^{\circ}\text{C}$ 电冰箱中过夜, PBS 冲洗 3 min, 冲洗 3 次; 加 1 滴生物素标记的二抗体, 置于湿盒中 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min, PBS 冲洗 3 min, 冲洗 3 次; 加 1 滴链霉素抗生物素一过氧化物酶溶液, 置于湿盒中 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min, PBS 冲洗 3 min, 冲洗 3 次; ⑧显色: 切片 1 滴加新鲜配置的 DAB 溶液, 显微镜下观察显色情况, 适时终止反应; ⑨复染、分化、返蓝: 切片苏木素复染 4 min, 清水冲洗, 盐酸酒精分化 10 s, 清水冲洗返蓝, 直至核呈蓝色, 酒精脱水, 二甲苯透明, 干燥, 中性树脂封片, 显微镜下观察结果。阳性判定标准: ER、PR 免疫组织化学染色以细胞核中出现棕黄色颗粒为其阳性判定标准。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析, 组间两两比较用 LSD- t 检验, 计数资料采用例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, 多个率两两比较采用 χ^2 分割法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组妊娠异常及生殖系统肿瘤情况比较

高砷暴露组女性妊娠期出现妊娠高血压和妊娠期不良妊娠结局的概率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=13.698$ 和 9.394, $P=0.002$ 和 0.007); 高砷暴露组女性生殖系统肿瘤的发生率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=17.324$, $P=0.001$)。见表 1。

2.2 各组血砷和尿砷含量比较

各组女性的血砷和尿砷含量差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 组间两两比较显示高砷暴露组和低砷暴露

组的血砷和尿砷含量高于对照组 ($t=9.471$ 、12.575、8.484 和 10.537, $P=0.007$ 、0.003、0.011 和 0.005); 高砷暴露组的血砷和尿砷含量高于低砷暴露组 ($t=7.463$ 和 11.486, $P=0.012$ 和 0.004), 且随着砷暴露浓度增高, 女性的血砷和尿砷呈增高的趋势, 存在剂量-效应关系。见表 2。

2.3 砷暴露对女性雌激素 E2、P4、LH 的影响

各组女性的 E2、P4、LH 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 高砷暴露组和低砷暴露组女性体内的 E2、P4、LH 水平低于对照组 ($t=17.558$ 、8.458、8.478、12.558、9.455 和 11.948, $P=0.000$ 、0.011、0.011、0.003、0.009 和 0.003); 高砷暴露组女性体内的 E2、P4、LH 水平低于低砷暴露组 ($t=17.561$ 、7.982 和 9.482, $P=0.001$ 、0.012 和 0.007), 且随着砷暴露浓度增高, 女性体内的 E2、P4、LH 呈降低的趋势。见表 3。

表 1 各组妊娠异常及生殖系统肿瘤情况的比较 例 (%)

组别	不良妊娠结局	妊娠期高血压	生殖系统肿瘤
对照组 ($n=3\ 000$)	3 (0.12)	2 (0.09)	1 (0.03)
低砷暴露组 ($n=1\ 922$)	4 (0.25)	3 (0.19)	4 (0.25)
高砷暴露组 ($n=1\ 502$)	11 (0.73) [†]	14 (1.10) [†]	22 (2.26) [†]

注: [†] 与对照组比较, $P < 0.05$

表 2 各组血砷和尿砷含量比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	血砷	尿砷
对照组 ($n=3\ 000$)	6.93 \pm 0.89	35.09 \pm 4.21
低砷暴露组 ($n=1\ 922$)	15.31 \pm 1.38 ¹⁾	43.77 \pm 5.37 ¹⁾
高砷暴露组 ($n=1\ 502$)	19.22 \pm 1.52 ¹⁾²⁾	56.76 \pm 3.78 ¹⁾²⁾
F 值	17.571	6.473
P 值	0.001	0.026

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与低砷暴露组比较, $P < 0.05$

表 3 砷暴露对女性雌激素 E2、P4、LH 的影响 (pg/ml , $\bar{x} \pm s$)

组别	E2	P4	LH
对照组 ($n=3\ 000$)	55.12 \pm 2.82	36.23 \pm 1.65	64.39 \pm 3.96
低砷暴露组 ($n=1\ 922$)	42.04 \pm 1.85 ¹⁾	30.32 \pm 1.33 ¹⁾	32.24 \pm 2.13 ¹⁾
高砷暴露组 ($n=1\ 502$)	10.56 \pm 1.30 ¹⁾²⁾	22.45 \pm 1.31 ¹⁾²⁾	21.57 \pm 2.63 ¹⁾²⁾
F 值	18.218	17.656	8.473
P 值	0.001	0.001	0.011

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与低砷暴露组比较, $P < 0.05$

2.4 雌激素受体蛋白 ER、PR 在各组女性子宫和卵巢中的表达

各组女性子宫和卵巢中雌激素受体蛋白 ER、PR 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；高砷暴露组和低砷暴露组女性子宫和卵巢中雌激素受体蛋白 ER、PR 水平高于对照组, ($t = 18.478$ 、 12.558 、 25.455 、 11.948 、 53.089 、 10.488 、 48.937 和 9.948 , $P = 0.001$ 、 0.003 、 0.000 、

0.002 、 0.000 、 0.005 、 0.000 和 0.006)；高砷暴露组女性子宫和卵巢中雌激素受体蛋白 ER、PR 水平高于低砷暴露组 ($t = 12.982$ 、 11.685 、 39.089 和 36.687 , $P = 0.003$ 、 0.003 、 0.000 和 0.000)；在低砷暴露组和高砷暴露组女性的子宫和卵巢中出现 ER、PR 高表达的情况。见表 4 和图 1~4。

表 4 各组女性子宫和卵巢中雌激素受体蛋白 ER、PR 的表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	子宫		卵巢	
	ER	PR	ER	PR
对照组 ($n = 3\ 000$)	5.35 ± 0.83	6.43 ± 0.69	5.89 ± 0.98	4.59 ± 0.85
低砷暴露组 ($n = 1\ 922$)	$20.23 \pm 1.76^{(1)}$	$25.29 \pm 2.35^{(1)}$	$18.32 \pm 2.25^{(1)}$	$15.28 \pm 1.59^{(1)}$
高砷暴露组 ($n = 1\ 502$)	$50.51 \pm 6.28^{(1)(2)}$	$62.35 \pm 8.35^{(1)(2)}$	$85.09 \pm 7.65^{(1)(2)}$	$80.21 \pm 5.63^{(1)(2)}$
F 值	6.469	7.421	17.519	17.569
P 值	0.026	0.021	0.001	0.001

注：1) 与对照组比较, $P < 0.05$ ；2) 与低砷暴露组比较, $P < 0.05$

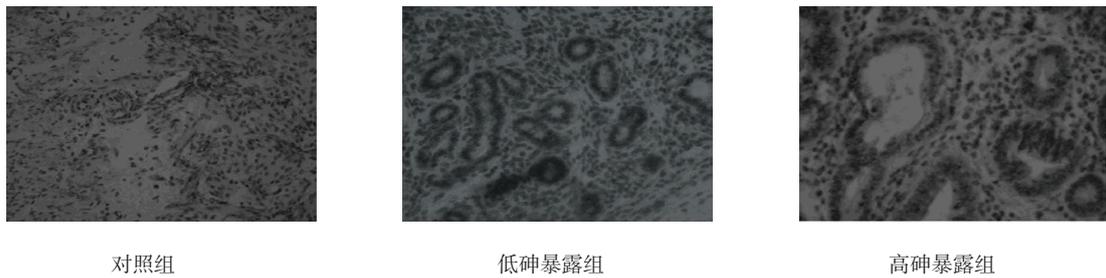


图 1 女性子宫 ER 表达 ($\times 200$)

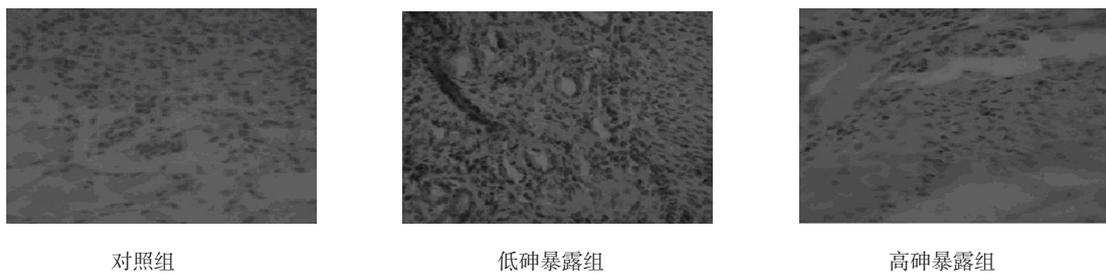


图 2 女性子宫 PR 表达 ($\times 200$)

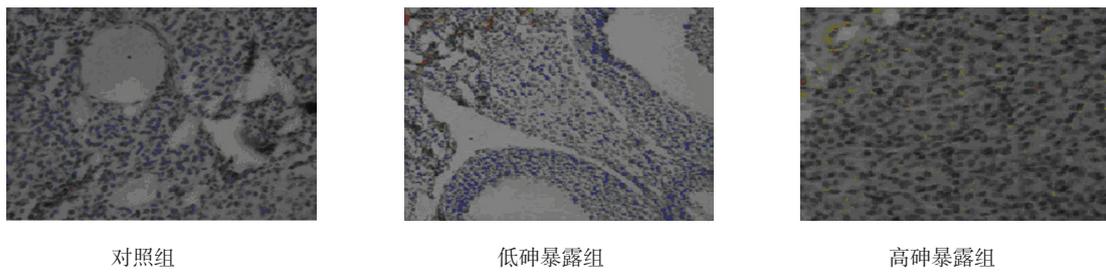


图 3 女性卵巢 ER 表达 ($\times 200$)

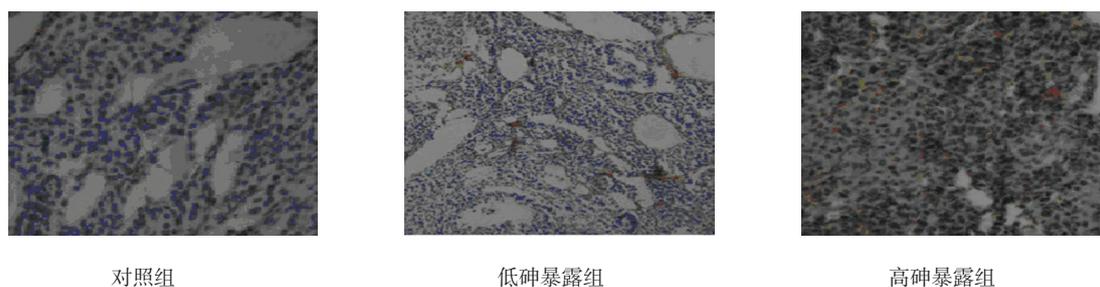


图 4 女性卵巢 PR 表达 (×200)

3 讨论

大量研究表明^[7-8], 砷作为内分泌干扰物可对女性的生殖系统有严重的毒性, 长期砷暴露可改变女性排卵周期, 使生殖系统肿瘤的发生率明显增加; 长期砷暴露还会对女性妊娠造成影响, 引发妊娠高血压及妊娠高血压并发心脏病的发生率明显增加, 易引起早产、流产、死产等不良妊娠结局; 长期砷暴露还有一定的生殖毒性, 严重者还会增加胎儿畸形的发生率。动物实验也表明^[9-10], 砷暴露可使雌性动物的卵巢和子宫重量降低, 雌激素、孕激素分泌紊乱。本研究结果提示, 砷暴露均可使女性体内的血砷和尿砷有不同程度的增加, 且有明显的剂量-效应关系。在同一水砷浓度暴露水平下, 高暴露组中女性二甲基砷酸(DMA)、总砷(TAs)含量以及一甲基化率(SMR)水平高于男性; 低暴露组和对照组无机砷(As)、DMA、TAs含量、SMR水平在不同性别间差异无统计学意义^[11], 这与本研究的结果具有一致性。

砷及其砷化物是一类环境雌激素物质^[12], 能够干扰或模拟内源性雌激素作用, 竞争性的与下丘脑、卵巢、子宫等脏器上的相应雌激素受体结合, 干扰体内雌激素的正常作用与水平, 破坏内分泌环境的平衡, 从而影响生殖系统的健康生长与正常发育, 最终可导致一系列肿瘤的发生^[13], 对雌激素的干扰途径也各不相同^[14]。破坏内分泌微环境的平衡, 诱导或抑制人体自然雌激素分泌的水平。本研究显示, 砷暴露地区女性的体内雌激素水平处于低水平, 并且砷暴露地区生殖系统肿瘤的发生率较高。

砷作为一种潜在的环境内分泌干扰物(EDCs), 低剂量即可与类固醇激素受体(SHRs)优先结合, 干扰活化的类固醇激素(孕激素、雌激素)的生物学作用, 并且能够作为转录因子与DNA结合, 从而调控基因的表达水平^[15]。砷可对ER、PR存在共同的作用途径, 砷可使这些受体产生复杂的剂量依赖效应, 如低剂量

砷暴露(0.1 ~ 1.0 μmol/L)可增强激素依赖性基因的转录与表达; 而高剂量砷暴露(1.0 ~ 5.0 μmol/L)却可以抑制激素依赖性基因的转录与表达, 提示砷可通过调控基因转录与表达而发挥作用^[15-17]。刘晓霞等^[18]研究发现, ER与雌激素结合后活化, 参与基因转录, 要么直接诱导靶基因转录, 要么通过其他方式诱导靶基因转录, 从而通过对靶基因的调控而发挥其生物学效应。砷可通过干扰激素与激素受体的结合而扰乱激素的分泌及发挥其生物学作用。本研究结果提示, 砷可以使激素受体蛋白ER、PR的表达紊乱, 影响女性的生殖健康。体外实验及动物实验提示^[19-20]砷具有雌激素样的作用。动物实验提示大鼠及小鼠动情周期紊乱, 雌性小鼠子宫和卵巢的ER和PR mRNA表达水平降低。细胞实验提示0.5 μmol/L As₂O₃对Hela细胞的ERa及PR mRNA表达水平的影响与1mmol/L的雌二醇对Hela细胞的ERa及PR mRNA表达水平的影响相似, 且它们的作用均可被雌二醇拮抗剂所拮抗。

血砷、尿砷可以作为砷暴露地区女性生殖系统损害的暴露标志物, E2、P4、LH、ER、PR可作为效应标志物。在今后的研究中, 应该加强对砷中毒病区的流行病学调查, 同时还可以开展大量动物实验及体外实验, 并且运用分子生物技术监测分析砷中毒发病及相关生物标志物, 从遗传流行病学及分子流行病学方面分析砷中毒的生物标志物, 为揭示砷中毒发病的分子机制, 为防治砷中毒提供可靠的理论依据。

参考文献:

- [1] International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Special Report: Policy, A review of Human Carcinogens-Part C: Metals, Arsenic, Dusts and Fibres[M]. IARC Press Lyon France, 2009: 453-454.
- [2] YONG F J, HUA M G, YU X J, et al. Hydrogeochemical zonation and its implication for arsenic mobilization in deep groundwaters near alluvial fans in the Hetao Basin, Inner Mongolia[J]. Journal of Hydrology, 2014, 518(518): 410-420.

- [3] YOSHIDA T, YAMAUCHI H, FAN S G. Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: dose-response relationships in review[J]. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004, 198(3): 243-252.
- [4] MAJUMDAR K K, GUHA MAZUMDER D N, GHOSE N, et al. Systemic manifestations in chronic arsenic toxicity in absence of skin lesions in West Bengal[J]. *Indian J Med Res*, 2009, 129(1): 75-82.
- [5] YU C, FEN W, JOSEPH H, et al. Arsenic exposure from drinking water, arsenic methylation capacity, and carotid intima-media thickness in Bangladesh[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2013, 178(3): 372-381.
- [6] 梁超轲, 王汉章, 马凤, 等. 饮水砷卫生标准研究进展 [J]. *中国地方病学杂志*, 2003, 22(3): 273-276.
- [7] JEROME N, TSER-SHENG L, DEBNDANATH GUHA M, et al. E-cadherin polymorphisms and susceptibility to arsenic-related skin lesions in West Bengal, India[J]. *Science of the Total Environment*, 2012, 420(420): 65-72.
- [8] ESKENAZI B, MOCARELLI P, WAENER M, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy[J]. *Environ Health Perspect*, 2002, 110(7): 629-634.
- [9] 郑冲, 张人华. 砷致雌性大鼠生殖系统损害的研究 [J]. *环境与职业学*, 2016, 33(9): 854-857.
- [10] 张人华, 郑冲, 熊慧敏. 砷中毒雌性大鼠生殖系统损伤特点及其生物学标志的基准剂量分析 [J]. *微量元素与健康研究*, 2016, 33(1): 4-6.
- [11] 韦炳干, 高健伟, 柴园庆, 等. 饮水型砷中毒病区人群砷暴露量及尿砷的季节变化 [J]. *生态毒理学报*, 2016, 11(4): 204-210.
- [12] GUO H M, SHEN Z L, ZHANG Y, et al. Geochemical comparison of high and low arsenic groundwater in the Hetao basin, Inner Mongolia[J]. *Procedia Earth and Planetary Science*, 2013, 7(1): 313-316.
- [13] GUO H M, JIA Y F, WANTY R B, et al. Contrasting distributions of groundwater arsenic and uranium in the Western Hetao Basin, Inner Mongolia: implication for origins and fate controls[J]. *Science of The Total Environment*, 2016, 541(1): 1172-1190.
- [14] WU F, JASMINE F, KIBRIYA M, et al. Interaction between arsenic exposure from drinking water and genetic susceptibility in carotid intima-media thickness in Bangladesh[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 276(3): 195-203.
- [15] IRVING J A, LEE C H, YIP S, et al. Microcystic stromal tumor: a distinctive ovarian sex cord-stromal neoplasm characterized by FOXL2, SF-1, WT-1, Cyclin D1, and β -catenin nuclear expression and CTNNB1 mutations[J]. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2015, 39(10): 1420-1426.
- [16] DAVID H, PATRIAIA D O, MARY F, et al. Immunohistochemical performance of estrogen and progesterone receptor antibodies on the dakoomnis staining platform: evaluation in multicenter studies[J]. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 2017, 25(5): 313-319.
- [17] NANDANA D, ALLAN G, SAYAN C, et al. Association of single nucleotide polymorphism with arsenic-induced skin lesions and genetic damage in exposed population of West Bengal, India[J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2016, 809(1): 50-56.
- [18] 刘晓霞, 翟曜耀, 赵越. 雌激素受体 ER α 的功能调控及相关疾病的研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2011, 33(1): 65-71.
- [19] LEE H R, KIM T H, CHOI K C. Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER α and ER β , identified by estrogen receptor knockout mouse[J]. *Laboratory Animal Research*, 2012, 28(2): 71-76.
- [20] 夏雅娟, 旭日干, 刘东军. 砷的生殖发育毒性及雌激素效应研究进展 [J]. *中国地方病学杂志*, 2010, 29(1): 112-115.

(张蕾 编辑)