

砷及 MTHFR 和 MTR 基因多态性与乳腺癌发生风险的关系

魏雪灵¹, 林 颖², 苏逢锡³, 吴邦华⁴, 任泽舫¹

(1. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510080; 2. 中山大学第一附属医院, 广东 广州 510080; 3. 中山大学第二附属医院, 广东 广州 510120; 4. 广东省职业病防治院, 广东 广州 510300)

摘要: [目的] 探讨尿砷与乳腺癌的关联, 并分析 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR) rs1801133 和甲硫氨酸合成酶(MTR) rs1805087 多态性位点对其关联的影响。[方法] 2009 年 10 月至 2010 年 7 月对新诊断的 240 例乳腺癌患者及同时期同医院体检的 246 例年龄频数匹配对照进行问卷调查、尿样和血样收集。尿砷浓度采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)检测; MTHFR rs1801133 和 MTR rs1805087 基因型采用基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)方法, 在 Sequenom 平台检测。[结果] 病例组和对对照组尿砷含量差异无统计学意义($P=0.32$)。rs1801133 和 rs1805087 在病例组和对对照组中基因型分布差异无统计学意义($P>0.05$)。rs1801133 和 rs1805087 与砷对乳腺癌发生风险不存在交互作用($P>0.05$)。[结论] 在本研究人群中, 未发现尿砷与乳腺癌风险有关联, MTHFR rs1801133 和 MTR rs1805087 位点对该关联的影响也无统计学意义。

关键词: 砷; 乳腺癌; 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶; 甲硫氨酸合成酶

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)06-0436-06

Arsenic and Polymorphisms in 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase and Methionine Synthase and Breast Cancer Risk

WEI Xue-ling¹, LIN Ying², SU Feng-xi³, et al.

(1. The School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3. The Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: [Purpose] To examine the association of arsenic with breast cancer risk, and further explored the modification effect of rs1801133 in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and rs1805087 in methionine synthase (MTR) gene on the association. [Methods] A total of 240 cases with breast cancer and 246 age-matched persons with cancer-free who attended health screening assessments were recruited from October 2009 to July 2010. Blood and urine specimens were collected before treatment for patients and after interview for controls. The urinary concentrations of arsenic were measured by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) and genotypes of rs1801133 and rs1805087 were detected by a matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) platform (Sequenom, San Diego, California, USA). [Results] The difference of urinary arsenic between case group and control group was not statistically significant and neither was genotypes of rs1801133 and rs1805087. There was no interaction between rs1801133, rs1805087 and arsenic on breast cancer risk. [Conclusion] In this study, we do not find an association between arsenic with breast cancer risk, and there is no modification effect of MTHFR rs1801133 and MTR rs1805087 on the association.

Key words: arsenic; breast cancer; MTHFR; MTR

砷作为一种确认的人类致癌物, 广泛存在于人类生产生活过程中, 可导致人类皮肤癌、肾癌、膀胱癌等癌症的发生^[1-4], 但其对乳腺癌的影响并不明确。

收稿日期: 2012-12-12

基金项目: 国家自然科学基金(81172759)和广东省大学生创新训练项目(1055812304)

通讯作者: 任泽舫, E-mail: renzef@mail.sysu.edu.cn

砷进入人体后主要通过还原和氧化甲基化过程进行代谢, 此过程与其致癌性密切相关^[5]。5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和甲硫氨酸合成酶(MTR)是甲基化过程的重要酶类^[6], 可能影响砷甲基化过程而与砷的致癌性相关^[7]。

本研究采用病例对照研究方法, 以尿砷作为其

暴露标志物, MTHFR 和 MTR 基因的常见多态位点 rs1801133 和 rs1805087 作为易感标志物, 分析尿砷与乳腺癌发生风险的关系, 为乳腺癌的病因学研究提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

连续收集 2009 年 10 月至 2010 年 7 月间中山大学附属第一医院和第二医院新发女性乳腺癌患者, 排除患有其他恶性肿瘤和转移性乳腺癌患者, 共收集到合格研究对象 270 例, 其中 240 例具有尿样、血样和有效问卷 (应答率 75%~85%)。用年龄 (± 5 岁) 频数匹配方式选取同时期在同一医院经钼靶或 B 超检测或自我报告无乳腺恶性肿瘤女性作为对照, 排除有其它部位恶性肿瘤史者, 最终获得有效对照 246 例, 有效应答率为 91.1%。所有研究对象在广州居住 5 年以上。

1.2 资料收集

本研究以面对面调查方式, 由统一培训合格的调查员进行问卷调查。调查内容包括: 一般人口学特征、疾病史、月经和生育史、避孕方式和激素使用情况、体力活动、饮食史、个人生活习惯、职业史、家族史等。病例组的临床资料从医院病历中摘抄。病例入院后治疗前, 对照组完成问卷调查后, 收集其血样和尿样。本研究经中山大学公共卫生学院科学伦理审查委员会评审, 研究对象均签署知情同意书。

1.3 尿砷检测

收集的尿样分装于高密度聚乙烯瓶中密封后, 置于 -80°C 冰箱保存备用, 最后集中送至广东省职业病防治院实验检测中心进行尿砷检测。采用电感耦合等离子体质谱 (Agilent 7500ce ICP-MS, Agilent Technologies, McMillan, TX) 检测同位素 ^{75}As 。每批检测样品同时包括病例与对照组样本, 对样品检测人员实施盲法。

检测前, 用 0.5% 稀硝酸按 1:9 比例稀释样品。金属的定量过程使用外标法与内标法进行质量控制, 内标在线加入每个样品; 吸收 30s, 稳定 25s, 重复 3 次。检测下一样品前, 用 0.5% 稀硝酸及 0.01% Triton 进行漂洗 15s。每批次包含 50 个样品及 5 个质控样品 (标准品及普通样品), 重复样品的变异系

数均小于 10%, 平均 6.4%; 其检测下限为 $0.5\mu\text{g/L}$ 。

此外, 检测每份尿样的肌酐浓度。尿砷浓度 ($\mu\text{g/L}$) 除以各自肌酐浓度 (g/L) 的商作为砷暴露水平 ($\mu\text{g/g}$), 以消除尿比重及肾脏功能的影响。

1.4 基因型分析

使用 TIANamp 基因组 DNA 提取试剂盒 (Tian-Gen Biotech Co., Ltd., Beijing, China) 提取外周血中基因组 DNA, 使用基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF), 在 Sequenom 平台 (San Diego, California, USA) 进行基因型检测, 所有操作由专业技术人员按照相关步骤进行。在病例组中, rs1801133 和 rs1805087 位点分别成功检测 233 例 (97.1%) 和 232 例 (96.7%); 在对照组中, 两位点各成功检测 237 例 (96.3%) 和 236 例 (95.9%)。两位点基因型在对照组中的分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。

1.5 统计学处理

使用 EpiData3.0 双人双录入数据, 运用 SPSS13.0 进行统计分析。定量资料用均数 $\pm$ 标准差描述, 差异比较采用 t 检验。定性资料的比较用卡方检验。多因素及交互作用分析采用非条件 Logistic 回归模型, 将已知及可能的乳腺癌的危险因素 (如年龄、婚姻状况、初潮年龄等) 纳入 Logistic 回归方程, 计算调整后的 OR 值及其 95% 可信区间; 用二因素的相乘项结果以衡量相应因素的交互作用。所有统计学检验均以 $\alpha=0.05$ 作为检验标准, 采用双侧检验。

2 结果

2.1 病例组与对照组人群特征及常见乳腺癌相关因素分布特点

最终有效研究对象为 486 例, 其中病例组 240 例, 对照组 246 例。病例组平均年龄为 50.1 ± 11.7 岁, 对照组平均年龄为 51.6 ± 12.0 岁, 两组年龄差异无统计学意义 ($P=0.15$)。病例组与对照组相比, 低教育程度、未绝经、活产数为零所占比例较大; 婚姻状况、体质指数 (BMI)、初潮年龄、绝经年龄、家族史等因素的分布差异无统计学意义 (Table 1)。

2.2 尿砷在病例组和对照组的分布特点

经尿肌酐调整后, 病例组尿砷的中位数、 P_{25} 和

Table 1 Characteristics of breast cancer case group and control group

Characteristic	Case group		Control group		χ^2	P value
	N	%	N	%		
Age (years)					1.24	0.54
≤40	50	20.8	50	20.3		
40~60	146	60.8	141	57.3		
>60	44	18.3	55	22.4		
Mean	50.1±11.7		51.6±12.0		1.44 [#]	0.15 [#]
Education					17.64	<0.01
Junior middle school or below	102	42.5	66	26.8		
Senior middle school	74	30.8	118	48.0		
College or above	58	24.2	62	25.2		
Unknown	6	2.5	0	0.0		
Marital status					3.22	0.20
Never married	14	5.8	11	4.5		
Married/living as married	208	86.7	214	87.0		
Separated/widow	11	4.6	21	8.5		
Unknown	7	2.9	0	0.0		
Body mass index (kg/m ²)					3.42	0.18
< 22	102	42.5	90	36.9		
22~	72	30.0	93	38.1		
25~	64	26.7	61	25.0		
Unknown	2	0.0	0	0.0		
Age at menarche (years)					5.62	0.06
≤12.0	41	17.1	53	21.5		
12.1~13.9	89	37.1	110	44.7		
≥14.0	100	41.7	80	32.5		
Unknown	10	4.2	3	1.2		
Menopausal status					9.54	0.002
Premenopausal	135	56.3	105	42.7		
Postmenopausal	103	42.9	141	57.3		
Unknown	2	0.8	0	0.0		
Age at menopause (years)*					1.89	0.39
≤45.0	23	22.3	24	17.0		
45.0~50.0	36	35.0	61	43.3		
>50.0	35	34.0	47	33.3		
Unknown	9	8.7	9	6.4		
Parity					20.56	<0.01
0	30	12.5	19	7.7		
1	99	41.3	152	61.8		
≥2	111	46.2	75	30.5		
Family history of breast cancer					0.28	0.60
Absent	233	97.1	239	97.2		
Present	5	2.1	7	2.8		
Unknown	2	0.8	0	0		

*Student's t-test. [#]Postmenopausal women only.

P_{75} 分别是44.6 μ g/g、31.6 μ g/g 和 78.0 μ g/g; 对照组分别为 46.4 μ g/g、33.0 μ g/g 和 71.9 μ g/g,两组尿砷浓度分布差异无统计学意义($P=0.32$)。与低浓度尿砷组相比,中、高浓度尿砷组并未增加乳腺癌发生风险,分别OR=0.90(95%CI: 0.58~1.40),0.99(95%CI: 0.64~1.52)。调整已知或者可

能的危险因素后,趋势性检验也无统计学意义。

2.3 尿砷浓度与 MTHFRrs1801133 和 MTR rs1805087 对乳腺癌发生风险的关系

以 MTHFR rs1801133 位点野生基因型 CC 为参照,CT、TT 及 CT/TT 与乳腺癌风险 OR 值分别为 0.78 (95%CI: 0.53~1.16)、0.76 (95%CI: 0.40~1.44)、0.78 (95%CI: 0.54~1.12)。调整已知或者可能的危险因素后,结果也无显著性改变(Table 2)。

以 MTR rs1805087 位点野生型 AA 为参照,GA、GG 及 GA/GG 与乳腺癌风险 OR 值分别为 1.03 (95%CI: 0.65~1.64)、1.28 (95%CI: 0.34~4.86)、1.05 (95%CI: 0.67~1.64)。

我们进一步探讨了尿砷浓度与 MTHFR rs1801133 和 MTR rs1805087 对乳腺癌发生风险是否存在交互作用。以二位点的野生型纯合子为一层,杂合子和变异型纯合子为另一层,分别分析尿砷水平与乳腺癌的关系,结果与未分层时基本一致(Table 3)。在多因素 Logistic 回归方程中的尿砷浓度与 rs1801133 交互作用项、尿砷浓度与 rs1805087 交互作用项也无统计学意义(两位点与尿砷的交互作用的 P 值分别为 0.47 和 0.12)。

2.4 尿砷浓度、MTHFR rs1801133 和 MTR rs1805087 基因型与临床病理特征关系

尿砷浓度、rs1801133 和 rs1805087 位点与乳腺癌患者的相关临床病理指标,如雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(Her-2)等,从临床特征(临床分期和转移情况等)

的关系，结果示除了尿砷浓度在不同临床分期的分布差异有统计学意义 ($P<0.05$) 外,其它差异均无显著性 (Table 4)。

3 讨 论

此前许多关于砷与乳腺癌发生相关性的研究结果并不一致^[8-12]。砷的致癌具体机制尚不明确,可能

的机制包括诱发活性氧自由基产生、影响原癌基因与抑癌基因的表达、影响细胞增殖等^[10]。Davey 等^[8]研究表明,尽管砷是一种强有力的内分泌干扰素,但未发现其与乳腺癌的发生明显相关;Aballay 等^[10]通过评估阿根廷科尔多瓦地区多种癌症的发病率分布与地下水中砷含量分布的关系发现,砷与乳腺癌发生无相关性;Dantzig^[11]发现,在印度皮肤纤维瘤患者中,砷则可能与乳腺癌发生相关。本次研究的人群是

Table 2 Associations of breast cancer risk with creatinine-adjusted urinary levels of Arsenic, polymorphisms in MTHFR (rs1801133) and MTR (rs1805087)

Genotype	Case group		Control group		OR (95%CI) [#]	OR (95%CI) [*]
	N	%	N	%		
Arsenic (μg/g)						
<35.85	83	34.6	82	33.3	1.00 (reference)	1.00 (reference)
35.85~60.18	75	31.3	82	33.3	0.90 (0.58~1.40)	0.93 (0.58~1.49)
>60.18	82	34.2	82	33.3	0.99 (0.64~1.52)	0.96 (0.61~1.53)
<i>P</i> for trend					0.96	0.87
MTHFR(rs1801133)						
CC	143	59.6	131	53.3	1.00 (reference)	1.00 (reference)
CT	70	29.2	82	33.3	0.78 (0.53~1.16)	0.87 (0.58~1.35)
TT	20	8.3	24	9.8	0.76 (0.40~1.44)	0.66 (0.33~1.32)
CT/TT	90	38.6	106	44.7	0.78 (0.54~1.12)	0.82 (0.55~1.22)
MTR(rs1805087)						
AA	183	78.9	188	79.7	1.00 (reference)	1.00 (reference)
GA	44	19.0	44	18.6	1.03 (0.65~1.64)	1.13 (0.68~1.85)
GG	5	2.2	4	1.7	1.28 (0.34~4.86)	1.72 (0.39~7.54)
GA/GG	49	21.1	48	20.3	1.05 (0.67~1.64)	1.17 (0.72,1.89)

[#] Unadjusted OR; ^{*} Adjusted for age, BMI, age at menarche, marital status, education, parity, menopausal status, and family history of breast cancer.

Table 3 Associations between creatinine-adjusted urinary levels of Arsenic and breast cancer risk stratified by polymorphisms in MTHFR (rs1801133) and MTR (rs1805087)

Genotype	Arsenic	Case group		Control group		OR (95%CI) [#]	OR (95%CI) [*]
		N	%	N	%		
MTHFR(rs1801133)							
CC	≤35.85	50	35.0	44	33.6	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	35.85~60.18	43	30.1	47	35.9	0.81 (0.45~1.44)	0.79 (0.42~1.49)
	>60.18	50	35.0	40	30.5	1.10 (0.62~1.97)	1.07 (0.57~2.04)
CT/TT	<35.85	30	33.3	36	34.0	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	35.85~60.18	31	34.4	33	31.1	1.12 (0.57~ 2.25)	1.54 (0.69~3.44)
	>60.18	29	32.2	37	34.9	0.94 (0.47~1.87)	1.18 (0.53~2.60)
<i>P</i> for interaction						0.55	0.47
MTR(rs1805087)							
AA	≤35.85	54	29.5	64	34.0	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	35.85~60.18	60	32.8	57	30.3	1.25 (0.75~2.08)	1.33 (0.76~2.31)
	>60.18	69	37.7	67	35.6	1.22 (0.75~2.00)	1.23 (0.72~2.09)
GA/GG	≤35.85	25	51.0	16	33.3	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	35.85~60.18	14	28.6	23	47.9	0.39 (0.16~0.97)	0.35 (0.11~1.11)
	>60.18	10	20.4	9	18.8	0.71 (0.24~2.13)	0.79 (0.21~2.92)
<i>P</i> for interaction						0.09	0.12

[#] Unadjusted OR; ^{*} Adjusted for age, BMI, age at menarche, marital status, education, parity, menopausal status, and family history of breast cancer.

广州市常住人口,而广州并不是过去研究中认为的高砷饮水暴露地区或者燃煤型地方性砷中毒流行区^[13-16],尿砷含量亦较低。本研究未发现砷与乳腺癌风险相关,可能是由于体内砷含量并未达到致癌剂量水平,进一步研究可以考虑在高砷暴露地区选取调查对象加以研究。

另有研究表明,个体对砷的代谢能力和耐受能力的不同可能是由甲基化相关代谢基因的多态性造成^[6]。*MTHFR* 基因定位于染色体 1p36.3,是叶酸代谢的关键酶,催化 5,10-亚甲基四氢叶酸还原成 5-甲基四氢叶酸,同型半胱氨酸(Hcy)接受 5-甲基四氢叶酸提供的甲基生成蛋氨酸。而在砷的甲基化过程中,由蛋氨酸循环产生的 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl-L-meth-ionine,SAM) 是体内无机砷代谢的甲基供体^[7]。所以,砷的毒性可能受 *MTHFR* 基因多态性的影响。*MTR* 是催化同型半胱氨酸复甲基为甲硫氨酸的重

要活性酶,rs1805087 存在多态性,其基因变异可能导致酶活性降低,进而影响砷的代谢。

既往许多对 rs1801133 与 rs1805087 多态位点与乳腺癌个体易感性关系的研究结果也并不一致^[17,18]。在日本女性中发现 *MTHFR* 的 C677T (rs1801133) 和 A1298T 位点或 *MTR* 的 A2756G (rs1805087) 位点多态性与乳腺癌发生风险无显著性联系,与饮食中的叶酸和 B 族维生素也无交互作用^[18];另一项在日本女性人群中的研究则发现 *MTHFR* 的 C677T 位点与绝经后乳腺癌存在相关^[19];一项针对全球人群的 Meta 分析(病例组 8 438 例,对照组 10 515 例)发现,*MTR* A2756G 多态性与乳腺癌危险无显著性关联,但在欧洲女性人群中则联系密切^[20]。本研究未发现该二位点与乳腺癌相关。本研究进一步探究 rs1801133 和 rs1805087 位点是否对砷与乳腺癌的关系存在修饰效应,并未发现该二

Table 4 Associations between clinical characteristics and creatinine-adjusted urinary levels of Arsenic, polymorphisms in *MTHFR* (rs1801133) and *MTR* (rs1805087) among breast cancer patients

Characteristic	Arsenic, n(%)			<i>MTHFR</i> (rs1801133), n(%)		<i>MTR</i> (rs1805087), n(%)	
	≤35.85	35.85~60.18	>60.18	CC	CT/TT	AA	AG/GG
ER							
Positive	58 (36.3)	50 (31.3)	52 (32.5)	100 (62.9)	59 (37.1)	124 (78.0)	35 (22.0)
Negative	22 (33.3)	18 (27.3)	26 (39.4)	35 (58.3)	25 (41.7)	51 (86.4)	8 (13.6)
χ^2			1.00		0.38		1.94
<i>P</i> value			0.61		0.54		0.16
PR							
Positive	46 (34.8)	43 (32.6)	43 (32.6)	83 (62.9)	49 (37.1)	103 (78.0)	29 (22.0)
Negative	34 (36.2)	25 (26.6)	35 (37.2)	52 (59.8)	35 (40.2)	72 (83.7)	14 (16.3)
χ^2			1.03		0.21		1.07
<i>P</i> value			0.60		0.64		0.30
Her-2 [#]							
Equivocal/positive	26 (34.7)	21 (28.0)	28 (37.3)	42 (60.9)	27 (39.1)	54 (78.3)	15 (21.7)
Negative	54 (36.5)	46 (31.1)	48 (32.4)	91 (61.9)	56 (38.1)	118 (80.8)	28 (19.2)
χ^2			0.55		0.02		0.19
<i>P</i> value			0.76		0.88		0.66
Clinical stage							
0/I	26 (39.4)	24 (36.4)	16 (24.2)	37 (57.8)	27 (42.2)	53 (84.1)	10 (15.9)
II	39 (34.5)	26 (23.0)	48 (42.5)	70 (63.6)	40 (36.4)	82 (74.5)	28 (25.5)
III/IV	9 (22.0)	21 (51.2)	11 (26.8)	25 (64.1)	14 (35.9)	32 (82.1)	7 (17.9)
χ^2			15.09		0.67		2.51
<i>P</i> value			<0.01*		0.71		0.29
Metastasis status							
Localized	56 (39.4)	39 (27.5)	47 (33.1)	84 (60.9)	54 (39.1)	108 (78.8)	29 (21.2)
Regional/ distant	23 (27.7)	32 (38.6)	28 (33.7)	50 (62.5)	30 (37.5)	64 (80.0)	16 (20.0)
χ^2			4.10		0.06		0.04
<i>P</i> value			0.13		0.81		0.84

位点对砷与乳腺癌发生风险存在交互作用 ($P>0.05$)。

在我们的研究中,病例组尿样和血样在入院后、治疗前即进行采集,可以避免治疗过程对样品的影响。调查问卷是由经培训合格后的调查员进行面对面访谈,可以较好地保证问卷信息的真实性。尿砷和基因位点的基因型均由对样品具体分组不知情的实验人员进行测定,可以尽量避免主观偏性。

本次研究的不足主要有以下几个方面:一是未考虑环境因素对砷暴露水平的影响。从砷的分布与人类活动关系中,我们可以发现,饮食和职业可能是影响人类对砷摄入量的重要因素^[21,22],但尿砷可以反映人体砷暴露的总量^[23];二是仅检测了2个基因的2个多态性位点,而影响砷甲基化过程的基因较多,今后增加检测其他候选基因的多态性,有利于进一步分析甲基化相关基因与砷代谢的关系。

本次研究发现,砷与个体乳腺癌的发生不相关,未发现 MTHFR rs1801133 和 MTR rs1805087 位点与乳腺癌的发生风险相关,也未发现砷与 rs1801133 和 rs1805087 位点在乳腺癌发生风险上存在交互作用,可为今后的相关研究提供参考。

参考文献:

- [1] Navarro SS, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence [J]. Cancer Causes Control, 2007, 18(1):7-27.
- [2] Park S, Bae J, Nam BH, et al. Aetiology of cancer in Asia [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2008, 9(3):371-380.
- [3] Mizoi M, Takabayashi F, Nakano M, et al. The role of trivalent dimethylated arsenic in dimethylarsinic acid-promoted skin and lung tumorigenesis in mice: tumor-promoting action through the induction of oxidative stress[J]. Toxicol Lett, 2005, 158(2):87-94.
- [4] Naranmandura H, Ogra Y, Iwata K, et al. Evidence for toxicity differences between inorganic arsenite and thioarsenicals in human bladder cancer cells [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 238(2):133-140.
- [5] Hughes MF. Arsenic methylation, oxidative stress and cancer-is there a link?[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(24):1660-1661.
- [6] Schlawicke EK, Broberg K, Concha G, et al. Genetic polymorphisms influencing arsenic metabolism: evidence from Argentina[J]. Environ Health Perspect, 2007, 115(4):599-605.
- [7] Porter KE, Basu A, Hubbard AE, et al. Association of genetic variation in cystathionine-beta-synthase and arsenic metabolism[J]. Environ Res, 2010, 110(6):580-587.
- [8] Davey JC, Bodwell JE, Gosse JA, et al. Arsenic as an endocrine disruptor: effects of arsenic on estrogen receptor-mediated gene expression in vivo and in cell culture[J]. Toxicol Sci, 2007, 98(1):75-86.
- [9] Garland M, Morris JS, Colditz GA, et al. Toenail trace element levels and breast cancer: a prospective study [J]. Am J Epidemiol, 1996, 144(7):653-660.
- [10] Aballay LR, Diaz MP, Francisca FM, et al. Cancer incidence and pattern of arsenic concentration in drinking water wells in Cordoba, Argentina[J]. Int J Environ Health Res, 2012, 22(3):220-231.
- [11] Dantzig PI. Breast cancer, dermatofibromas and arsenic[J]. Indian J Dermatol, 2009, 54(1):23-25.
- [12] Joo NS, Kim SM, Jung YS, et al. Hair iron and other minerals' level in breast cancer patients [J]. Biol Trace Elem Res, 2009, 129(1-3):28-35.
- [13] Shen YF, Sun DJ, Zhao XH, et al. Screening report in areas of endemic arsenism and high content of arsenic in China [J]. Chinese Journal of Endemiology, 2005, 24(2):172-175.[沈雁峰, 孙殿军, 赵新华, 等. 中国饮水型地方性砷中毒病区和高砷区水砷筛查报告[J]. 中国地方病学杂志, 2005, 24(2):172-175.]
- [14] Shu CL, Wang Y, Wang CS, et al. Research on endemic arsenic poisoning in China[J]. Chinese Journal of Control of Endemic Diseases, 2008, 23(5):352-354.[束长亮, 汪咏, 王彩生, 等. 我国地方性砷中毒的防制和研究概况[J]. 中国地方病防治杂志, 2008, 23(5):352-354.]
- [15] Jin YL, Liang CK, He GL, et al. Study on distribution of endemic arsenism in China[J]. Journal of Hygiene Research, 2003, 32(6):519-540.[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.]
- [16] Wang K, Jin YP. Survey on normal reference value of urinary arsine in adults of Shenyang city [J]. Chinese Journal of Industrial Medicine, 2010, 23(3):234.[王凯, 金亚平. 沈阳地区成人尿中砷含量正常参考值的检测[J]. 中国工业医学杂志, 2010, 23(3):234.]
- [17] Platek ME, Shields PG, Marian C, et al. Alcohol consumption and genetic variation in methylenetetrahydrofolate reductase and 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase in relation to breast cancer risk [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(9):2453-2459.
- [18] Ma E, Iwasaki M, Kobayashi M, et al. Dietary intake of folate, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Japan [J]. Nutr Cancer, 2009, 61(4):447-456.
- [19] Suzuki T, Matsuo K, Hirose K, et al. One-carbon metabolism-related gene polymorphisms and risk of breast cancer[J]. Carcinogenesis, 2008, 29(2):356-362.
- [20] Lu M, Wang F, Qiu J. Methionine synthase A2756G polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 18,953 subjects[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 123(1):213-217.
- [21] Yang M. A current global view of environmental and occupational cancers [J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2011, 29(3):223-249.
- [22] Oguri T, Yoshinaga J, Tao H, et al. Daily intake of inorganic arsenic and some organic arsenic species of Japanese subjects [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(8):2663-2667.
- [23] Hughes MF. Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic[J]. Environ Health Perspect, 2006, 114(11):1790-1796.