

砷及其代谢物对 *BCL-2* 基因转录本 *BCL-2α* 和 *BCL-2β* 表达的影响

阎星雨, 屈子涵, 普惠婕, 杨兴权, 周添霖, 何越峰

昆明医科大学公共卫生学院环境卫生学与职业医学系, 云南 昆明 650500



DOI 10.11836/JEOM21101

摘要:

[背景] 砷是一种毒物, 会影响细胞抗凋亡基因 *BCL-2* 及其蛋白质的表达, 但砷对 *BCL-2* 不同亚型转录本 *BCL-2α* 和 *BCL-2β* 的影响尚无相关报道。

[目的] 研究砷及其代谢物—甲基胂酸(MMA)和二甲基胂酸(DMA)对人正常支气管上皮样细胞(16HBE)和人肺腺癌细胞(A549)中 *BCL-2* 基因转录本 *BCL-2α*、*BCL-2β* 及其总和 *BCL-2T* 的影响。

[方法] 将 16HBE 细胞和 A549 细胞经体外培养后随机分成 3 大组: 等浓度的不同砷化合物(MMA、DMA 和亚砷酸钠)单独染毒组(16HBE 细胞的处理浓度为 $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, A549 细胞为 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 不同浓度的亚砷酸钠单独染毒组(16HBE 细胞的处理浓度为 1.5、3.0、 $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, A549 细胞为 20、40、 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)以及联合染毒组(即 MMA+亚砷酸钠、DMA+亚砷酸钠; 16HBE 细胞的染毒浓度分别均为 $1.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和均为 $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, A549 细胞的染毒浓度分别均为 $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 及 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 同时在各染毒组中均设立空白对照组。持续染毒 48 h 后采用实时荧光定量 PCR 检测两种细胞中 *BCL-2α*、*BCL-2β* 和 *BCL-2T* 的相对表达情况。

[结果] 不同砷化合物单独染毒: 16HBE 细胞在 $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ MMA 处理下, *BCL-2α* 和 *BCL-2T* 的表达水平均低于对照组($q=3.27$ 、 2.93 , 均 $P<0.05$), 在 $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠处理下 *BCL-2α*、*BCL-2β* 和 *BCL-2T* 的表达水平均低于各自对照组($q=11.06$ 、 3.65 、 10.70 , 均 $P<0.05$)。A549 细胞在 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DMA 处理下 *BCL-2T* 的表达水平低于对照组($q=3.12$, $P<0.05$), 在 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠处理下 *BCL-2α*、*BCL-2β* 和 *BCL-2T* 的表达水平均低于各自对照组($q=7.59$ 、 7.27 、 8.06 , 均 $P<0.05$)。亚砷酸钠单独染毒: 16HBE 细胞在 $1.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠处理下, *BCL-2α* 的表达水平低于对照组, *BCL-2β* 的表达水平高于对照组($q=6.06$ 、 11.92 , 均 $P<0.05$); 在 $3.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠处理下, *BCL-2α* 的表达水平低于对照组($q=12.72$, $P<0.05$); 在 $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠处理下, *BCL-2α*、*BCL-2β* 和 *BCL-2T* 的表达水平均低于各自对照组($q=15.72$ 、 6.79 、 6.62 , 均 $P<0.05$)。 *BCL-2α* 的表达水平随亚砷酸钠浓度升高逐渐下降($F_{\alpha\text{趋势}}=144.80$, $P<0.001$), *BCL-2β* 和 *BCL-2T* 则在 $1.5 \sim 4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内呈剂量依赖性降低($F_{\beta\text{趋势}}=135.40$, $F_{T\text{趋势}}=38.24$, 均 $P<0.001$)。在各浓度亚砷酸钠处理下 A549 细胞 *BCL-2α*、*BCL-2β* 和 *BCL-2T* 的表达水平均低于各自对照组(均 $P<0.05$); 且进一步趋势检验结果显示, *BCL-2α*、*BCL-2β* 和 *BCL-2T* 的表达水平均随亚砷酸钠浓度增加逐渐下降($F_{\alpha\text{趋势}}=31.97$, $F_{\beta\text{趋势}}=549.50$, $F_{T\text{趋势}}=252.40$, 均 $P<0.001$)。联合染毒: 在均为 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 MMA+亚砷酸钠处理下, A549 细胞 *BCL-2α*、*BCL-2β* 和 *BCL-2T* 的表达水平均高于对照组($q=6.37$ 、 14.91 、 5.33 , 均 $P<0.05$); 在均为 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 DMA+亚砷酸钠处理下, A549 细胞 *BCL-2α*、*BCL-2β* 和 *BCL-2T* 的表达水平也均高于各自对照组($q=8.60$ 、 17.29 、 6.91 , 均 $P<0.05$)

[结论] 高浓度(16HBE: $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; A549: $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的砷代谢产物单独染毒对 16HBE 及 A549 细胞的 *BCL-2* 转录本多无影响。低浓度($1.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的亚砷酸钠单独染毒可降低 16HBE 细胞 *BCL-2α* 的表达水平, 升高其 *BCL-2β* 的表达水平; 各浓度亚砷酸钠单独染毒可降低 A549 细胞中所有转录本的表达水平。高浓度($60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的 MMA 与亚砷酸钠联合染毒以及高浓度($60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的 DMA 与亚砷酸钠联合染毒均会升高 A549 细胞中 *BCL-2α*、*BCL-2β* 和 *BCL-2T* 的表达水平, 与单独染毒呈现的效应不同。

关键词: *BCL-2*; 转录本; 砷; 一甲基胂酸; 二甲基胂酸; A549 细胞; 16HBE 细胞

Effects of arsenic and its metabolites on expressions of *BCL-2α* and *BCL-2β* transcripts YAN Xingyu, QU Zihan, PU Huijie, YANG Xingquan, ZHOU Tianlin, HE Yuefeng (Department of Environmental and Occupational Health, School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China)

基金项目

国家级大学生创新创业训练计划项目(202010678054); 国家自然科学基金项目(81860572)

作者简介

阎星雨(1998—), 男, 本科;
E-mail: yanxingyu0333@163.com

通信作者

何越峰, E-mail: heyuefeng@kmmu.edu.cn

伦理审批

不需要

利益冲突

无申报

收稿日期

2021-06-18

录用日期

2021-11-11

文章编号

2095-9982(2022)01-0078-07

中图分类号

R114

文献标志码

A

► 引用

阎星雨, 屈子涵, 普惠婕, 等. 砷及其代谢物对 *BCL-2* 基因转录本 *BCL-2α* 和 *BCL-2β* 表达的影响 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(1): 78-84.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21101

Funding

This study was funded.

Correspondence to

HE Yuefeng, E-mail: heyuefeng@kmmu.edu.cn

Ethics approval

Not required

Competing interests

None declared

Received

2021-06-18

Accepted

2021-11-11

► To cite

YAN Xingyu, QU Zihan, PU Huijie, et al. Effects of arsenic and its metabolites on expressions of *BCL-2α* and *BCL-2β* transcripts[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(1): 78-84.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21101

Abstract:

[Background] Arsenic is a toxicant that can affect the expressions of the cellular anti-apoptotic gene *BCL-2* and its protein, but the effects of arsenic on *BCL-2α* and *BCL-2β* transcripts have not been reported.

[Objective] To investigate the potential effects of arsenic and its metabolites, methylarsonic acid (MMA) and dimethylarsonic acid (DMA), on *BCL-2α*, *BCL-2β*, and *BCL-2T* (total of α and β transcripts) in human bronchial epithelial cells (16HBE) and human lung adenocarcinoma cells (A549).

[Methods] 16HBE cells and A549 cells were randomly divided into three categories of exposure after *in vitro* culture: single-selected arsenic compound exposure groups with isoconcentration (16HBE cells were treated with $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ of MMA, DMA, and sodium arsenite, respectively, while A549 cells were treated with $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ of MMA, DMA, and sodium arsenite, respectively), sodium arsenite exposure groups with different concentrations (16HBE cells were treated with $1.5, 3.0, \text{ and } 4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ of sodium arsenite respectively, while A549 cells were treated with $20, 40, \text{ and } 60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ of sodium arsenite respectively), and combined exposure groups (i.e. MMA+sodium arsenite, and DMA+sodium arsenite; the exposure concentrations of 16HBE cells were both $1.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ and both $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ respectively, and those of A549 cells were both $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ and both $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ respectively). Meanwhile, a blank control group was also set up in each exposure category. After 48 h of continuous exposure, the relative expressions of *BCL-2α*, *BCL-2β*, and *BCL-2T* in both cells were detected by real-time PCR.

[Results] Regarding the single-selected arsenic compound exposure, in 16HBE cells, the expression levels of *BCL-2α* and *BCL-2T* under $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ MMA treatment were lower than those in their control groups ($q=3.27, 2.93$, both $P<0.05$), and the expression levels of *BCL-2α*, *BCL-2β*, and *BCL-2T* under $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ sodium arsenite were lower than those in their respective control groups ($q=11.06, 3.65, 10.70$, all $P<0.05$). In A549 cells, the expression level of *BCL-2T* treated with $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DMA was lower than that in the control group ($q=3.12, P<0.05$), and the expression levels of *BCL-2α*, *BCL-2β*, and *BCL-2T* treated with $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ sodium arsenite were lower than those in their respective control groups ($q=7.59, 7.27, 8.06$, all $P<0.05$). Regarding the sodium arsenite exposure: 16HBE cells treated with $1.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ sodium arsenite had a lower expression level of *BCL-2α* and a higher expression level of *BCL-2β* than those in their respective control groups ($q=6.06, 11.92$, both $P<0.05$); the expression level of *BCL-2α* under $3.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ sodium arsenite was lower than that in the control group ($q=12.72, P<0.05$); and under $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ sodium arsenite treatment, the expression levels of *BCL-2α*, *BCL-2β*, and *BCL-2T* were lower than those in their respective control groups ($q=15.72, 6.79, 6.62$, all $P<0.05$). The expression levels of *BCL-2α* gradually decreased with increasing concentrations of sodium arsenite ($F_{\alpha \text{ trend}}=144.80, P<0.001$), while *BCL-2β* and *BCL-2T* decreased in a dose-dependent manner in the range of $1.5\text{-}4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($F_{\beta \text{ trend}}=135.40, F_{T \text{ trend}}=38.24$, both $P<0.001$). In A549 cells, the expression levels of *BCL-2α*, *BCL-2β*, and *BCL-2T* under each concentration of sodium arsenite treatments were lower than those in their respective control groups (all $P<0.05$); the results of further trend tests showed that their expression levels gradually decreased with increasing concentrations of sodium arsenite ($F_{\alpha \text{ trend}}=31.97, F_{\beta \text{ trend}}=549.50, F_{T \text{ trend}}=252.40$, all $P<0.001$). Regarding the combined exposure, under MMA+sodium arsenite treatment at both $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, the expression levels of *BCL-2α*, *BCL-2β*, and *BCL-2T* in A549 cells were higher than those in their respective control groups ($q=6.37, 14.91, 5.33$, all $P<0.05$); under DMA+sodium arsenite treatment at both $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, their expression levels in A549 cells were also higher than those in their respective control group ($q=8.60, 17.29, 6.91$, all $P<0.05$).

[Conclusion] Exposure to a high concentration (16HBE: $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, A549: $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) of a single arsenic metabolite has no effect on *BCL-2* transcripts in 16HBE cells and A549 cells. Exposure to a low concentration ($1.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) of sodium arsenite alone would decrease the expression level of *BCL-2α* and increase the expression level of *BCL-2β* in 16HBE cells, and exposure to all designed concentrations of sodium arsenite alone would decrease the expressions of all transcripts in A549 cells. The combined exposure to high concentrations (both $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) of MMA plus sodium arsenite or high concentrations (both $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) of DMA plus sodium arsenite would increase the expressions of *BCL-2α*, *BCL-2β*, and *BCL-2T* in A549 cells, which are different from the effects presented by single exposure.

Keywords: *BCL-2*; transcript; arsenic; MMA; DMA; A549 cells; 16HBE cells

砷是一种天然存在的非金属毒物,在自然界中主要以氧化物、氢化物、盐等形式分布。被人体吸收后,砷可以经肝脏甲基化代谢为一甲基砷酸(methylarsonic acid, MMA)和二甲基砷酸(dimethylarsonic acid, DMA)等。砷在人体内具有双重生物学效应,既能增加多种癌症的发病率^[1-3],被国际癌症研究机构确定为 I 类致癌物;又能诱导包括肺癌细胞在内的多种癌细胞凋亡,如三氧化二砷现被广泛应用于治疗急性早幼粒细胞白血病等恶性肿瘤^[4-5],有证据显示砷代谢产物可能存在与砷不同的生物学效应^[6]。关于砷致癌和治癌的

多种机制目前尚未完全阐明,但砷在调控细胞凋亡方面的作用已引起研究者的广泛关注。*BCL-2* 是凋亡家族中非常重要的抗凋亡基因^[7],国内外已有大量研究证实,砷对细胞凋亡的影响离不开对 *BCL-2* 的调控^[8-10]。转录本是由一种基因通过转录形成的一种或多种可供编码蛋白质的成熟 mRNA。本课题组前期通过美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)查询发现 *BCL-2* 有两种不同亚型的转录本 *BCL-2α*(6881 bp)和 *BCL-2β*(1595 bp),但关于两种转录本在细胞凋亡过程中调控机制的异同以及砷和

其代谢产物对两种转录本的影响鲜有详细报道。鉴于我国西南地区非职业性砷暴露的主要途径为煤烟吸收入肺^[11],本研究选择人正常支气管上皮样细胞(16HBE)和人肺腺癌细胞(A549细胞)作为试验对象,针对两种细胞的 *BCL-2α*、*BCL-2β*及其总和 *BCL-2T*,设计多组砷染毒试验,旨在研究亚砷酸钠、MMA、DMA 以及亚砷酸钠和代谢产物联合染毒对 *BCL-2* 不同转录本的影响,为后续研究不同亚型转录本的功能机制提供思路。

1 材料与方 法

1.1 实验耗材及仪器

A549 细胞、16HBE 细胞(中科院昆明动物研究所,中国)。MCO-15 AC 型气套式 CO₂ 孵育箱(Sanyo, 日本), LC96 型 qPCR 基因扩增仪、SYBR Green I 荧光定量试剂盒(Roche, 瑞士)。RPMI-1640 培养基、MEM 培养基(Hyclone, 美国),胰蛋白酶(北京瑞达恒辉, 中国),青-链霉素混合抗体(北京索莱宝, 中国),亚砷酸钠(纯度≥99.0%, 成都西亚试剂, 中国), MMA、DMA(纯度≥99.0%, Sigma, 美国), Trizol 转录本分离试剂(Invitrogen, 美国),胎牛血清(Gibco, 美国)。

1.2 细胞培养

从液氮中取出 A549 细胞、16HBE 细胞于 37℃ 溶解离心,弃上清液后分别置于含 10.00%胎牛血清和 1.00%青-链霉素抗体的 RPMI-1640 和 MEM 培养基中培育,在 37℃、5.00%CO₂ 的培育环境下根据细胞生长状况适时换液传代。

1.3 染毒方法

将每种细胞随机分成 3 大组:等浓度的不同砷化合物单独染毒组、不同浓度的亚砷酸钠单独染毒组和联合染毒组。依据课题组前期研究^[12-13]中细胞增殖及毒性试验(MTs 法)结果确定染毒剂量。在不同砷化合物单独染毒组中:16HBE 细胞分别予以 4.5 μmol·L⁻¹的 MMA、DMA、亚砷酸钠处理,A549 细胞分别予以 60 μmol·L⁻¹的 MMA、DMA、亚砷酸钠处理;在亚砷酸钠单独染毒组中:16HBE 细胞分别予以 1.5、3.0、4.5 μmol·L⁻¹的亚砷酸钠处理,A549 细胞分别予以 20、40、60 μmol·L⁻¹的亚砷酸钠处理;在联合染毒组中:16HBE 细胞分别予以 1.5 μmol·L⁻¹MMA+1.5 μmol·L⁻¹亚砷酸钠、1.5 μmol·L⁻¹DMA+1.5 μmol·L⁻¹亚砷酸钠、4.5 μmol·L⁻¹MMA+4.5 μmol·L⁻¹亚砷酸钠及 4.5 μmol·L⁻¹DMA+4.5 μmol·L⁻¹亚砷酸钠处理;A549 细胞分别予以 20 μmol·L⁻¹MMA+20 μmol·L⁻¹亚砷酸钠、20 μmol·L⁻¹DMA+20 μmol·L⁻¹亚砷酸钠、60 μmol·L⁻¹MMA+60 μmol·L⁻¹

亚砷酸钠及 60 μmol·L⁻¹DMA+60 μmol·L⁻¹亚砷酸钠处理。同时,在 3 个染毒组中均设立空白对照组。同一种处理设置 6 个平行孔,连续染毒 48 h 后吸液洗涤,收获细胞。

1.4 转录本提取和逆转录

选择 Trizol 法提取两种细胞中所有转录本,为确保样品纯度能符合 PCR 要求,用核酸蛋白测定仪检测其光密度,当比值(*D*₂₆₀/*D*₂₈₀)处在 1.8~2.0 之间时为合格。以获得的转录本作为模板,参照试剂盒说明书步骤逆转录合成两种细胞的 cDNA,待用。

1.5 引物的设计与合成

根据从 NCBI 获得的 DNA 序列,用 Primer-BLAST 设计 *BCL-2* 和 *β-actin* 引物序列,并委托 GenePharma 公司合成。相关基因序列见表 1。

表 1 *BCL-2* 基因及 *β-actin* 引物序列

Table 1 *BCL-2* genes and *β-actin* primer sequences

引物	正向	反向
<i>BCL-2α</i>	CCTGTGGATGACTGAGTACC	GAGACAGCCAGGAGAATCA
<i>BCL-2β</i>	CTTTGAGTTCGGTGGGGTCA	CACCAAGTGCACCTACCCAG
<i>BCL-2T</i>	CGGTGGGGTCATGTGTGTG	CGGTTTCAGTACTCAGTCATCC
<i>β-actin</i>	ATTGCCGACAGGATGCAGAA	GCTGATCCACATCTGCTGGAA

1.6 qRT-PCR 检测转录本 *BCL-2α*、*BCL-2β* 和 *BCL-2T* 的表达

依据试剂盒说明书构建整个反应体系,并添加至 96 孔的 PCR 板。同一剂量组设 3 个样品孔。设 qPCR 仪反应程序:先在 95℃ 下预热 520 s,再以 95、60、72℃ 各维持 10 s 为 1 次循环,重复扩增 40 次。导出数据,用 2^{-ΔΔCt} 代表转录本的相对表达量,ΔΔCt 为染毒组目标基因与内参基因 *β-actin* 的 Ct 值之差减去对照组目标基因与内参基因 *β-actin* 的 Ct 值之差。

1.7 统计学方法

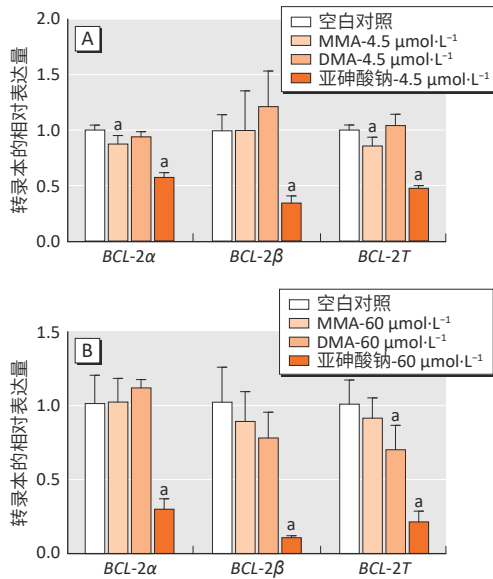
利用 GraphPad Prism 8.0 来完成数据分析,结果使用 $\bar{x} \pm s$ 描述。多组资料比较时,假如其方差一致,选择单因素方差分析;如若不一致,则选择 Kruskal-Wallis 对其进行检验。两两比较时,假如方差一致,使用 Tukey 或 Dunnett 法进行检验;假如不一致,则使用 Games-Howell 进行检验。采用趋势性检验确定剂量-反应关系。均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 砷化合物单独染毒后 *BCL-2α*、*BCL-2β* 和 *BCL-2T* 的表达

2.1.1 16HBE 细胞 各组间 *BCL-2α*、*BCL-2β* 和 *BCL-2T* 的

方差分析结果分别为 $F=48.11$ 、 8.88 、 55.12 ，均 $P < 0.01$ 。如图 1A 所示，在 $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ MMA 处理下， $BCL-2\alpha$ 和 $BCL-2T$ 的表达均低于各自对照组 ($q=3.27$ 、 2.93 ，均 $P < 0.05$)，但在 $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DMA 处理下，各转录本表达与对照组差异均无统计学意义。同时，经 $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠处理后， $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的表达水平均低于各自对照组 ($q=11.06$ 、 3.65 、 10.70 ，均 $P < 0.05$)。



[注] a: 与空白对照组比较, $P < 0.05$ 。

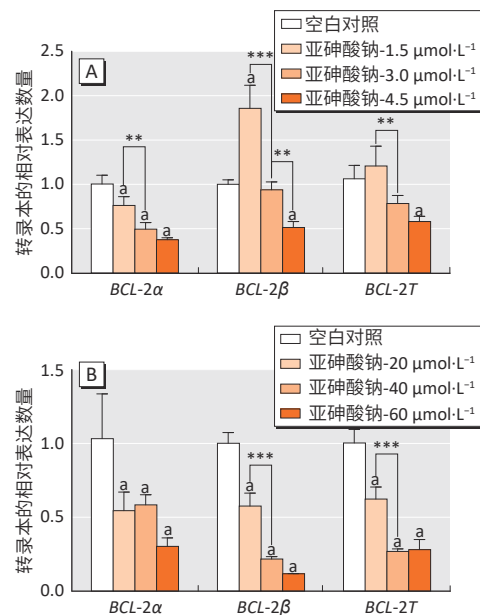
图 1 不同砷化合物单独染毒后 16HBE 细胞 (A) 和 A549 细胞 (B) 中 $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的表达 ($n=4$, $\bar{x} \pm s$)
Figure 1 Expressions of $BCL-2\alpha$, $BCL-2\beta$ and $BCL-2T$ in 16HBE cells (A) and A549 cells (B) singly exposed to selected arsenic compounds ($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

2.1.2 A549 细胞 各组间 $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的方差分析结果分别为 $F=32.52$ 、 20.97 、 25.86 ，均 $P < 0.01$ 。如图 1B 所示，在 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ MMA 处理后， $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的表达水平与对照组相比差异均无统计学意义。在 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DMA 处理后，仅有 $BCL-2T$ 表达水平与对照组相比差异有统计学意义 ($q=3.12$ ， $P < 0.05$)。在 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠处理后， $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的表达水平均低于各自对照组 ($q=7.59$ 、 7.27 、 8.06 ，均 $P < 0.05$)。

2.2 亚砷酸钠单独染毒后 $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的表达

2.2.1 16HBE 细胞 各组间 $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的方差分析结果分别为 $F=49.33$ 、 61.50 、 14.89 ，均 $P < 0.01$ 。如图 2A 所示，在 $1.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠处理下， $BCL-2\alpha$ 的表达水平低于对照组 ($q=6.06$ ， $P < 0.05$)， $BCL-2\beta$ 的表达水平高于对照组 ($q=11.92$ ， $P < 0.05$)，而

$BCL-2T$ 的表达水平与对照组相比差异无统计学意义 ($q=2.00$ ， $P > 0.05$)。在 $3.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠处理下， $BCL-2\alpha$ 的表达水平低于对照组 ($q=12.72$ ， $P < 0.05$)， $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的表达水平与对照组相比差异均无统计学意义。在 $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠处理下， $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的表达水平均低于各对照组 ($q=15.72$ 、 6.79 、 6.62 ，均 $P < 0.05$)。此外， $BCL-2\alpha$ 的表达水平随亚砷酸钠浓度升高逐渐下降 (F_{α} 趋势 = 144.80 ， $P < 0.001$)， $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 则在 $1.5 \sim 4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内呈剂量依赖性降低 (F_{β} 趋势 = 135.40 ， F_T 趋势 = 38.24 ，均 $P < 0.001$)。



[注] a: 与空白对照组比较, $P < 0.05$ 。两组间比较, **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$ 。

图 2 不同浓度亚砷酸钠单独染毒后 16HBE 细胞 (A) 和 A549 细胞 (B) 中 $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的表达 ($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

Figure 2 Expressions of $BCL-2\alpha$, $BCL-2\beta$ and $BCL-2T$ in 16HBE cells (A) and A549 cells (B) singly exposed to selected concentrations of sodium arsenite ($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

2.2.2 A549 细胞 各组间 $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的方差分析结果分别为 $F=12.80$ 、 194.70 、 95.81 ，均 $P < 0.01$ 。如图 2B 所示，在各浓度亚砷酸钠处理下， $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的表达均低于各自对照组 ($P < 0.05$)；趋势检验结果显示， $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的表达水平均随亚砷酸钠浓度增加而逐渐下降 (F_{α} 趋势 = 31.97 ， F_{β} 趋势 = 549.50 ， F_T 趋势 = 252.40 ，均 $P < 0.001$)。

2.3 联合染毒后 $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的表达

2.3.1 16HBE 细胞 联合染毒后，各组间 $BCL-2\alpha$ 、 $BCL-2\beta$ 和 $BCL-2T$ 的方差分析结果分别为 $F=4.75$ 、 5.42 、 4.24 ，均 $P < 0.05$ 。如表 2 所示，与对照组比较，各处理组中 $BCL-$

2 α 、*BCL-2* β 和*BCL-2T*变化均无统计学意义。不同处理组间比较,仅有4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DMA+4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠组与4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ MMA+4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠组间*BCL-2* α 、*BCL-2* β 和*BCL-2T*的表达水平差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表2 *BCL-2* α 、*BCL-2* β 和*BCL-2T*在联合染毒的16HBE细胞中的表达($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Expressions of *BCL-2* α , *BCL-2* β and *BCL-2T* in 16HBE cells under designed combined exposures ($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>BCL-2</i> α	<i>BCL-2</i> β	<i>BCL-2T</i>
空白对照	1.65 \pm 1.31	1.34 \pm 0.89	1.23 \pm 0.71
1.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ MMA+1.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠	0.98 \pm 0.50	1.13 \pm 0.37	0.98 \pm 0.55
1.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DMA+1.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠	1.58 \pm 0.82	1.27 \pm 0.59	1.07 \pm 0.54
4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ MMA+4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠	0.25 \pm 0.10	0.23 \pm 0.08	0.18 \pm 0.04
4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DMA+4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠	3.21 \pm 1.07 ^d	2.15 \pm 0.16 ^d	1.73 \pm 0.08 ^d

[注] d: 与4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ MMA+4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠组比较, $P < 0.05$ 。

2.3.2 A549细胞 联合染毒后,各组间*BCL-2* α 、*BCL-2* β 和*BCL-2T*的方差分析结果分别为: $F=17.38$ 、 91.75 、 9.19 ,均 $P < 0.01$ 。如表3所示,与对照组比较,均为60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的MMA+亚砷酸钠组和DMA+亚砷酸钠组中*BCL-2* α 、*BCL-2* β 和*BCL-2T*的表达水平均升高(分别 $q=6.37$ 、 14.91 、 5.33 ,均 $P < 0.05$; $q=8.60$ 、 17.29 、 6.91 ,均 $P < 0.05$);其余组变化均无统计学意义。不同浓度组比较,均为60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的MMA+亚砷酸钠组*BCL-2* α 和*BCL-2* β 的表达水平均高于均为20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的MMA+亚砷酸钠组(均 $P < 0.05$),均为60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的DMA+亚砷酸钠组中所有转录本的表达水平也均高于20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的DMA+亚砷酸钠组(均 $P < 0.05$),其余处理组间差异均无统计学意义。

表3 *BCL-2* α 、*BCL-2* β 和*BCL-2T*在联合染毒的A549细胞中的表达($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Expressions of *BCL-2* α , *BCL-2* β and *BCL-2T* in A549 cells under designed combined exposures ($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

组别(Group)	<i>BCL-2</i> α	<i>BCL-2</i> β	<i>BCL-2T</i>
空白对照(Control)	1.02 \pm 0.20	1.01 \pm 0.15	1.00 \pm 0.06
20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ MMA+20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠	0.90 \pm 0.41	0.65 \pm 0.15	1.24 \pm 0.28
20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DMA+20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠	1.18 \pm 0.21	0.98 \pm 0.16	1.12 \pm 0.11
60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ MMA+60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠	3.47 \pm 0.82 ^{a,b}	2.69 \pm 0.34 ^{a,b}	1.83 \pm 0.09 ^a
60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DMA+60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠	4.33 \pm 1.14 ^{a,c}	2.96 \pm 0.06 ^{a,c}	2.08 \pm 0.51 ^{a,c}

[注] a: 与空白对照组比较, $P < 0.05$; b: 与20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ MMA+20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠组比较, $P < 0.05$; c: 与20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DMA+20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

通过本项研究发现,高浓度(16HBE: 4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; A549: 60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的砷代谢产物单独染毒对16HBE

及A549细胞的*BCL-2*转录本多无影响。低浓度(1.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的亚砷酸钠单独染毒可降低16HBE细胞*BCL-2* α 的表达,升高其*BCL-2* β 的表达;各浓度亚砷酸钠单独染毒可降低A549细胞中所有转录本的表达。高浓度(60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的MMA与亚砷酸钠联合染毒以及高浓度(60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的DMA与亚砷酸钠联合染毒均会升高A549细胞中*BCL-2* α 、*BCL-2* β 和*BCL-2T*的表达,且均与单独染毒呈现的效应不同。

*BCL-2*自20世纪在其家族中被最先发现后^[14],由Tsujiimoto等^[15]确定存在两种不同亚型的转录本 α 和 β 。*BCL-2*基因由3个外显子组成,前2个外显子在凋亡调控中编码有重要意义的4个*BCL-2*同源结构(*BCL-2* homology, BH)^[16]。 β 由于缺少第3个外显子,编码的蛋白相较于 α 缺少1个跨膜锚定的结构域,同时多1段不同序列的羧基端^[15]。在过去的几十年中*BCL-2*蛋白所有能确定的结构和功能大多是基于对 α 蛋白的研究,跨膜锚定结构使 α 蛋白主要被固定在细胞内的膜结构上;而 β 蛋白往往被视为缺乏跨膜结构的 α 蛋白,其功能和分布鲜有人关注^[17-19]。已有大量证据证实,砷能在多种细胞中通过线粒体介导的内源性凋亡途径抑制*BCL-2*表达,破坏*BCL-2*/*BAX*异二聚体结构,进而实现对凋亡的诱导^[20-21]。国内外不少研究认为这是砷导致细胞异常状态的重要机制之一^[8, 22-23],但少有研究注意并细分砷对*BCL-2*不同异构体的作用。

本实验参考前期研究^[12-13]中的MTs结果,确定16HBE细胞在亚砷酸钠溶液中的 IC_{50} 约为6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,A549细胞在亚砷酸钠溶液中的 IC_{50} 约为70 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。因此对16HBE细胞选择的亚砷酸钠染毒浓度为1.5、3、4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,对A549细胞选择的亚砷酸钠染毒浓度为20、40、60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。经观察,代谢产物MMA、DMA单独染毒后,16HBE细胞和A549细胞*BCL-2* α 、*BCL-2* β 和*BCL-2T*表达水平变化多无统计学意义。三价代谢产物(即MMAIII和DMAIII)往往比砷具有更强的毒性^[24-25],但本研究结果显示,亚砷酸钠对*BCL-2*表达产生更明显的抑制作用,这可能与3种毒物在细胞中的作用机制不同有关^[26]。有报道表明MMA和DMA能在某些细胞中通过氧化应激、DNA损伤等方式诱导凋亡发生^[25],而其中涉及的机制是否与*BCL-2*存在关联仍有待进一步研究确定。

根据前述,砷通常会下调*BCL-2*的表达水平,这点在本研究的高浓度(4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)亚砷酸钠处理组中也得到了印证,但在低浓度(1.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)亚砷酸钠作用下,16HBE细胞中出现*BCL-2* α 表达降低

和 *BCL-2 β* 表达升高的现象。这提示低浓度 ($1.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 亚砷酸钠可能对 *BCL-2 α* 和 *BCL-2 β* 存在不同效应。在特定浓度的砷作用下, *BCL-2 β* 可能由于其结构或分布不同被特异性上调, 进而抑制细胞的程序性死亡, 导致癌变概率增加。Tang 等^[27] 也于近期发现, $2.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的砷能通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等通路上调人正常肺上皮细胞 (BEAS-2B) 中 *BCL-2* 的表达, 且证实了 *BCL-2* 蛋白能经某种方式聚集在细胞核内诱导正常细胞的异常凋亡。本研究的数据或许能为人群低浓度砷暴露致癌机制^[28] 的解释提供更有意义的线索。

为了能进一步反映砷及其代谢产物对 *BCL-2* 转录本的影响, 本研究还对两种细胞进行了亚砷酸钠和代谢产物的联合染毒试验。相较于单独染毒, 在 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ MMA 联合 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠以及 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DMA 联合 $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚砷酸钠作用下的 A549 细胞 *BCL-2 α* 、*BCL-2 β* 和 *BCL-2T* 均出现表达升高的现象, 这与转录本在单独染毒下呈现的情况并不一致。由于砷联合染毒涉及的机制过于复杂, 基于目前的证据本研究尚不能对该结果做出合理的解释。

不同于其他关于 *BCL-2* 凋亡机制的研究, 本课题选择从鲜有关注的转录本异构体出发, 首次针对 *BCL-2 α* 、*BCL-2 β* 和 *BCL-2T* 设计砷染毒试验。不足之处在于: 当前研究停留在砷与转录本关系的初步探索, 涉及机制的探讨仍需要更多证据。

综上, 本研究表明, 高浓度 (16HBE: $4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; A549: $60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的砷代谢物单独染毒对 2 种细胞的 *BCL-2* 转录本多无影响。低浓度 ($1.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的亚砷酸钠单独染毒会降低 16HBE 细胞 *BCL-2 α* 的表达, 升高其 *BCL-2 β* 的表达, 提示 *BCL-2* 异构体可能对细胞调控有着不同意义; 各浓度亚砷酸钠单独染毒可降低 A549 细胞中所有转录本的表达。高浓度 ($60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的砷代谢产物与亚砷酸钠联合染毒可能会对 A549 细胞产生与单独染毒不同的效应。尽管本研究只进行了表观效应的描述, 但其结果为后续研究提供了许多新的思路。为了能进一步探索转录本的功能机制, 未来课题组需针对低浓度亚砷酸钠导致 *BCL-2 α* 和 *BCL-2 β* 表达相反的现象, 确定两种转录本在细胞中的具体转录情况, 为提出更多信号通路假设提供基础。

参考文献

- [1] GIANICOLO EA L, MANGIA C, CERVINO M, et al. Long-term effect of arsenic exposure: results from an occupational cohort study[J]. *Am J Ind Med*, 2019, 62(2): 145-155.
- [2] KIM KW, CHANPIWAT P, HANH HT, et al. Arsenic geochemistry of groundwater in Southeast Asia[J]. *Front Med*, 2011, 5(4): 420-433.
- [3] WELCH K, HIGGINS I, OH M, et al. Arsenic exposure, smoking, and respiratory cancer in copper smelter workers[J]. *Arch Environ Health*, 1982, 37(6): 325-335.
- [4] KAYSER S, RAHMÉ R, MARTÍNEZ-CUADRÓN D, et al. Outcome of older (≥ 70 years) APL patients frontline treated with or without arsenic trioxide-an International Collaborative Study[J]. *Leukemia*, 2020, 34(9): 2333-2341.
- [5] THOMAS X. Acute promyelocytic leukemia: a history over 60 years-from the most malignant to the most curable form of acute leukemia[J]. *Oncol Ther*, 2019, 7(1): 33-65.
- [6] TAN J, SUN M, LUO Q, et al. Arsenic exposure increased expression of HOTAIR and lincRNA-p21 in vivo and vitro[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(1): 587-596.
- [7] LETAI A, SORCINELLI M D, BEARD C, et al. Antiapoptotic BCL-2 is required for maintenance of a model leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(3): 241-249.
- [8] AI Z, LU W, QIN X. Arsenic trioxide induces gallbladder carcinoma cell apoptosis via downregulation of Bcl-2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348(3): 1075-1081.
- [9] PARK WH, KIM SH. Arsenic trioxide induces human pulmonary fibroblast cell death via the regulation of Bcl-2 family and caspase-8[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4): 4311-4318.
- [10] RANA SV S. Metals and apoptosis: recent developments[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2008, 22(4): 262-284.
- [11] 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 CK, HE GL, et al. Study on distribution of endemic arsenism in China[J]. *J Hyg Res*, 2003, 32(6): 519-540.
- [12] SUN M, TAN J, WANG M, et al. Inorganic arsenic-mediated upregulation of AS3 MT promotes proliferation of nonsmall cell lung cancer cells by regulating cell cycle genes[J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(2): 204-212.
- [13] 孙明军. 无机砷上调 AS3 MT 表达对人肺细胞增殖和凋亡的影响[D]. 大理: 大理大学, 2021.
SUN M J. The effect of inorganic arsenic in human lung cells proliferation and apoptosis by upregulation of AS3 MT gene expression[D]. Dali: Dali University, 2021.
- [14] TSUJIMOTO Y, FINGER LR, YUNIS J, et al. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation[J]. *Science*, 1984, 226(4678): 1097-1099.
- [15] TSUJIMOTO Y, CROCE CM. Analysis of the structure, transcripts, and protein products of bcl-2, the gene involved in human follicular lymphoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986, 83(14): 5214-5218.
- [16] YIN XM, OLTVAI ZN, KORSMEYER SJ. BH1 and BH2 domains of Bcl-2 are required for inhibition of apoptosis and heterodimerization with Bax[J]. *Nature*, 1994, 369(6478): 321-323.
- [17] FROESCH BA, AIMÉ-SEMPÉ C, LEBER B, et al. Inhibition of p53 transcriptional activity by Bcl-2 requires its membrane-anchoring domain[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(10): 6469-6475.
- [18] TANAKA S, SAITO K, REED JC. Structure-function analysis of the Bcl-2 oncoprotein. Addition of a heterologous transmembrane domain to portions of the Bcl-2 beta protein restores function as a regulator of cell survival[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(15): 10920-10926.
- [19] WARREN CF A, WONG-BROWN M W, BOWDEN N A. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 177.
- [20] AKAO Y, YAMADA H, NAKAGAWA Y. Arsenic-induced apoptosis in

- malignant cells *in vitro*[J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 37(1-2): 53-63.
- [21] SIDDIQUI WA, AHAD A, AHSAN H. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(3): 289-317.
- [22] KING YA, CHIU YJ, CHEN HP, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to arsenic trioxide-induced intrinsic apoptosis in human umbilical and bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Environ Toxicol*, 2016, 31(3): 314-328.
- [23] WANG Y, BAI C, GUAN H, et al. Subchronic exposure to arsenic induces apoptosis in the hippocampus of the mouse brains through the Bcl-2/Bax pathway[J]. *J Occup Health*, 2015, 57(3): 212-221.
- [24] NARANMANDURA H, CAREW MW, XU S, et al. Comparative toxicity of arsenic metabolites in human bladder cancer EJ-1 cells[J]. *Chem Res Toxicol*, 2011, 24(9): 1586-1596.
- [25] REHMAN K, FU YJ, ZHANG YF, et al. Trivalent methylated arsenic metabolites induce apoptosis in human myeloid leukemic HL-60 cells through generation of reactive oxygen species[J]. *Metallomics*, 2014, 6(8): 1502-1512.
- [26] WANG QQ, ZHOU XY, ZHANG YF, et al. Methylated arsenic metabolites bind to PML protein but do not induce cellular differentiation and PML-RAR α protein degradation[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25646-25659.
- [27] TANG J, YAO C, LIU Y, et al. Arsenic trioxide induces expression of BCL-2 expression via NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways in BEAS-2 B cells during apoptosis[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 222: 112531.
- [28] WU CH, TSENG YS, KAO YT, et al. Low concentration of arsenic-induced aberrant mitosis in keratinocytes through E2 F1 transcriptionally regulated Aurora-A[J]. *Toxicol Sci*, 2013, 132(1): 43-52.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 丁瑾瑜)

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》被 Scopus、DOAJ 数据库同时收录

由上海市疾病预防控制中心主办的《环境与职业医学》杂志(*Journal of Environmental and Occupational Medicine, JEOM*)被国际数据库 Scopus 和 DOAJ 同时收录!这是继本刊今年进入《世界期刊影响力指数报告》和 EBSCO 数据库后的又一重要进展。

《环境与职业医学》由上海市疾病预防控制中心主办,主要着眼于发表环境因素(自然、社会)、职业因素与人群健康的流行病学、毒理学内容的重要研究,以刊登中文文献为主(含英文摘要),月刊。所有被录用的稿件均经过同行专家评议。目前保持 CSCD(核心库)、北大核心、科技核心全收录。杂志主页: www.jeom.org。

作为中文期刊,《环境与职业医学》提供 700 字左右英文长摘要。被两大国际数据库 Scopus 和 DOAJ 同时收录,意味着本刊的期刊方针、声望、学术内容等获得了国际数据库的认可,促进了本刊国际化传播的力度,提高论文在国内外的被引频次,提高作者、期刊、工作单位在国内外的学术地位和知名度。

特别感谢支持《环境与职业医学》的各位专家、作者及读者,我们将不忘初心,砥砺前行!

Scopus(<https://www.scopus.com/>)数据库是由全球最大的出版社——爱思唯尔(Elsevier)推出的科研管理、学科规划数据库,是目前全球规模最大的文摘和引文数据库,具有严格的评审标准。期刊被 Scopus 数据库收录将有利于提升其国际知名度和影响力,打通与国际主流学术平台交流的通道,增强国际学术话语权。

DOAJ(<https://doaj.org/about/>)由瑞典隆德大学图书馆设立于 2003 年 5 月,收录经同行评审的开放存取期刊,涵盖了科学、技术、医学、社会科学、艺术和人文的所有领域。DOAJ 的使命是在全球范围内提高高质量、经同行评审的开放性学术研究期刊的知名度、可及性、声誉、使用率和影响力,不受学科、地理或语言的限制。

《环境与职业医学》编辑部

2022 年 1 月 25 日