

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2011. 10. 022

宣威地区女性肺癌与 8-羟基脱氧鸟苷的关系

陈小波,雷玉洁,赵光强,杨凯云,黄云超

Relationship between 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and Female Lung Cancer in Xuanwei Region

CHEN Xiao-bo, LEI Yu-jie, ZHAO Guang-qiang, YANG Kai-yun, HUANG Yun-chao

Department of Cardio-thoracic Surgery, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical College (Tumor Hospital of Yunnan Province), Kunming 650118, China

Corresponding Author: HUANG Yun-chao, E-mail: huangych2001@yahoo. com. cn

Abstract: Objective To reveal the relationship between female lung cancer in Xuanwei region and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine(8-OHdG). **Methods** 8-OHdG Content in urine was measured using the 8-OHdG ELISA (enzymelinked immunosorbent assay). The urine creatinine was measured using picric acid. The final results of 8-OHdG content was expressed with ng/mg creatinine. **Results** (1)8-OHdG were expressed in the urine samples of all patients, the content of 8-OHdG in urine of lung cancer patients was much higher than that of benign pulmonary diseases patients ($P<0.01$). (2) The content of 8-OHdG in urine of female lung cancer patients was higher than that of male lung cancer patients in Xuanwei region in Xuanwei region and female lung cancer patients in other regions($P<0.01$). (3) The content of 8-OHdG in urine of female benign pulmonary diseases patients was much higher than that of male benign pulmonary diseases patients and female benign pulmonary diseases patients in other regions($P<0.01$). **Conclusion** The 8-OHdG produced by DNA oxidative damage maybe play an important role in the occurrence and development of lung cancer. The oxidative damage of female in Xuanwei region is suffered higher than male in Xuanwei region and female in other regions. This may be one risk factor of high incidence of female lung cancer in other regions.

Key words: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine; ELISA; Xuanwei Female Lung Cancer

摘要:目的 研究 8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OHdG)与宣威地区女性肺癌的关系。**方法** 利用 ELISA 方法测定尿液中 8-OHdG 含量。采用饱和苦味酸法测定尿液中肌酐含量。最终数值采用尿肌酐(creafine, Cr)值校正,单位为 ng/mg。**结果** (1)8-OHdG 在所有患者的尿液中均有表达,在肺癌患者尿液中含量高于肺良性疾病患者($P<0.01$);(2)宣威地区女性肺癌患者尿液中 8-OHdG 含量高于宣威地区男性肺癌患者和非宣威地区女性肺癌患者($P<0.01$);(3)宣威地区女性肺良性疾病患者尿液中 8-OHdG 含量高于宣威地区男性肺良性疾病患者和非宣威地区女性肺良性疾病患者($P<0.01$)。**结论** DNA 氧化损伤产生的 8-OHdG 可能在肺癌的发生、发展中起着重要作用。宣威地区女性受到的氧化损伤高于宣威地区男性和非宣威地区女性,这可能是宣威地区女性肺癌高发的因素之一。

关键词: 8-羟基脱氧鸟苷; ELISA; 宣威地区女性肺癌

中图分类号: R734. 2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2011)10-1178-03

0 引言

肺癌已经成为死亡率最高的恶性肿瘤之一。我国的肺癌患者总人数已排在世界第一位^[1]。云南省宣威、富源和个旧地区是肺癌高发区,宣威地区肺癌死亡率居全国之首,女性肺癌死亡率居世界第一位。我国的肺癌死亡率性别比值(男:女)为 2.07,宣威地区的肺癌死亡率性别比值为 1.09,而宣威地区的来宾镇比值竟为 0.87,女性死亡率

收稿日期:2010-11-12;修回日期:2011-04-19
基金项目:云南省创新强省-国际合作专项基金资助项目(2008CA030)
作者单位:650118 昆明,昆明医学院第三附属医院胸心外科 云南省肿瘤医院胸心外科
通信作者:黄云超, E-mail: huangych2001@yahoo. com. cn
作者简介:陈小波(1982-),男,硕士,住院医师,主要从事胸心外科工作

比男性高^[2]。

活性氧自由基引发的 DNA 氧化损伤是目前研究致癌机制的一个重要领域。8-OHdG 是活性氧自由基如羟自由基、单线态氧等攻击 DNA 分子中的鸟嘌呤碱基第 8 位碳原子而产生的一种氧化性加合物,这种 DNA 氧化损伤产物被机体的特异性 DNA 修复酶剪切清除而经肾脏随尿排泄,因而尿 8-OHdG 含量可以反映机体 DNA 氧化损伤程度,是目前国际上公认的一种新型的评价机体 DNA 氧化损伤和机体氧化应激状态的敏感指标和生物标志物。

1 资料与方法

1.1 研究对象及标本采集

待测尿样均来自我院就诊的肺部病变患者,所有患者均经手术后病理学确诊。采集所有患者入院后第一次清晨尿液,尿样采集后,立即转移至-20℃冰箱低温保存。

1.2 主要仪器和主要试剂

全自动生化分析仪(日本 日立公司 717 型),全自动酶标仪(日本 BIO-RAD550 型)。ELISA 试剂盒(美国 Cayman Chemical 公司),苦味酸速率法试剂盒、肌酐标准液 440 mmol/ L(复星长征试剂公司)。

1.3 工作原理

试剂盒中的 96 孔反应板已包被有 8-OHdG 固相抗原。尿样中的 8-OHdG 与上述固相抗原共同竞争总量一定的特异性单克隆抗体(一次抗体)。再应用 ELISA 方法原理,采用特异性酶联抗体(二次抗体)标记与固相抗原结合的一次抗体,测定其吸光度值。计算与固相抗原结合的一次抗体含量来推算与尿样中 8-OHdG 抗原结合的一次抗体含量,从而求出尿样中 8-OHdG 量。

1.4 8-OHdG 含量计算

以标准品浓度为横坐标,标准品吸光度值为纵坐标,在半对数坐标纸上绘出标准曲线图,根据样品的吸光度值由标准曲线查出相应浓度,再乘以稀释倍数即得出 8-OHdG 浓度。测定尿肌酐采用饱和苦味酸法。最终数值采用尿肌酐值校正,单位为 ng/mg。

1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析。组间比较进行两独立样本 *t* 检验法进行两两比较,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌患者与肺良性病变患者的尿液中 8-OHdG 含量比较

宣威地区女性肺癌患者尿液中的 8-OHdG 含量较宣威地区女性肺良性病变患者高($P < 0.01$)。宣威地区男性肺癌患者尿液中的 8-OHdG 含量较宣威地区男性肺良性病变患者高($P < 0.01$)。非宣威地区女性肺癌患者尿液中的 8-OHdG 含量较非宣威女性肺良性病变患者高($P < 0.01$),见表 1。

表 1 不同患者尿液中 8-OHdG 的含量(ng/mg)
Table 1 The content of 8-OHdG in unire of different patients(ng/mg)

Groups	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$
Female lung cancer patients in Xuanwei Region	18	41,627 ± 8,902
Female benign lung lesion patients in Xuanwei Region	16	26,887 ± 5,010
Male lung cancer patients in Xuanwei Region	10	31,081 ± 3,484
Male benign lung lesion patients in Xuanwei Region	10	15,373 ± 3,007
Female lung cancer patients in other Region	17	39,995 ± 12,465
Female benign lung lesion patients in other Region	13	19,173 ± 8,093

2.2 肺癌患者的尿液中 8-OHdG 含量比较

宣威地区女性肺癌患者尿液中的 8-OHdG 含量较宣威地区男性肺癌患者和非宣威地区女性肺癌患者高($P < 0.01$),见表 1。

2.3 肺良性病变患者的尿液中 8-OHdG 含量比较

宣威地区女性肺良性病变患者尿液中的 8-OHdG 含量较宣威地区男性肺良性病变患者和非宣威地区女性肺良性病变患者高($P < 0.01$),见表 1。

3 讨论

3.1 宣威地区女性肺癌致病因素

肺癌是多因素共同作用引起的疾病,目前认为非吸烟女性患肺癌的危险因素可能有被动吸烟、室内空气污染、肺部疾病史、家族恶性肿瘤史等。全世界 50% 的人以煤为生活燃料,在我国煤占有所有燃料构成的 72%,且我国妇女长期从事生火、煮食等活动,因此燃煤污染与我国女性肺癌发病有密切联系^[3]。何兴舟^[4]根据 15 年来环境流行病学、卫生化学、环境毒理学等调查研究结果表明:宣威不同地区女性肺癌死亡率与其所用燃料构成密切相关,以燃

煤为主的地区肺癌死亡率高,反之则低;室内燃煤空气污染与宣威地区女性肺癌高发有密切联系。

3.2 8-OHdG 与宣威地区女性肺癌关系

本研究发现肺癌患者尿液中 8-OHdG 的含量高于肺良病变患者。而林红等^[5]发现正常人尿中 8-OHdG 的含量为 $(19.19 \pm 7.78) \mu\text{g/L}$,而癌症患者尿中含量为 $(49.35 \pm 7.63) \mu\text{g/L}$,差异有统计学意义($P < 0.01$),且测得的结果与临床诊断的符合率为 90 %。梅素容等^[6]发现肿瘤患者尿中 8-OHdG 的水平 $(35.26 \pm 27.96) \text{ nmol/L}$ 明显高于健康对照组 $(13.51 \pm 5.08) \text{ nmol/L}$ ($P < 0.05$)。

烟煤燃烧产生大量空气总悬浮颗粒物(TSP)。颗粒物进入机体能激发吞噬细胞的呼吸爆发,形成活性氧自由基(Reactive oxygen species ROS)。ROS 尤其是羟自由基($\cdot\text{OH}$),是引起 DNA 氧化损伤的一个重要因素^[7]。($\cdot\text{OH}$)攻击 DNA,引起 G 8 位羟化而产生 8-OHdG。8-OHdG 的作用主要为致突变性。

Pan 等^[8]研究发现:烹饪油烟对女性中餐馆工作人员造成的 DNA 氧化损伤较男性大。而宣威地区女性因从事生火、煮食等活动而长期生活在燃煤污染环境中,而宣威地区男性户外劳动较多,且一般不参与做饭,因此燃煤产生的污染对他们影响较女性小。非宣威地区女性因较少使用烟煤,所受污染也较宣威地区女性小。所以宣威地区女性受到的燃煤污染导致的 DNA 氧化损伤可能最大,因此尿液中 8-OHdG 的浓度也高于宣威地区男性和非宣威地区女性。

3.3 抗氧化剂可能预防宣威地区女性肺癌高发

致癌的氧化应激学说认为:抗氧化剂可以通过清除活性氧,对 DNA 损伤的正确修复,调控癌基因,促使细胞凋亡及促使癌细胞再分化,从而逆转为正常细胞来预防肿瘤^[9]。

有研究结果显示:吸烟是最危险的单一致肺癌因素,肺癌患者摄入的蔬菜和水果较健康者少,大量摄入富含抗氧化剂的水果和蔬菜能够降低吸烟者患肺癌的危险性。Yang 等^[10]通过动物实验认为,维生素 E 在预防吸烟导致瑞士大鼠肺癌的发生上有作用。Gackowski 等^[11]认为,白细胞 DNA 中高水平 8-OHdG 和血液中低浓度的维生素 E 可能增加发生肺癌的危险性。宋雁等^[12]发现杏仁中抗氧化物维生素 E 的含量较高,在给吸烟者补充杏仁后,

其血清维生素 E 水平升高了,尿了 8-OHdG 相应降低了。

DNA 氧化损伤产生的 8-OHdG 可能是导致宣威地区女性肺癌高发的一个因素,检测 8-OHdG 在宣威地区女性尿液中的含量能反映其受到的氧化损伤程度。如及时对高危人群给予维生素 A、维生素 C、维生素 E 等药物干预,通过抗氧化损伤治疗,降低 DNA 氧化损伤,减少 8-OHdG 的产生,这有可能会降低其肺癌发生率。

参考文献:

[1] 何兴舟,杨儒道. 室内燃煤污染与肺癌[M]. 昆明:云南科技出版社,1994:78-147.

[2] 李继华,唐锐,殷国清,等. 云南富源县肺癌发病状况调查[J]. 中国肿瘤,2004,13(5):286-289.

[3] Lu SY, Yan JH, Li XD, et al. Laboratory-scale study of the suppression of PCDD/F emission during coal and MSW co-incineration [J]. Environ Sci (China),2007, 19(6):762-767.

[4] 何兴舟. 室内燃煤空气污染与肺癌及遗传易感性—宣威肺癌病因学研究 22 年[J]. 实用肿瘤杂志,2001,16(6):369-370.

[5] 林红,黄金瑛,刘继英,等. 尿 8-羟-2'-脱氧鸟苷与恶性肿瘤相关性的研究[J]. 上海医学检验杂志, 2003, 18(1):43-46.

[6] 梅素容,吴达,高晓丹,等. 尿中 8-羟基脱氧鸟苷作为肿瘤疗效评价生物标记物的研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2007, 36(1): 19-22.

[7] Antonini JM, Leonard SS, Roberts JR, et al. Effect of stainless steel manual metal arc welding fume on free radical production, DNA damage, and apoptosis induction [J]. Mol Cell Biochem, 2005, 279(1-2):17- 23.

[8] Pan CH, Chan CC, Wu KY. Effects on Chinese restaurant workers of exposure to cooking oil fumes: a cautionary note on urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2008 ,17(12):3351-3357.

[9] 李忌,陈俊杰. 抗氧化剂与防癌[J]. 肿瘤防治研究,2000,27 (1):78-79.

[10] Yang J, Wang L, Chen Z, et al. Antioxidant intervention of smoking-induced lung tumor in mice by vitamin E and quercetin [J]. BMC Cancer,2008,8:383.

[11] Gackowski D, Kowalewski J, Siomek A, et al. Oxidative DNA damage and antioxidant vitamin level: comparison among lung cancer patients, healthy smokers and nonsmokers [J]. Int J Cancer, 2005,114(1):153-156.

[12] 宋雁,李宁,贾旭东,等. 杏仁对吸烟致 DNA 氧化损伤和脂质过氧化的保护作用[J]. 中国预防医学杂志,2009,10(3):173-177.

[编辑:黄国玲;校对:周永红]