

oh⁸dG 在恶性肿瘤中的研究进展

Research Progress in oh⁸dG for Cancer

WANG Jian

王 建 (杭州市第一人民医院吴山院区, 浙江 杭州 310002)

摘 要: 8-羟基-2'-脱氧鸟苷(oh⁸dG)是 DNA 氧化损伤重要的生物标志物。研究显示, oh⁸dG 在多种肿瘤组织中表达水平升高, 并且 oh⁸dG 高表达的肿瘤患者预后往往较差。oh⁸dG 异常表达与肿瘤的发生发展、侵袭和转移密切相关。全文对 oh⁸dG 在恶性肿瘤中的研究进展作一综述。

主题词: oh⁸dG; DNA 氧化损伤; 肿瘤

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)04-0302-04

一些生物因素如外来化合物的代谢, 接触氧化还原物质或暴露于电离辐射和紫外线照射都会在体内和体外产生活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)。ROS 若大量产生而不能及时清除, 就会导致生物大分子氧化损伤, 包括 DNA、RNA、蛋白质和脂质。细胞在正常代谢过程中也可产生一定程度的 DNA 氧化损伤, 此种程度的损伤很快被机体的修复系统所修复, 只有在高氧化负荷和低抗氧化水平时, 产生大量 8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, oh⁸dG), 超过细胞修复能力, 以致 oh⁸dG 大量累积, 机体 DNA 中 oh⁸dG 的长期积累会增高自发突变率, 并与癌变的发生和发展有关^[1]。因此, 测定 oh⁸dG 在肿瘤中的表达水平对了解 DNA 氧化损伤在肿瘤的发生和发展过程中的作用具有重要意义。本文就 oh⁸dG 在肿瘤组织中表达的最新进展作一综述。

1 头颈部肿瘤

1.1 鼻咽癌

Huang 等^[2]采用双色荧光免疫组织化学方法检测 57 例鼻咽癌及 39 例慢性咽炎组织中 oh⁸dG 表达水平, 结果显示, 57 例鼻咽癌组织中, oh⁸dG 均为阳性表达, 39 例慢性咽炎组织中有 21 例阳性表达, oh⁸dG 在鼻咽癌组织中表达水平明显比慢性咽炎组织中高($P < 0.05$)。同时用 ELISA 方法检测 36 例鼻咽癌患者及 36 例正常人血清中 oh⁸dG 表达水平, 鼻咽

癌组 oh⁸dG 表达水平为 $0.538 \pm 0.336 \text{ ng/ml}$, 正常人血清中 oh⁸dG 表达水平为 $0.069 \pm 0.059 \text{ ng/ml}$, 两组 oh⁸dG 表达水平差异有显著性($P < 0.05$)。Segawa 等^[3]通过免疫组化方法检测了 73 例鼻咽癌患者组织中 oh⁸dG 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达水平, 发现鼻咽癌组织中 oh⁸dG 与 iNOS 均过表达, 并且 oh⁸dG 表达水平与 iNOS 表达水平呈正相关。以上研究表明, 鼻咽癌的发生和发展与 DNA 氧化损伤有关, 其原因与炎症等病理刺激下鼻咽组织高表达的 iNOS 催化细胞合成氧自由基 NO 引起的 oh⁸dG 损伤密切相关。oh⁸dG 有望成为辅助鼻咽癌诊断的生物标志物。

1.2 口腔癌

Gideon 等^[4]通过 ELISA 方法检测了 25 例口腔鳞癌患者唾液中 oh⁸dG 表达, 发现口腔鳞癌患者唾液中 oh⁸dG 表达较对照组明显增加, 口腔鳞癌患者唾液中抗氧化物水平明显减少, 说明 DNA 氧化损伤与口腔鳞癌发生有密切关系, 抗氧化干预治疗有助于口腔癌预防。

2 消化系统肿瘤

2.1 胃 癌

沈建根等^[5]通过 ELISA 方法检测胃上皮组织中 DNA 氧化损伤标志物 oh⁸dG 表达水平, 研究幽门螺杆菌(Hp)的致癌性, 结果显示 Hp 感染增加了胃黏膜组织 oh⁸dG 水平, 并与胃癌发生有关, 抗 Hp 治疗有助于改善胃上皮 DNA 氧化损伤的程度。Farinati 等^[6]通过 HPLC-ED 法检测了 50 例胃癌患者及 43 例对

收稿日期: 2012-01-09; 修回日期: 2012-03-06

照 oh⁸dG 表达水平,发现胃癌组 oh⁸dG 水平明显升高,但胃癌患者 oh⁸dG 表达水平升高与 Hp 感染无相关性。Chen 等^[7]研究胃癌与 DNA 氧化损伤之间的关系,测定胃癌患者 oh⁸dG 表达,结果显示胃癌患者中 83% 阳性,高于正常对照组;且低分化胃癌 oh⁸dG 表达水平高于中—高分化胃癌,认为测定 oh⁸dG 有助于评估胃癌恶性程度。

2.2 肝 癌

Matsumoto 等^[8]通过免疫组化方法检测肝癌切除术后非肿瘤组织 oh⁸dG 表达水平,发现 oh⁸dG 表达水平高的肝癌患者更容易复发,预后更差。检测 oh⁸dG 有助于对肝癌患者术后复发风险进行评估。唐耘天等^[9]用 ELISA 法检测肝癌患者及 151 例健康体检者(对照组)的尿 oh⁸dG 水平,发现肝癌患者尿中 oh⁸dG 水平高于对照组。Chuma 等^[10]发现肝癌患者 oh⁸dG 表达明显升高,并且在合并丙型肝炎的患者中,oh⁸dG 升高及肝纤维化患者预后较差。

2.3 结直肠癌

Chang 等^[11]检测了结直肠癌患者血清 oh⁸dG 及维生素 C、E 及抗氧化酶表达水平,发现结直肠癌患者血清 oh⁸dG 表达水平明显升高,抗氧化损伤酶及维生素 C、E 表达水平明显降低。Obtulowicz 等^[12]检测了结直肠癌患者白细胞 DNA 及尿液中 oh⁸dG 水平,结果表明结直肠癌患者 oh⁸dG 表达水平明显升高,认为 oh⁸dG 与结直肠癌发生发展有关,抗氧化剂摄入有助于预防结直肠癌。

3 泌尿生殖系统肿瘤

3.1 膀胱癌

Kaczmarek 等^[13]通过 ELISA 方法检测了膀胱癌患者尿液中 oh⁸dG 含量,结果表明膀胱癌患者 oh⁸dG 表达水平明显高于对照组,膀胱癌患者接受手术及卡介苗治疗后 oh⁸dG 表达明显降低。Soini 等^[14]检测了膀胱癌患者血清及尿液中 oh⁸dG 水平,发现 oh⁸dG 表达水平较高者肿瘤负荷较大,并且预后较差。这些结果均表明 oh⁸dG 在膀胱癌的发生和发展中起着重要作用。

3.2 肾 癌

Miyake 等^[15]通过 ELISA 法检测了肾癌患者 DNA 中 oh⁸dG 表达水平,发现 oh⁸dG 水平在肾癌组织中表达明显高于邻近的正常组织,并且 oh⁸dG 表达水

平与肿瘤大小、远处转移、临床分期密切相关,oh⁸dG 表达水平高的患者预后相对较差。

3.3 卵巢癌

Pylväs 等^[16]通过 ELISA 及免疫组化检测了卵巢恶性上皮类肿瘤患者血清及组织中 oh⁸dG 表达水平,发现 oh⁸dG 高表达患者预后相对较差,说明 DNA 氧化损伤在卵巢上皮类癌发生中可能起重要作用。血清及组织中 oh⁸dG 表达水平测定有望成为卵巢癌患者预后评价的生物标志物。

3.4 乳腺癌

Kuo 等^[17]发现乳腺癌患者尿液中 oh⁸dG 表达水平明显高于正常对照组,Bershtein 等^[18]通过免疫组化方法检测了乳腺癌患者 oh⁸dG 表达水平,发现 oh⁸dG 在激素受体阴性乳腺癌患者的表达率为 81.3%,在激素受体阳性患者表达率为 50%,两组有显著差异,激素受体阴性乳腺癌患者预后往往较差。oh⁸dG 有望成为判断乳腺癌预后的指标。

4 其他肿瘤

4.1 肺 癌

Shen 等^[19]通过 ELISA 方法检测了 99 例非小细胞肺癌术后 DNA 标本中 oh⁸dG 含量,发现 oh⁸dG 低表达肺癌患者生存时间明显长于 oh⁸dG 高表达肺癌患者,并且 oh⁸dG 高表达肺癌患者死亡风险明显升高,oh⁸dG 高表达患者的死亡危险因素是 oh⁸dG 低表达患者的 3 倍。王云南等^[20]利用 oh⁸dG 单克隆抗体,检测 150 例肺癌、120 例癌旁肺组织、40 例肺良性病变和 40 例正常肺组织中 oh⁸dG 的含量,发现肺癌组织、癌旁肺组织、肺良性病变和正常肺组织中氧化损伤标志物 oh⁸dG 的阳性率分别为 92.7%、17.5%、10.0% 和 5.0%,肺癌组织中 oh⁸dG 水平高于其他肺组织($P < 0.01$),表明 DNA 氧化损伤在肺癌发生中起着重要的作用。同时发现 oh⁸dG 主要分布在肺癌的癌灶部位,癌旁肺组织中的量明显减少,表明氧化损伤与细胞癌变在组织和细胞定位上具有一致性。Caliskan-Can 等^[21]采用 HPLC-ECD 方法检测肺癌患者及正常人尿液中 oh⁸dG 含量,发现肺癌患者尿中 oh⁸dG 含量明显高于对照组。Yano 等^[22]发现吸烟的非小细胞肺癌患者尿中 oh⁸dG 含量明显高于从不吸烟者,戒烟 1 个月患者尿中 oh⁸dG 含量较未戒烟者低。排除吸烟因素,尿中 oh⁸dG 含量与性别、年龄无

关, 而和病种包括恶性肿瘤有关。Kawahara 等^[23]通过免疫组化检测 170 例肺癌术后标本中 oh^8dG 表达, 同时通过 PCR 方法检测肺癌组织中 EGFR 突变情况, 结果表明, EGFR 突变患者 oh^8dG 表达水平明显升高, 51 例口服吉非替尼的肺癌患者中 oh^8dG 阳性表达者 PFS 时间相对较长。认为 DNA 氧化损伤与 EGFR 突变有关, 并且在肺癌发生和发展过程中起重要作用。傅晓源等^[24]研究显示, 肺癌组、非肺癌组胸水细胞 oh^8dG 蛋白表达阳性率分别为 75.5% (40/53) 和 15.1% (8/53), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。 oh^8dG 有可能成为肺癌早期诊断的生物标志物及肺癌预后判断的指标。

4.2 黑色素瘤

Murtas 等^[25]通过免疫组化检测了 81 例黑色素瘤患者组织中 oh^8dG 表达水平, 结果发现 oh^8dG 在肿瘤组织中表达水平明显高于癌旁组织, 并且 oh^8dG 低表达的黑色素瘤患者较 oh^8dG 高表达者生存时间长 ($P < 0.05$), 认为 oh^8dG 高表达是黑色素瘤患者的高危预后因素。 oh^8dG 有望成为黑色素瘤患者预后判断的标志物。

4.3 白血病

Yang 等^[26]检测了 116 例儿童急性白血病患者尿液中 oh^8dG 水平, 发现儿童急性白血病患者尿液中 oh^8dG 表达水平明显高于对照组, 并且在年龄 < 3 岁的患者中 oh^8dG 升高更明显, 说明 DNA 氧化损伤与急性白血病的发生有关。

5 结 语

越来越多的研究表明, 疾病的发生首先是基因的缺失与突变、受体密度与功能的改变^[27]。 oh^8dG 在肿瘤组织的表达水平增高, 说明 DNA 氧化损伤与肿瘤的发生和发展中有密切关系, 因此 oh^8dG 表达水平的测定有助于我们对机体氧化损伤水平进行评估, 并有助于恶性肿瘤的筛查及预后的判定。同时, 随着 oh^8dG 作用机制的深入研究, 还可以为抗肿瘤药物的研发及恶性肿瘤的防治提供新的思路。

参考文献:

- [1] Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis [J]. J Environ Sci Health, 2009, 27(2):120-139.
- [2] Huang YJ, Zhang BB, Ma N, et al. Nitrate and oxidative DNA damage as potential survival biomarkers for nasopharyngeal carcinoma [J]. Med Oncol, 2011, 28(1):377-384.
- [3] Segawa Y, Oda Y, Yamamoto H, et al. Overexpression of inducible nitric oxide synthase and accumulation of 8-OHdG in nasopharyngeal carcinoma [J]. Histopathology, 2008, 52(2):213-223.
- [4] Bahar G, Feinmesser R, Shpitzer T, et al. Salivary analysis in oral cancer patients: DNA and protein oxidation, reactive nitrogen species, and antioxidant profile [J]. Cancer, 2007, 109(1):54-59.
- [5] 沈建根, 张松照, 王建, 等. 幽门螺杆菌感染致胃上皮 8-羟-2-脱氧鸟苷增加 [J]. 中华消化杂志, 2003, 23(7):394-395.
- [6] Farinati F, Cardin R, Bortolami M, et al. Oxidative DNA damage in gastric cancer: CagA status and OGG1 gene polymorphism [J]. Int J Cancer, 2008, 123(1):51-55.
- [7] Chen XY, Du J, Gu L. Expression of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in gastric carcinomas [J]. 南京医科大学学报英文版, 2007, 21(1):11-14.
- [8] Matsumoto K, Satoh Y, Sugo H, et al. Immunohistochemical study of the relationship between 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in noncancerous region and postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma in remnant liver [J]. Hepatol Res, 2003, 25(4):435-441.
- [9] 唐耘天, 刘天奇, 杨建荣, 等. NF- κ B 信号传导通路相关基因不同表型肝癌患者尿 8OHdG 水平观察 [J]. 山东医药, 2011, 51(30):15-17.
- [10] Chuma M, Hige S, Nakanishi M, et al. 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine is a risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection [J]. J Gastroenterol, 2008, 23(9):1431-1436.
- [11] Chang D, Wang F, Zhao YS, et al. Evaluation of oxidative stress in colorectal cancer patients [J]. Biomed Environ Sci, 2008, 21(4):286-289.
- [12] Obtulowicz T, Swoboda M, Speina E, et al. Oxidative stress and 8-oxoguanine repair are enhanced in colon adenoma and carcinoma patients [J]. Mutagenesis, 2010, 25(5):463-471.
- [13] Kaczmarek P, Blaszczyk J, Fijalkowski P, et al. Assessment of 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine concentrations in bladder patients [J]. Pol Merkuri Lekarski, 2005, 19(112):526-528.
- [14] Soini Y, Haapasaari KM, Vaarala MH, et al. 8-hydroxy-

- deguanosine and nitrotyrosine are prognostic factors in urinary bladder carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4(3):267-275.
- [15] Miyake H, Hara I, Kamidono S, et al. Prognostic significance of oxidative DNA damage evaluated by 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in patients undergoing radical nephrectomy for renal cell carcinoma [J]. *Urology*, 2004, 64(5): 1057-1061.
- [16] Pylväs M, Puistola U, Laatio L, et al. Elevated serum 8-OHdG is associated with poor prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(4):1411-1415.
- [17] Kuo HW, Chou SY, Hu TW, et al. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and genetic polymorphisms in breast cancer patients[J]. *Mutat Res*, 2007, 631(1):62-68.
- [18] Bershtein LM, Levina VV, Poroshina TE, et al. Content of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in steroid receptor-positive and receptor-negative breast cancer cells[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2005, 140(1):88-91.
- [19] Shen J, Deininger P, Hunt JD, et al. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OH-dG) as a potential survival biomarker in patients with non small-cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2007, 109(3):574-580.
- [20] 王云南, 吕嘉春, 曾波航, 等. 8-羟基-脱氧鸟苷在肺癌发生和人支气管上皮细胞癌变过程中的作用[J]. *中国综合临床*, 2004, 20(2):100-103.
- [21] Caliskan-Can E, Firat H, Ardi S, et al. Increased levels of 8-hydroxy deoxyguanosine and its relationship with lipid peroxidation and antioxidant vitamins in lung cancer[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(1): 107-112.
- [22] Yano T, Shoji F, Baba H, et al. Significance of the urinary 8-OHdG level as an oxidative stress marker in lung cancer patients[J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(1):111-114.
- [23] Kawahara A, Azuma K, Hattori S, et al. The close correlation between 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and epidermal growth factor receptor activating mutation in non-small cell lung cancer[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(7): 951-959.
- [24] 傅晓源, 宾晓农, 谭敏. 胸水细胞 8-OH-dG, p53 基因表达的意义[J]. *中国肿瘤*, 2004, 13(11): 740-742.
- [25] Murtas D, Piras F, Minerba L, et al. Nuclear 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as survival biomarker in patients with cutaneous melanoma[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(2): 329-335.
- [26] Yang Y, Tian Y, Yan C, et al. Determinants of urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in Chinese children with acute leukemia[J]. *Environ Toxicol*, 2009, 24(5): 446-452.
- [27] 王荣福. PET/CT 分子影像新技术在肿瘤中的应用 [J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(10):727-729.