

• 临床检验研究论著 •

不同分期乳腺癌患者血清氧化应激参数分析^{*}代春梅, 傅家富[△]

(绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 621000)

摘要:目的 探讨不同分期乳腺癌患者血清总氧化态(TOS)、总抗氧化态(TAS)和氧化应激指数(OSI)的变化情况。方法 测定 91 例不同分期的乳腺癌患者、51 例乳腺良性肿瘤患者和 35 例健康体检者的血清中 TOS、TAS 和 OSI 的水平。结果 乳腺良性肿瘤患者和乳腺癌患者的 TOS($F=104.384, P=0.000$)和 OSI($F=62.598, P=0.000$)水平均显著高于健康体检者, 而 TAS($F=18.247, P=0.000$)水平显著低于健康体检者。不同分期的乳腺癌患者 3 项指标血清水平存在差异, 随着恶性程度增加, TOS 和 OSI 逐渐递增, TAS 逐渐递减。经 ROC 曲线分析, TOS、TAS 和 OSI 的 AUC 分别为 0.775、0.724 和 0.791 且 AUC_{OSI} 显著高于 AUC_{TAS} ($z=2.344, P=0.019$)。结论 氧化应激参数可能是监测乳腺癌病程进展的重要指标, 联合 TOS 和 TAS 检测并计算 OSI 更有利于结果评价。

关键词:总氧化态; 氧化应激指数; 乳腺肿瘤**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.06.014**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2014)06-0687-02Analysing oxidative stress parameters in serum of patients with different clinical stages of breast cancers^{*}Dai Chunmei, Feng Jiafu[△]

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract: Objective To study the changes of serum total oxidant status(TOS), total antioxidant status(TAS), and oxidative stress index(OSI) in breast cancer patients. **Methods** Serum TOS, TAS, and OSI levels were measured in 91 different clinical stages of malignant breast cancer patients, 51 benign breast cancer patients and 35 healthy controls. **Results** TOS($F=104.384, P=0.000$) and OSI ($F=62.598, P=0.000$) in the breast cancer patients and the patients with benign breast were significantly higher than in the healthy controls, while TAS was significantly lower ($F=18.247, P=0.000$). The three oxidative stress indexes were difference in different clinical stages of malignant breast cancer patients, and along with the degree of malignance increasing, TOS and OSI gradually increased, but TAS gradually decreased. ROC analysis showed that the AUC of TOS, TAS and OSI were 0.775, 0.724 and 0.791, respectively. The AUC_{OSI} value was significantly higher than AUC_{TAS} value ($z=2.344, P=0.019$). **Conclusion** Oxidative stress parameters may be an important indicator for monitoring the progression of breast cancer. Combined TOS and TAS detecting and calculating OSI may improve the efficacy of outcome evaluation.

Key words:total oxidant status; oxidative stress index; breast neoplasms

据世界卫生组织(WHO)最近报道, 乳腺癌是女性最常见的癌症之一, 占女性癌症的 16%且其发病率以每年 2%的速度增长。2013 年全球癌症统计数据显示, 乳腺癌的新发病率和死亡率分别占女性肿瘤的 29% 和 14%^[1]。由此可见, 乳腺癌严重威胁女性的生命健康和生存质量。但约三分之二的乳腺癌早期患者及时治疗其生存期可达 20 年以上。因此, 早期发现是乳腺癌患者预后和生存的基础^[2]。近年来, 氧化应激致乳腺癌的发生发展已引起国内外学者的广泛关注, 但在研究报道中, 多以单个或数个氧化物/抗氧化物为主, 对总体氧化应激状态的研究较少, 这不利于充分阐明乳腺癌的发病机制与血中总体氧化应激参数间的关系。因此, 本文对乳腺癌患者、乳腺良性肿瘤患者和健康者血清中总氧化态(TOS)、总抗氧化态(TAS)和氧化应激指数(OSI)的水平进行比较, 并分析不同临床分期的乳腺癌患者中三者的血清水平, 从而探讨血中氧化应激状态与乳腺癌之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择来自同一地区的女性乳腺癌患者 91 例(A 组)、乳腺良性肿瘤患者 51 例(B 组)和健康体检者 35 例(C 组)作为研究对象, 兼顾各组年龄相当。所有病例均根据临床

体征、影像学检查和病理组织标本活检确诊。并根据 TNM 分期系统将该组乳腺癌患者分为 4 期^[3]: I 期 19 例, II 期 32 例, III 期 28 例, IV 期 12 例。所有研究对象的基本信息见表 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”。

1.2 样本采集 受试者空腹 8~12 h 后, 采集静脉血约 5 mL 于 BD Vacutainer 真空采血管(普通管, 不含防腐剂, 美国 BD 公司)内, 1 h 后至 2 h 内以 3 000 r/min 离心 15 min 分离血清, 48 h 内进行检测, 未测定前, -30 ℃低温保存。所有样本均在患者诊断 48 h 后, 进行手术和/或抗癌治疗前采集。

1.3 检测方法 血清 TOS 检测用二甲酚橙法^[4], TAS 按照参考文献[5]的方法进行检测, 在 7600-020 全自动生化分析仪(日立, 日本)上完成。OSI 是 TOS 与 TAS 的比值, 通过下述公式计算得出^[6]: $OSI = TOS(\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq.}/\text{L}) / TAS(\text{mmol Trolox Eq.}/\text{L}) \times 100$ 。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 和范围(最小值~最大值)来表示。氧化应激参数组间的差异性比较采用方差分析, 组间多重比较采用 q 检验, 其在乳腺癌中的应用价值采用 ROC 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用 SPSS19.0 软件进行统计分析。

^{*} 基金项目:国家高技术研究发展计划(“863”计划)课题(2006AA020905)。作者简介:代春梅,女,检验技师,主要从事生化免疫研究。[△] 通讯作者, E-mail:jiafufeng@aliyun.com。

2 结 果

C 组和患者血清氧化应激指标 TOS、TAS 和 OSI 水平见表 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。表 2 显示 C 组与 A、B 组 TOS、TAS 和 OSI 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 C 组比较, A、B 组的 TOS 和 OSI 水平均较高, TAS 水平较低。各组间经 q 检验进行两两比较发现:除 A、B 组的 TOS 水平比较差异无统计学意义($q = -2.002, P = 0.136$)外,其余各组间各指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

乳腺癌组根据临床分期分为 4 期,各期患者的氧化应激指标血清水平见表 3(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。由表 3 可见,从 I ~ IV 期,其 TOS 和 OSI 水平逐渐递增,TAS 水平逐渐递减。各期间经 q 检验进行两两比较发现:TOS 水平Ⅲ期、Ⅳ期显著高于 I 期且Ⅳ期显著高于Ⅱ;TAS 水平Ⅳ期显著低于 I、Ⅱ、Ⅲ期;OSI 值Ⅳ期显著高于 I、Ⅱ、Ⅲ期且Ⅲ期显著高于 I 期。

血清氧化应激指标检测结果经 ROC 曲线分析,结果见表 4 和图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”),尤登指数(YI)=Se+Sp-1。经两两比较发现, AUC_{OSI} 显著高于 AUC_{TAS} ($z = 2.344, P = 0.019$),而 AUC_{OSI} 与 AUC_{TOS} 及 AUC_{TOS} 与 AUC_{TAS} 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 ROC 曲线分析结果

参数	AUC	判断线	Se(%)	Sp(%)	YI
TOS	0.775	17.08	100.0	51.2	0.512
TAS	0.724	1.61	86.8	52.3	0.391
OSI	0.791	1.06	98.9	48.8	0.477

3 讨 论

所有需氧生物体内均可产生自由基(FR)和反应性氧类(ROS)。正常状况下,FR 和 ROS 在机体内参与各种正常的生理功能代谢,但过多时则攻击生物大分子,引起机体组织细胞氧化损伤。生物体为对抗 FR 和 ROS,有由二者代谢形式和机体抗氧化物质构成的过氧化-抗氧化防御系统。生理状态下,该系统处于动态平衡,但很多因素可以破坏这种平衡^[7],使氧化反应增强,抗氧化反应减弱,导致氧化应激(OxS)发生。已证实^[8]胞内氧化损伤主要由 FR 和 ROS 引起,其通过与膜脂质中的未饱和键反应,使蛋白质变性、核酸受损等,从而抑制正常细胞内很多组分的生理功能,最终触发癌相关因子启动,诱导癌发生^[9]。研究表明,氧化应激在乳腺癌的发生、发展和转移中均起着重要作用^[10]。为此,通过分析健康受试者、良性乳腺疾病患者和不同乳腺癌分期患者血清中总氧化/抗氧化状况,以了解乳腺癌患者的体内氧化应激状况。

本文研究发现,乳腺良性肿瘤患者和乳腺癌患者中 TOS 和 OSI 水平显著高于健康体检者,而 TAS 水平则显著低于健康体检者。与乳腺良性肿瘤患者比较,乳腺癌患者血清中 TAS 显著降低,OSI 显著增高,TOS 升高不显著。由此推论,乳腺疾病患者体内过氧化/抗氧化系统失衡,可能是其发病机制之一;乳腺癌患者该系统失衡更加显著,说明氧化应激与乳腺癌的发生关系密切。从临床分期来观察,乳腺癌 I 期到 IV 期,TOS 和 OSI 水平逐渐递增,TAS 水平逐渐递减,表明氧化应激与癌症进程密切相关,充分反映患者体内抗氧化能力越低,其病情越严重或病程越长。因此,临幊上可以根据血清 TAS、TOS 和 OSI 水平,大致推断患者的病情和病程,为该疾

病的诊断和治疗提供可靠的实验依据。ROC 曲线分析显示 TOS、TAS 和 OSI 获得最佳诊断正确率(YI 值最大)的临界点分别为 $17.08 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv/L}$ 、 $1.61 \text{ mmol Trolox equiv/L}$ 和 1.06 ,此时三者 AUC 分别为 0.775 、 0.724 和 0.791 ,统计学检验显示 AUC_{OSI} 显著高于 AUC_{TAS} 。该结果表明在评价乳腺癌患者氧化应激状态时,OSI 和 TOS 均优于 TAS。但 YI 显示(见表 4),用此氧化应激参数诊断乳腺疾病没有足够的正确度(最大 YI=0.512),因此,它们只可能是疾病发生、发展和疗效评估指标,而不是诊断的特异性指标。

值得一提的是以往国内外报道^[11-13]在研究乳腺癌患者体内的氧化应激状态时,均只观察了某一个或某几个氧化/抗氧化物质的血清水平,这不足以反映乳腺癌患者体内的氧化应激状态。因为机体内过氧化-抗氧化防御系统十分复杂,从其组成成分分析,不仅有已知的,可能还有尚未认识的氧化/抗氧化物质;而从其含量分析,或多或少均可能引起氧化-抗氧化系统失衡,但不同的氧化/抗氧化物质在一起,其生理功能可能并非是简单的叠加,而是协同作用,放大其生物学效应^[5,8]。因此,如果想要评价人体内氧化应激状态,最好能同时选择 TAS、TOS 和 OSI 这 3 个指标进行测定。

参考文献

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 561-569.
- Hammer C, Fanning A, Crowe J. Overview of breast cancer staging and surgical treatment options[J]. Cleve Clin J Med, 2008, 75(Suppl 1): S10-S16.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status[J]. Clin Biochem, 2005, 38(12): 1103-1111.
- Feng JF, Lu L, Zeng P, et al. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients[J]. Int J Clin Oncol, 2012, 17(6): 575-583.
- Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy[J]. J Pediatr (Rio J), 2007, 83(4): 319-322.
- Mill CP, Chester JA, Riese DJ. EGFR May couple moderate alcohol consumption to increased breast cancer risk[J]. Breast cancer (London), 2009, 1(1): 31-38.
- 俸家富, 赵平武, 王东. 血液中总抗氧化态与疾病的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(6): 571-573.
- Zaremba T, Oliński R. Oxidative DNA damage—analysis and clinical significance[J]. Postepy Biochem, 2010, 56(2): 124-138.
- Pan B, Ren H, Lv X, et al. Hypochlorite-induced oxidative stress elevates the capability of HDL in promoting breast cancer metastasis[J]. J Transl Med, 2012, 10(1): 65.
- Muralikrishnan G, Amanullah S, Basha MI, et al. Effect of vitamin C on lipidperoxidation and antioxidant status in tamoxifen-treated breast cancer patients[J]. Chemotherapy, 2010, 56(4): 298-302.
- Sova H, Jukkola-Vuorinen A, Puistola U, et al. 8-Hydroxydeoxyguanosine: a new potential independent prognostic factor in breast cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 102(6): 1018-1023.
- Lee SA, Lee KM, Lee SJ, et al. Antioxidant vitamins intake, ataxiatelangiectasia mutated (ATM) genetic polymorphisms, and breast cancer risk[J]. Nutr Cancer, 2010, 62(8): 1087-1094.