

结直肠息肉患者机体总氧化和抗氧化状态的评估及意义

梁海清¹ 邹朝平² 卢美丽¹ 李一然¹

[摘要] 目的:通过测定结直肠息肉患者血清中总氧化状态及总抗氧化状态水平,分析结直肠息肉患者机体氧化应激状态,并探讨其在结直肠息肉发病机制及临床防治中的意义。方法:收集 64 例结直肠息肉患者和 18 例健康对照人群的空腹血清样本,采用 ELISA 方法检测氧化应激参数,包括人总氧化状态(TOS)与人抗氧化剂总状态(TAS)水平,并计算氧化应激指数(OSI)。结果:与健康对照组比较,结直肠息肉组血清 TOS[(26.59±5.58) U/mL vs (19.05±3.29) U/mL]、OSI[(1.09±0.36) vs (0.57±0.14)]水平显著升高(P 均 <0.001),TAS[(25.53±5.54) U/mL vs (33.85±3.90) U/mL]水平显著降低($P<0.001$);氧化应激参数随息肉大小变化,息肉直径 ≥ 10 mm 组较直径 <10 mm 组 TOS[(27.87±5.39) U/mL vs (24.17±5.21) U/mL]、OSI[(1.19±0.36) vs (0.93±0.29)]水平显著升高(P 均 <0.05),TAS 水平大息肉组[(24.74±5.70) U/mL]低于小息肉组[(27.02±5.00) U/mL],差异无统计学意义($P>0.05$);不同息肉个数患者间 TOS、TAS、OSI 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:结直肠息肉患者体内总氧化能力激活,总抗氧化能力减弱,过高的氧化应激水平可能参与了结直肠息肉的发生发展。

[关键词] 结直肠息肉;氧化应激;总氧化状态;总抗氧化状态;氧化应激指数

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.12.003

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** A

Evaluation of the total oxidation and antioxidant status in colorectal polyps patients

LIANG Haiqing¹ ZOU Chaoping² LU Meili¹ LI Yiran¹

(¹Second Department of Internal Medicine, Dezhou People's Hospital, Dezhou, 253014, China;

²Department of Clinical Laboratory, Dezhou People's Hospital)

Corresponding author: LIANG Haiqing, E-mail: lianghq678@sina.com

Abstract Objective: Analyzing the oxidative stress status by detecting the level of the total oxidation state and total antioxidant state in the serum of patients who suffer from colorectal polyps, further exploring the potential pathogenesis of colorectal polyps. **Methods:** Collecting the fasting serum from 64 patients with colorectal polyps and 18 healthy controls. Then the level of Oxidative stress parameters were detected by ELISA, including total human oxidation status(TOS) and total human antioxidant status(TAS), further, calculating the oxidative stress index(OSI). **Results:** The level of TOS[(26.59±5.58) U/mL]and OSI(1.09±0.36) in the colorectal polyp group was increased significantly comparing with the control group[TOS(19.05±3.29) U/mL, OSI(0.57±0.14)]($P<0.001$). Meanwhile, the level of the TAS[(25.53±5.54) U/mL]in the colorectal polyp group was decreasing significantly comparing with the control group[(33.85±3.90) U/mL]($P<0.001$); the level of TOS[(27.87±5.39) U/mL]and OSI(1.19±0.36) in the diameter ≥ 10 mm group was increased significantly comparing with diameter <10 mm group[TOS(24.17±5.21) U/mL, OSI(0.93±0.29)]($P<0.05$). However, the level of the TAS was no significant[(24.74±5.70) U/mL vs (27.02±5.00) U/mL]($P>0.05$); there was no significant difference about the level of TOS, TAS and OSI among patients with different number of polyps($P>0.05$). **Conclusion:** In colorectal polyps patients, oxidative stress is activated and the total antioxidant capacity is weakened. It is possible the high level of oxidative stress has certain correlation with development of colorectal polyps.

Key words colorectal polyps; oxidative stress; total oxidation state; total antioxidant status; oxidative stress index

氧化应激是由机体活性氧(ROS)成分与抗氧化系统之间的平衡失调引起的,是机体对氧化损伤

的反应,包括大分子氧化损伤、诱导组织蛋白变性、DNA 损伤和脂质过氧化,参与了包括胃肠道肿瘤在内的多种疾病的发生、发展^[1-2]。

结直肠癌(CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,根据 2018 年 GLOBOCAN 数据库结直肠癌被列为全

¹德州市人民医院内二科(山东德州,253014)

²德州市人民医院检验科

通信作者:梁海清, E-mail: lianghq678@sina.com

球男性第 3 大常见癌症类型,全球女性第 2 大常见癌症类型,死亡率居所有癌症中第 2 位^[3]。据国家癌症中心最新调查报告,2015 年我国结直肠癌发病率男性居恶性肿瘤发病率第 4 位,女性居第 3 位,总体死亡率居第 5 位^[4]。既往研究显示,氧化应激生物标志物与大肠癌发生、发展相关^[5-6],但尚未明确其因果关系。有研究提出,CRC 患者氧化应激增加是肿瘤严重程度增加的结果,而不是原因^[7]。

结直肠息肉是公认的结直肠癌的癌前病变,结直肠癌的发生发展大多遵循“腺瘤-癌”序列,因此结直肠息肉发病机制的研究对于结直肠癌的发病原因、早期筛查和预防具有重要的临床与社会意义。关于氧化应激与结直肠息肉相关性的研究较少,有限的研究仅对一种或几种氧化剂或抗氧化剂进行单独测量,且结论不一^[8-9]。这可能是由于人体拥有一个抗氧化防御系统,目前还存在未能认知的氧化剂/抗氧化剂,且同一系统中不同类型的氧化剂/抗氧化剂可能相互作用并产生叠加或协同效应。仅测定血清中一种或几种单独的氧化剂或抗氧化剂不足以确定疾病与氧化应激的关系,且费时又费力。

因此近年来总氧化状态(total oxidant status, TOS),抗氧化剂总状态(total antioxidant status, TAS)和氧化应激指数(OSI)被用于作为评估机体整体氧化应激状态的氧化应激参数。TOS 通常用于评估机体的整体氧化状态;TAS 被用于衡量机体的整体抗氧化状态;OSI 是 TOS 与 TAS 的比值,被认为是一个更精确的机体氧化应激指数^[10]。本研究中,我们通过检测结直肠息肉患者与阴性患者的血清 TOS、TAS、OSI 水平,评估结直肠息肉患者体内的氧化应激状态,以期探究结直肠肿瘤的发生、发展提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究所有入选人群均来自 2020 年 1 月—2021 年 6 月在德州市人民医院消化科门诊就诊及住院患者,阳性组为经结肠镜及组织病理学检查确诊结直肠息肉患者 64 例,其中男 39 例,女 25 例,平均年龄(59.6 ± 8.8)岁;阴性对照组 18 例,为结肠镜检查阴性患者,其中男 6 例,女 12 例,平均年龄(53.9 ± 11.7)岁。2 组人群年龄比较,差异无统计学意义。阳性组根据结肠镜检出息肉个数分为 A、B 2 个亚组,A 组息肉总数 ≤ 5 个,B 组息肉总数 > 5 个;根据检出息肉大小(以息肉最大直径计算)分为 C、D 2 个亚组,C 组息肉最大直径 < 10 mm,D 组息肉最大直径 ≥ 10 mm。所有入组患者均排除:急慢性炎症性疾病、免疫系统疾病、恶性

肿瘤(包括恶性肿瘤病史)、脏器功能衰竭、不稳定心绞痛、心肌梗死、近 1 年内血压血糖控制不佳的高血压病、糖尿病患者,研究前 1 个月使用抗氧化药物。由于增生性息肉欠缺直接的恶性潜能,因此阳性入组患者不包括增生性息肉。

本项目由德州市人民医院医学伦理委员会审批通过,所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 主要试剂

人 TOS、人 TAS 检测试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司。

1.3 主要设备

Multiskan FC 酶标仪,电热恒温培养箱,低速医用离心机。

1.4 实验方法

1.4.1 血清样本制备 受试者晨起静歇状态下,空腹至少 8 h,用一次性采血器、采血管(含分离胶)抽取肘静脉静脉血至少 5 mL,静置 30 min 后应用离心机 3000 r/min 离心 10 min 留取血清 1.5~2.0 mL 于微量离心管,于 -70°C 医用冰箱保存待测。

1.4.2 氧化应激状态指标检测 提前 60 min 从冰箱中取出试剂盒、样本,平衡至室温,采用 Multiskan FC 酶标仪应用 ELISA 方法分别检测血清 TOS、TAS 含量,并计算 OSI(TOS/TAS)数值。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理,所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间的比较采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠息肉患者血清 TOS、TAS 含量及 OSI 的变化

与对照组比较,结直肠息肉组患者血清 TOS 含量显著升高;血清 TAS 含量结直肠息肉组较对照组显著降低;OSI 数值,阳性组明显高于对照组($P < 0.001$),见表 1。

2.2 结直肠息肉组患者不同大小分组间血清 TOS、TAS 含量及 OSI 的变化

以息肉最大直径 10 mm 为界分为 C、D 2 个亚组,C 组最大息肉直径 < 10 mm,D 组最大息肉直径 ≥ 10 mm。D 组血清 TOS、OSI 水平显著高于 C 组($P < 0.05$),TAS 水平 D 组低于 C 组,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 结直肠息肉组患者不同个数分组间血清 TOS、TAS 含量及 OSI 的变化

以总息肉数 5 个为界分为 A、B 2 个亚组,A 组 ≤ 5 个,B 组 > 5 个。B 组血清 TOS、OSI 水平分别高于 A 组 TOS、OSI 水平,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组 TAS 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 结直肠息肉患者血清 TOS 含量、TAS 含量及 OSI 变化

 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TOS/(U · mL ⁻¹)	TAS/(U · mL ⁻¹)	OSI
结直肠息肉组	64	26.59 ± 5.58 ¹⁾	25.53 ± 5.54 ¹⁾	1.09 ± 0.36 ¹⁾
对照组	18	19.05 ± 3.29	33.85 ± 3.90	0.57 ± 0.14

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 不同大小结直肠息肉患者血清 TOS 含量、TAS 含量及 OSI 变化

 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TOS/(U · mL ⁻¹)	TAS/(U · mL ⁻¹)	OSI
C 组	22	24.17 ± 5.21	27.02 ± 5.00	0.93 ± 0.29
D 组	42	27.87 ± 5.39 ¹⁾	24.74 ± 5.70	1.19 ± 0.36 ²⁾

与 C 组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 不同个数结直肠息肉患者血清 TOS 含量、TAS 含量及 OSI 变化

 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TOS/(U · mL ⁻¹)	TAS/(U · mL ⁻¹)	OSI
A 组	22	25.63 ± 5.08	25.53 ± 5.77	1.06 ± 0.34
B 组	42	27.79 ± 6.06	25.78 ± 5.23	1.13 ± 0.36

3 讨论

本研究评估了结直肠息肉患者血清整体氧化应激参数。研究发现,较结直肠息肉阴性患者,结直肠息肉患者血清 TOS、OSI 水平显著升高($P < 0.001$),TAS 水平显著降低($P < 0.001$),研究结果证明结直肠息肉患者体内存在高氧化应激状态。

氧化应激是 ROS 的水平超过细胞抗氧化防御机制的细胞状态,表现为促氧化剂与抗氧化剂之间的不平衡。许多促氧化剂和抗氧化剂的危险因素可预测氧化应激,但人体内存有大量甚至一些尚未知的氧化剂和抗氧化剂,且氧化剂与抗氧化剂之间存在协同或相加作用,因此单独测量不同的氧化剂和抗氧化剂是不切实际的,也是不准确的。既往研究中,有研究提出结直肠腺瘤与 F2-异前列腺素(FIP)、荧光氧化物(FOP)、线粒体 DNA 拷贝数(MtDNA)的对数转化生物标记物相关^[8,11]。但 Siamakpour-Reihani 等^[9]对结直肠腺瘤 10 年随访,未发现尿液中 FIP 与腺瘤性息肉发生相关;El-dridge 等^[12]通过检测结直肠腺瘤患者血清 FIP、FOP、MtDNA、g-生育酚的横断面研究,未能确定氧化应激-腺瘤关联的方向性。相关研究结论的不一致性,说明单一氧化剂/抗氧化剂检测的局限性,需要更完善的参数检测来验证氧化应激与结直肠息肉的相关性。目前公认的评估氧化还原平衡的参数是总氧化/抗氧化状态,研究认为更为有效和可靠。Feng 等^[13]在乳腺癌的研究中证实乳腺肿瘤患者血清 TOS、OSI 水平均高于健康对照组,TAS 水平低于对照组($P < 0.05$);癌性病变患者的 TOS 水平高于良性肿瘤组,而 TAS 水平癌症患者较良性肿瘤患者降低($P < 0.05$),提出联合检测 TOS、TAS、OSI 有助于评估疾病发展和治疗效果。鼻息肉患者总氧化/抗氧化状态参数检测显示鼻息肉患

者血清及组织中 TOS、OSI 水平均显著高于对照组,TAS 水平显著降低,且组织中 TOS、OSI 水平高于血清,TAS 水平低于血清($P < 0.001$),认为氧化应激与鼻息肉的发病相关^[14]。在食管癌^[15]、大肠癌^[16]患者中的相关研究数据与前述结果一致,提示食管癌、结直肠癌患者机体亦存在总氧化/抗氧化状态失衡,且提出 TAS 和 OSI 有可能成为区分食管癌患者和健康人的诊断性生物标志物。本研究中的结果同样显示结直肠息肉组较阴性对照组 TOS、OSI、TAS 比较,差异有统计学意义,因此我们认为氧化应激与结直肠息肉存在相关性。

结直肠癌从肠黏膜发育不良开始,到具有恶性潜能的息肉或息肉继续发展,最终进展为腺癌。Crespo-Sanjuán 等^[17]研究证明血液中氧化水平从结直肠癌早期(息肉阶段)开始增加,在息肉组观察到 MPO 和 oxLDL 水平的氧化应激升高,而包括 β -胡萝卜素、HDL 等的抗氧化剂相应减少,推测促氧化状态对发展为息肉具有敏感性,持续存在的高氧化状态或抗氧化防御机制降低,异型增生可能转变为息肉,后期进一步发展为癌。随着结直肠癌病变程度进展,TAS 水平同步降低,MDA 水平逐渐升高,不同的研究结果均显示结直肠癌患者中存在氧化应激增加^[7,18]。本研究息肉组较阴性组血清 TOS、OSI 显著升高、TAS 显著降低,支持在结直肠息肉阶段体内即已存在氧化还原失衡,推测过高的促氧化状态参与了结直肠息肉的发病;本研究同时根据息肉个数及体积进行亚组分析,显示 TOS、TAS、OSI 水平与息肉个数无关,但与息肉体积呈现出正相关,考虑到直径 ≥ 10 mm 息肉具有更高的恶变倾向,我们以此界值分为 2 组,发现较大息肉组 TOS、OSI 水平较对照组显著升高($P < 0.05$),TAS 水平呈现下降趋势,其统计学意义可

能需要后期扩展样本量进一步验证,但明显升高的TOS、OSI水平提示在结直肠腺瘤向结直肠癌转化的过程中,体内氧化/抗氧化失衡加重。Kundaktepe等^[19]研究显示在结直肠癌患者血清中促氧化剂抗氧化平衡(PAB)明显增高,这种平衡的破坏可能在癌症发病机制中起作用,结肠中ROS/RNS产生引起的氧化应激可能使个体易患结肠癌。多项研究结果提示,氧化应激可能在结直肠肿瘤形成的早期即已出现,并参与了疾病的病程进展,因此在息肉阶段针对氧化应激的干预可能有效降低,甚至阻断息肉向癌的转化。

总之,本研究结果证明结直肠息肉患者体内存在氧化应激,血清TOS、TAS和OSI水平可以反映机体的整体氧化应激状态。鉴于结直肠息肉与癌的相关性,血清TOS、TAS和OSI检测在疾病发生、发展过程中具有可行性,针对氧化应激的靶向干预可能可以作为结直肠肿瘤治疗的思路。本研究缺陷在于样本量偏少,结论可能具有一定的局限性,需要在后期研究中进一步扩展、证实。

参考文献

- [1] James E. Klaunig. Oxidative Stress and Cancer[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(40): 4771-4778.
- [2] Basak D, Uddin MN, Hancock J. The Role of Oxidative Stress and Its Counteractive Utility in Colorectal Cancer (CRC) [J]. Cancers (Basel), 2020, 12 (11): 3336.
- [3] Justyna Z, Mateusz M, Konrad Z, et al. Pro-Oxidant Enzymes, Redox Balance and Oxidative Damage to Proteins, Lipids and DNA in Colorectal Cancer Tissue. Is Oxidative Stress Dependent on Tumour Budding and Inflammatory Infiltration? [J]. Cancers, 2020, 12(6): 1636-1656.
- [4] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [5] Boakye D, Jansen L, Schöttker B, et al. Blood markers of oxidative stress are strongly associated with poorer prognosis in colorectal cancer patients[J]. Int J Cancer, 2020, 147(9): 2373-2386.
- [6] Mandal P. Potential biomarkers associated with oxidative stress for risk assessment of colorectal cancer [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2017, 390(6): 557-565.
- [7] Murlikiewicz Ł, Grzegorz K, Lewicka M, et al. Oxidative stress in colonic adenocarcinoma: An impact on the body's antioxidative status and oxidative protein damage[J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(1): 77-82.
- [8] Kong SY, Bostick RM, Flanders WD, et al. Oxidative balance score, colorectal adenoma, and markers of oxidative stress and inflammation[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(3): 545-554.
- [9] Siamakpour-Reihani S, Scarbrough PM, Wang F, et al. Systemic markers of oxidative status and colorectal adenomatous polyps[J]. Ann Epidemiol, 2012, 22(8): 587-591.
- [10] Katerji M, Filippova M, Duerksen HP. Approaches and Methods to Measure Oxidative Stress in Clinical Samples: Research Applications in the Cancer Field [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 1279250.
- [11] Thyagarajan B, Guan W, Fedirko V, et al. No association between mitochondrial DNA copy number and colorectal adenomas[J]. Mol Carcinog, 2016, 55(8): 1290-1296.
- [12] Eldridge RC, Goodman M, Bostick RM, et al. A Novel Application of Structural Equation Modeling Estimates the Association between Oxidative Stress and Colorectal Adenoma [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2018, 11(1): 52-58.
- [13] Feng JF, Lu L, Dai CM, et al. Analysis of the diagnostic efficiency of serum oxidative stress parameters in patients with breast cancer at various clinical stages [J]. Clin Biochem, 2016, 49(9): 692-698.
- [14] Bozkus F, San I, Ulas T, et al. Evaluation of total oxidative stress parameters in patients with nasal polyps [J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2013, 33(4): 248-253.
- [15] Huang Q, Feng J, Wu R, et al. Total Oxidant/Antioxidant Status in Sera of Patients with Esophageal Cancer[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 3789-3794.
- [16] Wu R, Feng J, Yang Y, et al. Significance of Serum Total Oxidant/Antioxidant Status in Patients with Colorectal Cancer [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170003.
- [17] Crespo-Sanjuán J, Calvo-Nieves MD, Aguirre-Gervás B, et al. Early detection of high oxidative activity in patients with adenomatous intestinal polyps and colorectal adenocarcinoma: myeloperoxidase and oxidized low-density lipoprotein in serum as new markers of oxidative stress in colorectal cancer [J]. Lab Med, 2015, 46(2): 123-35.
- [18] Rašić I, Rašić A, Akšamija G, et al. The relationship between serum level of malondialdehyde and progression of colorectal cancer [J]. Acta Clin Croat, 2018, 57(3): 411-416.
- [19] Kundaktepe BP, Sozer V, Durmus S, et al. The evaluation of oxidative stress parameters in breast and colon cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(11): e25104.

(收稿日期: 2021-09-17)