维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)02－0179－02

鼻咽癌患者血清铜与氧化应激反应的相关性研究

李　兵[1]，范贤勇[2]，俸家富[3]，李少林[3]

(1.重庆医科大学临床学院耳鼻喉科，重庆　400016；2.四川省隆昌县人民医院，隆昌　642150；
3.重庆医科大学基础医学院，重庆　400016)

【摘　要】目的：探讨鼻咽癌患者血清铜(Cu)与氧化应激反应的相关性。方法：测定 111 例鼻咽癌患者和 36 例健康对照者血清铜(Cu)、铜蓝蛋白(CER)及丙二醛(MDA)浓度，并进行对比分析。结果：鼻咽癌患者脂质过氧化水平明显高于对照组($P<0.001$)；铜蓝蛋白(CER)明显升高($P<0.02$)；血清铜浓度明显升高($P<0.001$)；血清 Cu 和丙二醛呈明显相关性($\gamma=0.281$，$P=0.003$)。结论：鼻咽癌患者血清微量元素铜(Cu)与氧化应激反应呈正相关。

【关键词】鼻咽癌；氧化应激；微量元素
【中国图书分类法分类号】R730.43　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2002－06－28

Study on the relativity of the oxidative stress and the serum copper of carcinoma of nasopharynx patients

LI Bing, et al

(*Department of Otorhinolaryngology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the relativity of the oxidative stress and the serum copper of the carcinoma of nasopharynx(NPC) patients. *Methods*: The concentration of serum copper, CER and MDA of 111 cases of NPC patients was detected and compared with control group. *Results*: The study showed that the serum MDA of the patients was significantly increased than the control ($P<0.001$); the serum CER concentration was significantly higher in the NPC patients ($P<0.02$); and the serum copper level was significantly increased than the control ($P<0.001$). *Conclusion*: The oxidative stress of NPC is related to the trace element.

【Key words】Carcinoma of nasopharynx; Oxidative stress; Trace element

铜蓝蛋白(Ceruloplasmin，CER)是一种急性时相蛋白，也是微量元素铜(Cu)的转运蛋白，在急性时相反应(如肿瘤)时增加。在疾病的发病过程中(如癌发生)氧化应激起着重要作用[1]。丙二醛(malondialdehyde，MDA)是脂质过氧化产生的终产物。很多学者以 MDA 作氧化应激标志物来反映机体脂质过氧化程度，从而间接反应细胞的损害情况[2]。本文通过检测鼻咽癌患者血清铜、铜蓝蛋白(CER)以及丙二醛(MDA)含量的变化，探讨鼻咽癌患者血中微量元素铜与氧化应激的相关性。

1　材料和方法

1.1　主要试剂与仪器

铜蓝蛋白(CER)(美国德灵公司产品)，丙二醛(MDA)(南京聚力生物医学工程研究所)，BN100 特定蛋白仪(美国德灵)，SALOAAR969 火焰原子吸收光谱仪(美国热电)，752 型紫外分光光度计(山东高密)。

1.2　受试对象

鼻咽癌患者组：鼻咽活检，病理确诊为鼻咽癌患者 111 例，其中男性患者 60 例，女性患者 51 例，年龄 18～82 岁，平均 52 岁。对照组：临床体检正常的健康志愿者 36 例，其中男性 21 例，女性 15 例；年龄 29～76 岁，平均 54 岁。

1.3　测定方法

1.3.1　标本处理　受试者空腹，用 VACUTEINER 真空采血管(普通管，不含防腐剂)抽取静脉血液样品至少 5ml，3h 内以 3000r/min 离心 15min 分离血清 2～3ml，测定前置冰箱保存(－4℃)。

1.3.2　血清铜(Cu)检测　原子吸收法。SOLAAR969 火焰原子吸收光谱仪上自动测定。

1.3.3　铜蓝蛋白(CER)检测　散射比浊法。CER 与相应抗体反应，生成抗原－抗体复合物，其浊度的大小与抗原－抗

作者介绍：李　兵(1968－　)，男，博士研究生，主治医师，
主要研究方向：耳鼻咽喉－头颈外科。

维普资讯 http://www.cqvip.com

体复合物的量成正比。BN100 特定蛋白仪上自动测定。

1.3.4 丙二醛(MDA)检测 硫代巴比妥酸比色法。过氧化脂质降解产物中的 MDA 可与硫代巴比妥酸结合,形成红色复合物,该复合物在 532nm 处有最大波峰。752 紫外分光光度计上比色(严格按试剂盒说明书进行操作)

1.4 统计学处理

癌症组与对照组之间观察指标的差异性用 t 检验,血清铜与鼻咽癌患者体内脂质过氧化程度(观察指标 MDA)的相关分析及其显著性 t 检验用 SPSS10.0 统计软件处理。

2 结 果

2.1 受试者血清 Cu、CER、MDA 浓度(见表 1)

鼻咽癌患者血清 Cu 浓度与对照组间存在明显差异,微量元素 Cu 明显增高($P<0.05$);鼻咽癌患者血中铜蓝蛋白 CER 浓度明显高于对照组;鼻咽癌组脂质过氧化产物 MDA 明显高于对照组($P<0.001$)。

表 1 受试者血清铜(Cu)、铜蓝蛋白(CER)、丙二醛(MDA)浓度

组别	Cu ($\bar{x}\pm s$)μmol/L	CER ($\bar{x}\pm s$) g/L	MDA ($\bar{x}\pm s$)nmol/L
鼻咽癌组 ($n=111$)	19.27±4.74	0.371±0.031	5.21±1.05
对照组 ($n=36$)	14.92±2.71	0.346±0.026	4.04±0.68

2.2 血清 Cu 与 MDA 相关性分析见表 2

癌症组患者二者存在明显正相关($r=0.281$, $P=0.003$)。

表 2 受试者血清铜(Cu)与丙二醛(MDA)的相关性

组别	n	r	t	P	回归方程
鼻咽癌组	111	0.281	9.325	0.003	$y=1.274x+12.694$
对照组	36	0.089	0.271	0.606	$y=0.361x+13.479$

3 讨 论

生理状态下,脂质过氧化物分子相当稳定,当有过渡金属和/或金属离子复合物存在时,则可引发脂质过氧化反应。所有具有氧化-还原活性的金属离子复合物都能通过反应产生羟自由基(·OH),进而引发或加速脂质过氧化反应,促进癌肿形成和/或癌细胞不断增生[3]。

$$Cu^{+}+H_2O_2\rightarrow Cu^{2+}+\cdot OH+OH^{-}$$

体内还原性铜(Cu^{+})复合物与脂质氧化物(LOOH)反应,产生之烷氧基(alkoxyl radicals)还可进一步加速脂质过氧化反应。

$$LOOH+Cu^{+}\rightarrow LO\cdot+Cu^{(n+1)+}+OH^{-}$$

氧化型铜(Cu^{2+})复合物产生过氧基(ROO·)和(LO·)的速度虽然较慢,但二者都能进一步夺取多不饱和脂肪酸上的 H 原子,引发新的自由基链式反应。铜是多种酶的辅助因子,其作用是催化反应性氧类(reactive oxygen species, ROS。又名活性氧或活性氧族)形成膜脂质过氧化反应[4]。而铜蓝蛋白是一种急性时相蛋白,在急性时相反应(如肿瘤)时增加,本试验结果表明鼻咽癌患者血中 CER 明显高于对照组($P<0.001$)。CER 是铜的结合蛋白,它升高将引起铜升高($P<0.001$),因此,鼻咽癌患者血清铜增高其原因之一可能是机体急性时相反应的结果。

氧自由基生成过多,或体内抗氧化物浓度不足是机体发生氧化应激的原因所在。现已证明氧化应激在癌症病理学中至关重要,反应性氧类可促进癌瘤的形成和加速肿瘤生长[5]。体内抗氧化酶和一些低分子物质能对抗活性氧的侵入,使活性氧保持在正常的生理浓度范围。如果抗氧化酶活性受抑或浓度过低,则 ROS 因清除不及时而堆积,成为肿瘤形成的启动剂或加速剂。氧化应激重要的表现在于产生过氧化态物质,释放自由基,引发脂质过氧化反应。丙二醛(MDA)是脂质过氧化反应的终末产物,本研究中鼻咽癌患者血中 MDA 明显高于对照组,说明鼻咽癌患者体内脂质过氧化水平增高。另外,MDA 其本身有较高的毒性,同时又可抑制抗氧化酶的活性,因而即是肿瘤加速剂又是致癌物[6]。

相关性分析表明:正常对照组间脂质过氧化产物 MDA 与血清 Cu 间均无明显相关性存在($r=0.089$, $P=0.606$),鼻咽癌患者血清 Cu 与 MDA 存在明显的正相关($r=0.281$, $P=0.003$),此结果进一步说明鼻咽癌患者微量元素的变化与机体氧化应激有关,其变化情况可因癌症分期以及患者个人因素的不同而有所差异。

参 考 文 献

[1] Guven M, Ozturk, B, Sayal A, et al. Lipid peroxidation and antioxidant system in the blood of cancerous patients with metastasis[J]. Canner Biochem Biophy, 1999; (下转第 219 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

并发症机会多,Brown 报道发生率为 5% ~60%[6]。发生并发症的原因很多,不难理解扩张器作为异物置入时间过长,为诱发并发症的主要原因,理想的扩张方式应既获得所需的额外皮肤,又扩张周期短,并发症少。Musatoe 实验表明[7]快速扩张 2 周皮肤面积增加 34.4%,常规扩张 6 月,扩张组则为 35.8%,而且两组的皮肤质量无明显差异。组织学观测,快速扩张增加皮肤刺激强度、细胞增殖活跃、血管数量增加、扩张明显,胶原纤维显著增加并重新排列,无皮肤组织损害,快速扩张后弹力纤维部分间隙增加,我们观察扩张后皮瓣面积平均增加 39%,纤维包膜与常规扩张比较明显薄而柔软,虽时间短,但扩张皮肤回缩程度与正常扩张无明显差别,快速扩张所产生的额外皮肤包括了皮肤生物性增生,弹性扩张,机械性蠕变。是一种安全、快速、可行的良好的扩张方法。

面部皮肤缺损病变的治疗不同于身体其它部位,涉及病变去除和形态美学两方面整形修复。常规皮肤组织扩张术用于面部病变修复因扩张周期长,严重影响病人的社交及日常活动,并且 6 ~8 周的扩张时间一旦发生并发症如感染,扩张皮瓣坏死等,即会造成难以弥补且很难说服病人接受的严重后果。我们采用快速皮肤扩张术,整个治疗过程 2 周左右,且并发症少。126 例病变中除 6 例轻度血肿形成,分析原因为植入扩张器时负压引流管脱落不通畅造成,完全可以通过改进避免。120 例效果满意。

充分仔细观测病变区及扩张区面积,正确选择扩张器的大小及形状,一般根据修复 1cm^2 面积,需注水 4ml ~6ml 选择,宁多勿少。根据面部不同区域正确掌握扩张器植入层次:额部置于额肌下,颜面即置入腮腺咬肌筋膜浅层,皮下组织与 SMAS 筋膜间,注意剥离层次保持在一个平面进行,彻底止血,以避免损伤面部神经血管。合理安排注液扩张,尽可能早期注水,一般注水量可达扩张器容量 150%,注液过程中仔细观测皮瓣血液供应情况,一般囊内压力维持在 40mmHg,避免皮瓣坏死。正确合理的扩张后皮瓣设计移植,切除病变后,设计皮瓣应遵循一般皮瓣设计原则,切口尽可能与面部皮纹走向一致,尽可能考虑与面部轮廓线和分区界限一致,避免在增加活动时产生局部形态畸形,避免局部张力,减少瘢痕增生形成。

参 考 文 献

[1] 王大为,陈东明,高 尚,等.皮肤软组织快速扩张术在整形美容外科上的应用[J].实用美容整形外科,1993;4:60.

[2] 周黎安,桂 斌,查元坤,等.皮肤伸展器的研制及临床应用[J].中华整形烧伤外科杂志,1996;12(3):193 - 195.

[3] Marks MW, Mackenzie JR, Burney RE, et al. Response of random skin flaps to rapid expansion[J]. J Trauma, 1985;25:947.

[4] 王 炜.整形外科学[M].杭州:浙江科学技术出版社,1999;9:307.

[5] Radovan C. Adjacent flap development using expandable silastic implants. Annual meeting, American Society of plastic and reconstructive surgery[M]. Boston. Mass, 1976;30 - 32.

[6] Brown MD, Johnson TM. Complications of tissue expansion[J]. J Dermatol Surg Oncol, 1993;19:1120 - 1122.

[7] Mustoe TA, Bartell TH, Gamer WL. Physical biomechanical histologic and biochemical effects of rapid verse conventional tissue expansion[J]. Plast Reconstr Surg, 1989;83:687 - 691.

(上接第 180 页)

17:155 - 162.

[2] Papas AM. Determinants of antioxidant status in humans [J]. Lipid, 1996;31:377 - 382.

[3] Gutteridge JMC. Iron promoters of the Fenton reaction and lipid peroxidaion can be released from haemoglobin by peroxides[J]. FEBS Lett, 1986;20:291 - 295.

[4] Chan PC, Peller OG, Kesner L. Copper (Ⅱ) - catalyzed lipid peroxidation in liposomes and erythrocyte membrane[J]. Lipid, 1982;17:331 - 337.

[5] Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases[J]. Science, 1983;32:71 - 110.

[6] Huang YL, Sheu JY, Lin TH. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer[J]. Clin Biochem, 1999;32:131 - 136.