

8-羟基脱氧鸟苷作为DNA氧化损伤标志物的研究进展

肖欢¹, 黄渊旭^{1,2*}, 李洁¹

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第四临床学院, 湖南 吉首

收稿日期: 2025年4月16日; 录用日期: 2025年5月9日; 发布日期: 2025年5月20日

摘要

8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)作为DNA氧化损伤的核心生物标志物, 通过碱基切除修复机制排泄至尿液, 为无创评估氧化应激提供关键窗口。在众多检测技术中均存在优缺点, HPLC-ECD和UPLC-MS/MS灵敏度高但成本昂贵, ELISA则因操作简便成为临床首选。有研究表明, 8-OHdG水平与心血管疾病、呼吸系统疾病、糖尿病、恶性肿瘤及中枢神经系统疾病等疾病均存在一定的相关性, 其动态变化还可反映治疗效果。作为氧化应激敏感指标, 8-OHdG可为疾病早期预警、疗效监测提供新思路, 故本文通过对既往研究进行总结, 分析8-OHdG在各疾病中的应用, 为进一步研究、疾病治疗等方面提供探索思路。

关键词

8-羟基脱氧鸟苷, 氧化损伤, DNA

Research Progress on 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Biomarker of DNA Oxidative Damage

Huan Xiao¹, Yuanxu Huang^{1,2*}, Jie Li¹

¹Medical College of Jishou University, Jishou Hunan

²The Fourth Clinical College of Jishou University, Jishou Hunan

Received: Apr. 16th, 2025; accepted: May 9th, 2025; published: May 20th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 肖欢, 黄渊旭, 李洁. 8-羟基脱氧鸟苷作为DNA氧化损伤标志物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1121-1130. DOI: 10.12677/acm.2025.1551473

Abstract

8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), a core biomarker of DNA oxidative damage, is excreted into urine via the base excision repair (BER) mechanism, offering a key window for non-invasive assessment of oxidative stress. Among various detection techniques, each presents distinct advantages and limitations: HPLC-ECD and UPLC-MS/MS exhibit high sensitivity but are cost-prohibitive, while ELISA has become the clinical preferred choice due to its operational simplicity. Studies have shown that 8-OHdG levels correlate with multiple diseases, including cardiovascular diseases, respiratory disorders, diabetes mellitus, malignant tumors, and central nervous system disorders. Furthermore, its dynamic changes may reflect therapeutic efficacy. As a sensitive oxidative stress indicator, 8-OHdG holds potential for early disease warning and treatment monitoring. This review synthesizes prior research to analyze the applications of 8-OHdG across diseases, aiming to provide exploratory insights for further research and therapeutic advancements.

Keywords

8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine, Oxidative Damage, DNA

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人体内细胞的正常代谢及致癌物的活化代谢均可产生大量的活性氧自由基(Reactive oxygen species, ROS), ROS 在许多慢性疾病的发生、发展及演变过程中起着至关重要的作用[1]。8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)是 ROS 直接攻击 DNA 鸟嘌呤碱基第 8 位碳原子,而产生的一种氧化性加合物,可在人类 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶 1 的作用下,通过碱基切除、核苷酸切除修复等机体自我保护机制,从 DNA 链上被切除,生成游离 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG),它可随着尿液排出体外,进而实现临床对机体 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平的无创检测[2]。8-OHdG 于 1984 年被首次发现,时至今日,已成为国际上公认的一种评价 DNA 氧化损伤和氧化应激状态的敏感指标和生物标志物[3]。近年来有大量研究表明,8-OHdG 水平对研究机体的衰老机制、退行性疾病、癌症发生机制、心血管疾病、2 型糖尿病、临床上其他不明原因疾病等,均具有重要意义。本文就目前 8-OHdG 的检测方法及 8-OHdG 与各类疾病的最新研究进展进行阐述,旨在为临床对相关疾病的诊断与治疗提供参考依据。

2. 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)的检测方法

8-OHdG 可用于检测的样本类型包括很多,如血液、尿液、脑脊液、细胞和组织等,但细胞和组织样本的检测需要通过 DNA 提取和酶消化后,才能确定其 8-OHdG 水平,在这个过程当中可能会导致人为诱导氧化,使得 8-OHdG 检测水平高于实际水平。相对于血浆,尿液具有容易收集和处理的优点,有研究显示[4],尿液样本中的 8-OHdG 是可以稳定存在的,样本可在室温下保存 1 天,在 4℃ 的存储条件下可保存 7 天,而在-80℃ 的储存条件下可至少保存 1~2 年。目前 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)的检测方法包括超高效液相色谱-串联质谱联用法(ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)、超高效液相色谱-电化学检测器分析法(high-performance liquid chromatography, HPLC-

ECD)、酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、免疫组化法、放射性同位素 ^{32}P -后标记法、荧光后标记法、高效毛细管电泳法(HPCE)、气相色谱-质谱法、 ^3H 标记-HPLC 等。

2.1. 高效液相色谱-串联质谱联用法(UPLC-MS/MS)

高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS/MS)是指将待检测样品,如血液、尿液等,从 -80°C 冷冻冰箱中取出,经过水浴解冻、离心处理后提取上清液,在上清液中加入甲酸-甲酸铵溶液混匀放置 10 min 后,转移至已活化的固相萃取柱中,经过甲醇洗脱后,将浓缩的洗脱液置于 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤过膜过滤,再检测 8-OHdG 水平。该方法操作简便,检测敏感度、回收率高[5]。采用该方法对 8-OHdG 水平进行检测时,目标化合物保留时间短,可使基质效应降至最低,从而提高分离效率,减少溶剂使用量,缩短检测时间,并且整个检测过程仅需 3 min 即可完成[6]。高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS/MS)的高灵敏度适用于脑脊液等低浓度样本的检测,有助于揭示氧化应激与神经退行性病变的关联机制[7];同时也可广泛用于心血管疾病、糖尿病及并发症、癌症等疾病的进展、疗效等方面的评估[8]-[10]。

2.2. 超高效液相色谱-电化学检测器分析法(HPLC-ECD)

超高效液相色谱-电化学检测器分析法是通过将样品中提取出来的 DNA,使用水解酶水解成单核苷酸后,采用高效液相色谱进行分离,然后通过电化学检测器和紫外线检测器分别检测样品中 8-OHdG 与脱氧鸟苷(deoxyguanosine, dG)水平,两者的比值表示 DNA 的氧化损伤程度,该方法检测的 8-OHdG 水平敏感度较高,重复性好,最低检测限值为 $(20\sim 30) \times 10^{-15}\text{ mol}/\mu\text{mol}$ 核苷,具有检测所需样品量少,无创、快速、选择性高、分辨率高、线性动力学范围大($20\text{ fmol}\cdot\mu\text{mol}^{-1}\sim 2\text{ pmol}\cdot\mu\text{mol}^{-1}$ 核苷)、可连续操作、不受色谱柱参数(洗脱液流速等)影响等优点,是目前较为成熟、应用广泛的 8-OHdG 检测方法[11]。孟紫强等通过该方法测定了吸烟者尿液中的 8-OHdG 水平,发现吸烟者尿液 8-OHdG 水平明显高于未吸烟者($P < 0.05$),且与平均每天吸烟支数呈正相关[12]。但是该检测方法的缺点是存在不完全酶解、干扰物质同时被析出的问题,可导致对 8-OHdG 的检测值比真实值偏高,并且测定时对高效液相色谱分离技术要求较高,对目标物的选择性和抗干扰能力,受高效液相色谱分离技术和电化学检测器的限制等[13][14]。超高效液相色谱-电化学检测器分析法(HPLC-ECD)与高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS/MS)相似,也存在高敏感性、精准性和高特异性等优点,可用于脑脊液、血液、尿液、唾液中低浓度 8-OHdG 的检测,进而评估神经退行性病变、癌症、肝炎等疾病的氧化应激程度[15]-[17]。

2.3. 酶联免疫吸附测定法(ELISA)

ELISA 法是应用单克隆抗体检测加合物的技术,是一种半定量的检测方法,具有灵敏度和特异度高、操作简单、重复性好、测定时间短且生物样品不需要预处理、不需要昂贵的仪器等优点,潘勤[18]等通过 ELISA 法测定了 41 例糖尿病肾病患者和 65 例正常体检患者血液单核细胞 DNA 氧化指标 8-OHdG 水平的差异,糖尿病肾病组血液中 8-OHdG 水平明显高于正常体检组($P < 0.01$),并且糖尿病肾病组的 24 h 尿白蛋白与血液中 8-OHdG 成正相关($P < 0.05$)。周晓梅[19]等通过 ELISA 法发现多囊卵巢患者血浆中 8-OHdG 表达水平显著高于对照组妇女血浆中 8-OHdG 的水平 $[(351.79 \pm 29.56)\text{ vs } (207.70 \pm 59.08)]$,差异有显著性($P < 0.05$)。ELISA 法是目前临床研究普遍采用的检测方法,可用于检测组织、细胞、尿液和血液中的 8-OHdG,包括直接和间接检测、夹心 ELISA、竞争性或抑制性检测多种配置。但 ELISA 法试剂成本高,抗体间存在交叉反应,也可能造成检测值虚高。酶联免疫吸附试验(ELISA)可用于筛查癌症患者(如肺癌、乳腺癌)或高危人群的氧化损伤水平[20][21];也可用于糖尿病及其并发症(如肾病、视网膜病变)以评估长期高血糖导致的氧化应激[22][23];同时可监测慢性炎症性疾病(如气道阻塞)所产生的相关氧化损

伤[24][25]。在流行病学研究中(大规模人群调查:如环境毒素暴露 PM_{2.5}、重金属)可使用该方法分析与疾病的关联性[26]-[28]。

2.4. 免疫组化法

免疫组化法是一种抗原与抗体特异性的结合反应的技术。通过将荧光染料与特异性抗体相结合,制备出荧光标记的抗体探针。当这些探针识别并结合于目标抗原上时,会在荧光显微镜下观察到荧光信号,从而实现对目标抗原的精确定位及定量分析,既可以用于检测特定蛋白质的表达和定位,也可以用于研究免疫反应和疾病发生机制。采用该方法对 8-OHdG 水平进行检测,不仅可进行定性及相对定量检测,还可检测出 8-OHdG 在细胞内的分布情况。有研究通过免疫组化的方法检测 46 例肾癌组织和 18 例远离癌组织的正常肾组织中 ICAM-1 和 8-OHdG 的表达,其研究结果表明大多数的正常肾组织 8-OHdG 为阴性,但肾癌组织中 8-OHdG 呈阳性表达,且与其大小、淋巴结转移及远处转移之间存在显著相关性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) [29]。不过免疫组化法检测 8-OHdG 水平,亦存在背景干扰较大及非特异性抗原、抗体交叉反应等不足。当研究中需定位 8-OHdG 在特定组织或细胞中(如肝癌)的分布可通过免疫组化方法进行测定,同时可用于分析生殖细胞疾病的氧化损伤程度[30][31]。

2.5. 放射性同位素 32P-后标记法

放射性同位素 32P-后标记法(32P-postlabeling assay)是指通过放射性的定量分析检测机体组织 8-OHdG 水平,该方法具有敏感度高、费用低廉、操作简便、应用范围广等优点。但是该检测法对检测人员具有放射性危害,容易对环境造成放射性污染。故实验室使用较少。

2.6. 碱性洗脱法和彗星法

碱性洗脱法是一种间接方法。在使用这种方法之前,必须使用甲酰胺嘧啶-DNA 糖基化酶(FPG),它在修饰的嘌呤碱基中产生单 DNA 链断裂-碱性洗脱试验用于检测此类断裂。该测试的程序包括在强碱性环境中裂解细胞和洗脱过程,其本质是将洗脱速度与 DNA 的损伤程度联系起来——洗脱速度越快, DNA 链受损越严重。另一种间接方法(其使用也与 FPG 有关)是彗星法。它将细胞沉积在显微镜载玻片上的琼脂糖凝胶上并进行碱裂解,然后使用电泳分析样品。只有当 DNA 存在断裂时, DNA 才有可能向阳极迁移,然后通过荧光显微镜分析染色的凝胶。在 DNA 裂解前受损的细胞中,断裂的线在显微镜下显示为“彗星”。带有“尾巴”的细胞的百分比反映了 DNA 损伤的程度。

2.7. 高效毛细管电泳法(HPCE)

HPCE 是利用 8-OHdG 与其他脱氧鸟苷泳动的方向和速度不同而进行分离,通过比较保留时间来定性,外标法定量,分离效率高,较 HPLC 快,保留时间短。颜流水等[32]利用纳米金在线富集-毛细管电泳法测定尿样中 8-OHdG 水平,8-OHdG 与 dG 在 10 min 内可实现基线分离,8-OHdG 浓度水平在 $0.50\sim 50.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内呈线性,检出限(3S/N)为 $39\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。所得加标回收率为 90.0%~104.6%之间。但是使用紫外检测器灵敏度较低,而应用电化学检测器则大大提高灵敏度。

2.8. 气相色谱-质谱法

气相色谱-质谱法也用于测定 8-羟基-2'-脱氧鸟苷。使用这种方法需要酸水解,这会导致 DNA 降解成游离碱基。由于气相色谱法只能用于测定挥发性分析物,因此有必要将 8-OHdG 转化为其挥发性衍生物;为此使用了四甲基硅烷(TMS)和叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)。在高温(130℃)下进行衍生化,以获得更高的性能。衍生化允许使用质谱仪检测 DNA 损伤通常至少有两个特异性离子,以确保正确的特异性

测定。该质谱仪比电化学检测器具有更大的通用性,也可用于测定除 8-羟基-2'-脱氧鸟苷以外的其他类型的 DNA 损伤。在测定尿液中 8-OHdG 水平时此法灵敏度较高,其萃取缓冲液的 pH 是影响 8-OHdG 回收率的重要因素之一。但由于质谱仪价格昂贵,一般实验室难以使用该方法开展相关项目,并且在检测的过程中 DNA 碱基必须首先进行衍生化反应,而这一过程容易导致副产物的形成进而导致假阳性结果。

2.9. 通过连接介导的聚合酶链反应测定法

连接介导的聚合酶链反应(Ligation-Mediated Polymerase Chain Reaction, LM-PCR)是一种通过转化为 DNA 单链断裂来测量核苷酸损伤的测定法。通过用甲酰胺嘧啶 DNA 糖基化酶和核酸内切酶 III 处理 DNA,并沿 p53 基因的外显子 5 序列对密码子 176 处非转录链中的氧化碱基损伤进行定位。Andrea Galli 等[33]通过连接介导的聚合酶链反应测定法发现在校正年龄和性别后,与对照组相比,HCV-HCC 病例中 p53 密码子 176 的-TG-位置的 8-oxodG 显着过量 176%,而在-TGC-位置发现 5-OHC 的显着增加。

8-OHdG 的检测方法需根据疾病场景、样本类型(尿液、血液、组织)及研究目的(筛查、机制探索、临床诊断)灵活选择。例如在临床诊断与筛查高危人群研究中,首选 ELISA (低成本、快速)或电化学法(即时结果);但在机制研究与精准定量研究中(如神经退行性疾病、毒理学研究)我们可采用 HPLC 或 LC-MS/MS。当需要进行组织病理学(如癌症、肾脏疾病)分析时免疫组化是更优的选择。动态监测疾病进展或疗效时可用电化学法或连续采样结合 ELISA。同时也可结合多方法验证(如 ELISA 初筛 + 质谱确认)可进一步提升结果的可靠性。

3. 8-OHdG 水平与各类疾病的关系

3.1. 8-OHdG 水平和心血管疾病的关系

在心血管疾病(如动脉粥样硬化、心肌梗死、心力衰竭等)的病理过程中,氧化应激是核心驱动因素之一,包括活性氧(ROS)过度产生、内皮细胞损伤、低密度脂蛋白氧化及线粒体功能障碍等。8-OHdG 是鸟苷在 DNA 链中被 ROS 羟基化后的产物,其水平升高直接反映 DNA 氧化损伤程度。Masaomi Gohbara 等[34]对 551 例 ACS 患者进行了中位 34 个月的随访,患者共分为 2 组:高入院尿 8-oxo-dG 组(169 例患者,8-oxo-dG ≥ 17.92 ng/mg 肌酐)和低入院尿 8-oxo-dG 组(382 例患者,8-oxo-dG < 17.92 ng/mg 肌酐),该研究表明高入院尿 8-oxo-dG 是心血管死亡(HR 7.642, $P = 0.011$)和 MACE (HR 2.153, $P = 0.049$)的独立预测因子。同时有研究表明[35],冠心病患者血清中 8-OHdG 水平明显高于同龄健康人,血清中 8-OHdG 水平与病变血管数量呈正相关,通过长期随访发现,8-OHdG 浓度水平偏高的患者死亡率也较高。

3.2. 8-OHdG 水平和 2 型糖尿病的关系

氧化应激被定义为活性氧的产生与生物系统解毒反应产物或修复所造成的损伤的能力之间的不平衡。正常氧化还原状态的紊乱可通过产生(ROS)引起毒性作用,ROS 可损伤细胞的所有组分,包括脂质、蛋白质和核酸[36]。ROS 在糖尿病条件下在各种组织中产生,并且可能参与胰腺 β 细胞功能障碍的进展和 2 型糖尿病中发现的胰岛素抵抗。易莲等[37]通过免疫吸附法测定尿液中 8-OHdG 发现 8-OHdG 水平可较好地反映糖耐量减低(IGT)患者和糖尿病(DM)患者糖脂代谢水平,有利于早期干预疾病的进展,降低并发症的发生几率。有学者发现糖尿病肾病患者中线粒体 DNA 氧化损伤的主要的标记物 8-OHdG 与尿微量白蛋白尿呈正相关,与尿 $\alpha 2$ -MG、NAG、FDP 也呈正相关,但与 eGFR 呈负相关,该研究表明肾功能的进展与氧化应激产物的产生增加有关[38]。此外,ROS 似乎在糖尿病患者中观察到的动脉粥样硬化进展中起重要作用,有研究表明[39],在涵盖中国两个省份的 1920 名 T2DM 患者的横断面设计中,mtDNA 8-OHdG 与 CAD 存在、冠状动脉狭窄严重程度和 CRP 水平呈正相关。然后,在 701 例前瞻性随访的糖尿

病患者中, mtDNA8-OHdG 被认为是冠状动脉血运重建后 1 年 MACCE 的重要预测因子。在调整混杂因素后, 高水平的 mtDNA 8-OHdG 被估计为 MACCE 的独立预测因子($HR = 1.59$, 95% CI 1.33~1.90), 尤其是全因死亡($HR = 2.06$)和心源性死亡($HR = 1.92$, 均 $P < 0.001$)。

3.3. 8-OHdG 水平和呼吸系统疾病的关系

8-OHdG 被认为是氧化应激的生物标志物, 与多种肺部疾病有关。王慧娟等[40]通过测量血清中的 8-OHdG 发现尘肺组与健康对照组的血清 8-OHdG 水平有差异, 且尘肺组明显高于健康对照组, 同时随着血清 8-OHdG 水平的升高发生尘肺病的相对风险也逐步升高, 提示血清 8-OHdG 可能参与尘肺病的发病。有研究发现血清 8-OHdG 水平与 AECOPD 患者的病情严重程度及预后不良结局相关, AECOPD 期间氧化应激增加, 应用 8-OHdG 可作为诊断 AECOPD、监测疾病进展和指导治疗的适当方法[41]。

3.4. 8-OHdG 水平和肿瘤相关疾病的关系

8-OHdG 与肿瘤的发生、发展、转移、预后等均存在密切关系, ROS 攻击蛋白质、DNA 引起的氧化损伤不仅包括 DNA 双链的断裂与畸变, 还包括原癌基因与抑癌基因的突变, 因此 8-OHdG 具有一定的致癌作用。研究表明, 8-OHdG 在多种肿瘤组织中均有较高表达, 其浓度水平与肿瘤的发生、侵袭、预后密切相关[42]。左璐洁等[43]通过分散固相萃取-高效液相色谱法发现子宫内膜癌患者 8-OHdG 显著高于健康人群组, 提示尿液中的 8-OHdG 水平可作为潜在的非侵入性生物标志物, 可用于子宫内膜癌的辅助诊断。Marija Jeli 等人 and Sgambato 等人的研究中均提到 8-OHdG 水平有随着疾病分期的升高而升高的趋势, 故疾病早期阶段改变体内 8-OHdG 水平有助于预测患者的高进展风险[44][45]。同时还有研究表明在食管癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌、肝细胞癌、甲状腺癌等恶性肿瘤疾病中抗肿瘤治疗前的低 8-OHdG 水平较高 8-OHdG 水平有更好的预后结局[46]-[50]。

3.5. 8-OHdG 水平和中枢神经系统疾病的关系

神经系统的氧化应激水平升高会导致脂质过氧化作用增强以及增加细胞基因、蛋白等的损伤, 这些均可影响神经细胞功能, 导致神经元变性、神经细胞凋亡及神经元可塑性改变。吴金隆等和于艳红等均研究表示 AD 患者血清 8-OHdG 较正常组水平异常升高, 不同程度 AD 组间存在统计学差异, 可以反映患者认知功能障碍程度, 对 AD 的早期诊断和防治具有一定价值[51][52]。Forlenza 等[53]的研究中一共纳入 169 例对象, 其中有 84 例为抑郁障碍患者, 余下为与实验组相匹配的 85 名健康对照者, 通过本研究发现随着患者抑郁症状的加重其 8-OHdG 水平也随之升高, 且复发患者的 8-OHdG 水平明显高于首发患者。有学者研究发现 8-OHdG 水平不仅仅与 AD、抑郁障碍的症状程度有关, 同时也与包括帕金森病(PD)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)在内的中枢神经系统疾病均存在一定的相关性[54][55]。

3.6. 8-OHdG 水平和生殖系统相关疾病的关系

活性氧(ROS)过度产生会导致生殖细胞 DNA 中鸟嘌呤的 8 号位羟基化, 形成 8-OHdG。这种损伤若无法修复则容易导致精子或卵母细胞的 DNA 断裂、线粒体功能障碍(尤其影响精子活力)、胚胎发育异常(如着床失败、染色体非整倍体), 同时生殖系统特有的 OGG1 酶活性降低会导致 8-OHdG 蓄积, 形成恶性循环。周晓梅等[19]的研究纳入了 32 例新诊断和没有因多囊卵巢综合征得到任何治疗的患者, 通过测定和比较健康妇女和多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)患者血浆中 8-羟基脱氧鸟苷水平发现多囊卵巢综合征妇女的 8-羟基脱氧鸟苷表达高于正常妇女。有学者研究发现不明原因复发性流产男性患者存在精子 DNA 氧化损伤, 与精浆中存在过量的活性氧自由基(ROS)、抗氧化能力下降、造成氧化应激作用有关, 精浆中 8-OHdG 浓度可反映不明原因复发性流产(URM)男性患者精子氧化应激状态,

8-OHdG 对精子 DNA 氧化损伤准确评价, 是抗氧化治疗的依据, 从而提高精子质量, 降低流产的发生[56]。

3.7. 8-OHdG 水平和儿童相关疾病的关系

Jien-Wen Chien 等[57]研究表明, 与 Tc99-m-二巯基琥珀酸(DMSA)扫描结果正常的患者相比, DMSA 结果阳性的上尿路感染患儿尿 8-oxodG/尿肌酐水平更高($P = 0.003$), 并且 DMSA 扫描阳性的最佳预测指标是 8-oxodG, 预测急性肾损伤的曲线下面积为 0.732 ($P = 0.002$)。当尿 8-oxodG/尿肌酐的临界点设定为 5.60 ng/mg 时, 敏感性和特异性分别为 0.822 和 0.64。有学者发现缺氧缺血性脑病足月患儿在出生后第 1、3、7 天血清中 8-oxodG 水平均显著高于对照组, 并且血清中的 8-oxodG 浓度水平跟病情严重程度呈正相关[58]。这提示着 8-OHdG 浓度水平对缺氧缺血性脑病的治疗及预后有指导作用。

4. 小结

8-OHdG 作为 DNA 氧化损伤的一个典型的敏感指标, 与心血管疾病、呼吸系统疾病、2 型糖尿病及并发症、肿瘤、神经系统疾病、生殖系统疾病、儿童相关疾病的发生、发展、预后均存在一定的相关性, 为临床提供了从“氧化损伤视角”干预疾病的新思路, 同时在药物研发、药效监测、药物保护等领域 8-OHdG 的测定也有较好的研究前景。在我国针对 8-OHdG 的研究虽广泛, 但多侧重于动物研究和临床实验, 在临床应用方面研究样本还较为缺少, 研究范围分散, 同时检测技术多样, 其优缺点不一, 但因无创、动态反映氧化应激的特点, 未来研究应聚焦于统一检测标准、扩大临床验证, 并探索其作为治疗靶点的可能性。

参考文献

- [1] Sato, Y., Ogino, K., Sakano, N., Wang, D.H., Yoshida, J., Akazawa, Y., *et al.* (2013) Evaluation of Urinary Hydrogen Peroxide as an Oxidative Stress Biomarker in a Healthy Japanese Population. *Free Radical Research*, **47**, 181-191. <https://doi.org/10.3109/10715762.2012.759218>
- [2] Christmann, M., Tomicic, M.T., Roos, W.P. and Kaina, B. (2003) Mechanisms of Human DNA Repair: An Update. *Toxicology*, **193**, 3-34. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(03\)00287-7](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(03)00287-7)
- [3] VALAVANIDIS, A., vlachogianni, T. and Fiotakis, C. (2009) 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG): A Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, **27**, 120-139. <https://doi.org/10.1080/10590500902885684>
- [4] 罗伊, 王从容. 影响尿液储存稳定性的常见因素[J]. 检验医学, 2014, 29(1): 86-90.
- [5] 游飞明. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定染发剂中 6 种染料[J]. 色谱, 2015, 33(1): 17-21.
- [6] 吴凡, 李惠杰, 杨光宇, 等. 高效液相色谱-串联质谱法快速测定吸烟者尿液中 8-羟基脱氧鸟苷和 8-羟基鸟苷[J]. 理化检验(化学分册), 2021, 57(2): 127-131.
- [7] Weimann, A., Simonsen, A.H. and Poulsen, H.E. (2018) Measurement of 8-Oxo-7, 8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine and 8-Oxo-7, 8-Dihydro-Guanosine in Cerebrospinal Fluid by Ultra Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography B*, **1073**, 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.12.011>
- [8] Cejvanovic, V., Asferg, C., Kjær, L.K., Andersen, U.B., Linneberg, A., Frystyk, J., *et al.* (2016) Markers of Oxidative Stress in Obese Men with and without Hypertension. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **76**, 620-625. <https://doi.org/10.1080/00365513.2016.1230776>
- [9] Guo, C., Li, X., Wang, R., Yu, J., Ye, M., Mao, L., *et al.* (2016) Association between Oxidative DNA Damage and Risk of Colorectal Cancer: Sensitive Determination of Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine by UPLC-MS/MS Analysis. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 32581. <https://doi.org/10.1038/srep32581>
- [10] Schöttker, B., Larsen, E.L., Weimann, A., Henriksen, T., Brenner, H. and Poulsen, H.E. (2022) Associations of Urinary Metabolites of Oxidized DNA and RNA with the Incidence of Diabetes Mellitus Using UPLC-MS/MS and ELISA Methods. *Free Radical Biology and Medicine*, **183**, 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.007>
- [11] 鲁文红, 刘爱玲, 王先良, 等. 利用高效液相色谱-电化学法检测尿液 8-羟基脱氧鸟苷[J]. 广东医学, 2006, 27(12):

- 1802-1803.
- [12] 孟紫强, 张连珍. 吸烟诱发人血淋巴细胞 DNA 氧化损伤的研究[J]. 癌变畸变突变, 2001, 13(3): 186-188.
- [13] Chiorcea-Paquim, A. (2022) 8-Oxoguanine and 8-Oxodeoxyguanosine Biomarkers of Oxidative DNA Damage: A Review on HPLC-ECD Determination. *Molecules*, **27**, Article 1620. <https://doi.org/10.3390/molecules27051620>
- [14] 程军, 刘延. 高效液相色谱-电化学检测法在药物分析中的应用(英文)[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(20): 1753-1771.
- [15] Drake, D.M., Shapiro, A.M. and Wells, P.G. (2019) Measurement of the Oxidative DNA Lesion 8-Oxoguanine (8-Oxog) by ELISA or by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) with Electrochemical Detection. In: Hansen, J. and Winn, L., Eds., *Developmental Toxicology*, Springer, 313-328. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9182-2_21
- [16] Hofer, T., Seo, A.Y., Prudencio, M. and Leeuwenburgh, C. (2006) A Method to Determine RNA and DNA Oxidation Simultaneously by HPLC-ECD: Greater RNA than DNA Oxidation in Rat Liver after Doxorubicin Administration. *Biological Chemistry*, **387**, 103-111. <https://doi.org/10.1515/bc.2006.014>
- [17] Koide, S., Kinoshita, Y., Ito, N., Kimura, J., Yokoyama, K. and Karube, I. (2010) Determination of Human Serum 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) by HPLC-ECD Combined with Solid Phase Extraction (SPE). *Journal of Chromatography B*, **878**, 2163-2167. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.06.015>
- [18] 潘勤, 陈吉海, 叶小珍, 等. 糖尿病肾病与血液 8-羟基脱氧鸟嘌呤的关系[J]. 河北医药, 2010, 32(2): 188-189.
- [19] 周晓梅, 周燕妮, 张小燕, 等. 8-羟基脱氧鸟苷与多囊卵巢综合征的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(16): 48-50.
- [20] Orfanakos, K., Alifieris, C.E., Verigos, E.K., Deligiorgi, M.V., Verigos, K.E., Panayiotidis, M.I., *et al.* (2024) The Predictive Value of 8-Hydroxy-Deoxyguanosine (8-OHdG) Serum Concentrations in Irradiated Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) Patients. *Biomedicine*, **12**, Article 134. <https://doi.org/10.3390/biomedicine12010134>
- [21] Verigos, K.E., Sagredou, S., Orfanakos, K., Dalezis, P. and Trafalis, D.T. (2020) 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine and 8-Nitroguanine Production and Detection in Blood Serum of Breast Cancer Patients in Response to Postoperative Complementary External Ionizing Irradiation of Normal Tissues. *Dose-Response*, **18**. <https://doi.org/10.1177/1559325820982172>
- [22] Çalışkan, Z., Mutlu, T., Güven, M., Tunçdemir, M., Niyazioğlu, M., Hacıoğlu, Y., *et al.* (2018) SIRT6 Expression and Oxidative DNA Damage in Individuals with Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Gene*, **642**, 542-548. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.11.071>
- [23] Tatsch, E., Carvalho, J.A.M.D., Hausen, B.S., Bollick, Y.S., Torbitz, V.D., Duarte, T., *et al.* (2015) Oxidative DNA Damage Is Associated with Inflammatory Response, Insulin Resistance and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **782**, 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2015.10.003>
- [24] Niedzwiedz, A., Borowicz, H., Januszewska, L., Markiewicz-Gorka, I. and Jaworski, Z. (2015) Serum 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine as a Marker of DNA Oxidative Damage in Horses with Recurrent Airway Obstruction. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **58**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s13028-016-0215-6>
- [25] Tzortzaki, E.G., Dimakou, K., Neofytou, E., Tsikritsaki, K., Samara, K., Avgousti, M., *et al.* (2012) Oxidative DNA Damage and Somatic Mutations: A Link to the Molecular Pathogenesis of Chronic Inflammatory Airway Diseases. *Chest*, **141**, 1243-1250. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1653>
- [26] Cao, L., Lin, H., Li, Q., Han, S., Yin, H., Zhang, N., *et al.* (2022) Study on Lung Injury Caused by Fine Particulate Matter and Intervention Effect of *Rhodiola Wallichiana*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 3693231. <https://doi.org/10.1155/2022/3693231>
- [27] Dessie, B.K., Mehari, B., Tefera, M., Osman, M., Tsegaye, Y., Gari, S.R., *et al.* (2022) Urinary 8-OHdG Level Is Not Affected by Geography and Trace Elements in Nail of Residents of Addis Ababa: It Is Shaped by Interactions between Different Social Factors. *Toxicology Reports*, **9**, 1777-1787. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.09.006>
- [28] Hsu, Y., Su, T., Wu, T., Wu, W., Liou, S., Lai, C., *et al.* (2024) Longitudinal Assessment of Oxidative Stress Markers and Their Relationship with Exposure to PM2.5 and Its Bound Metals in Healthy Participants. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **258**, Article ID: 114348. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2024.114348>
- [29] 王宏英, 魏海峰, 王卫芳, 等. ICAM-1 和 8-OHdG 在肾癌组织中的表达及其与临床病理指标的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(8): 953-956, 961.
- [30] Kang, M., Jeong, S., Park, S., Nam, S., Chung, J., Kim, K.O., *et al.* (2023) Significance of 8-OHdG Expression as a Predictor of Survival in Colorectal Cancer. *Cancers*, **15**, Article 4613. <https://doi.org/10.3390/cancers15184613>
- [31] Li, Y., Xu, X., Asif, H., Feng, Y., Kohrn, B.F., Kennedy, S.R., *et al.* (2022) Myometrial Oxidative Stress Drives MED12 Mutations in Leiomyoma. *Cell & Bioscience*, **12**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00852-0>
- [32] 颜流水, 任艳, 郭会琴, 等. 基于纳米金在线扫描-毛细管电泳法测定尿样中 8-羟基-2'-脱氧鸟嘌呤核苷[J]. 理化

- 检验(化学分册), 2011, 47(11): 1253-1255.
- [33] Galli, A., Munnia, A., Cellai, F., Tarocchi, M., Ceni, E., van Schooten, F.J., *et al.* (2020) Ligation-Mediated Polymerase Chain Reaction Detection of 8-Oxo-7, 8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine and 5-Hydroxycytosine at the Codon 176 of the P53 Gene of Hepatitis C-Associated Hepatocellular Carcinoma Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 6753. <https://doi.org/10.3390/ijms21186753>
 - [34] Gohbara, M., Iwahashi, N., Nakahashi, H., Kataoka, S., Takahashi, H., Kirigaya, J., *et al.* (2020) Clinical Impact of Admission Urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine Level for Predicting Cardiovascular Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Heart and Vessels*, **36**, 38-47. <https://doi.org/10.1007/s00380-020-01663-4>
 - [35] 陈阳. 稳定性冠心病患者血清 8-OHdG 水平变化情况分析[J]. 求医问药(下半月), 2013, 11(10): 179-180.
 - [36] Finkel, T. and Holbrook, N.J. (2000) Oxidants, Oxidative Stress and the Biology of Ageing. *Nature*, **408**, 239-247. <https://doi.org/10.1038/35041687>
 - [37] 易莲, 杨丽辉, 李延忠, 等. 2 型糖尿病患者尿 8-OHdG 水平检测的临床意义[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(2): 146, 148.
 - [38] 许红兰, 万美燕, 夏平, 等. 尿 8-OHdG 检测在糖尿病肾病患者中的临床价值[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(9): 814-815.
 - [39] Wang, X., Cui, N., Liu, X. and Liu, X. (2020) Mitochondrial 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine and Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-00998-6>
 - [40] 王慧娟, 张高丽, 张冬娇, 等. 尘肺病患者血清 8-羟基脱氧鸟苷表达水平和临床意义[J]. 医药论坛杂志, 2024, 45(4): 395-398, 403.
 - [41] 曹鹏. 血清 8-羟基-2'-脱氧鸟苷预测慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的严重程度和预后[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
 - [42] 杨光. 8-OHD G、AFP 在肝细胞癌手术患者中的水平及其对预后状况的影响[J]. 肝胆外科杂志, 2017, 25(2): 143-146.
 - [43] 左璐洁, 常秋圣, 刘德玄, 等. 分散固相萃取-高效液相色谱法测定子宫内膜癌患者尿中 8-羟基-2'-脱氧鸟苷含量[J/OL]. 分析试验室, 1-10. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2017.TF.20241031.1418.018.html>, 2025-05-15.
 - [44] Del Moral-Hernández, O., Hernández-Sotelo, D., Alarcón-Romero, L.D.C., Mendoza-Catalán, M.A., Flores-Alfaro, E., Castro-Coronel, Y., *et al.* (2021) TOP2A/MCM2, P16ink4a, and Cyclin E1 Expression in Liquid-Based Cytology: A Biomarkers Panel for Progression Risk of Cervical Premalignant Lesions. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07740-1>
 - [45] Jelić, M., Mandić, A., Kladar, N., Sudji, J., Božin, B. and Srdjenović, B. (2018) Lipid Peroxidation, Antioxidative Defense and Level of 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine in Cervical Cancer Patients. *Journal of Medical Biochemistry*, **37**, 336-345. <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0053>
 - [46] Pour Khavari, A., Liu, Y., He, E., Skog, S. and Haghdooost, S. (2018) Serum 8-Oxo-DG as a Predictor of Sensitivity and Outcome of Radiotherapy and Chemotherapy of Upper Gastrointestinal Tumours. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 4153574. <https://doi.org/10.1155/2018/4153574>
 - [47] Pylväs-Eerola, M., Karihtala, P. and Puistola, U. (2015) Preoperative Serum 8-Hydroxydeoxyguanosine Is Associated with Chemoresistance and Is a Powerful Prognostic Factor in Endometrioid-Type Epithelial Ovarian Cancer. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 493. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1504-6>
 - [48] Tabur, S., Aksoy, Ş.N., Korkmaz, H., Ozkaya, M., Aksoy, N. and Akarsu, E. (2014) Investigation of the Role of 8-OHdG and Oxidative Stress in Papillary Thyroid Carcinoma. *Tumor Biology*, **36**, 2667-2674. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2889-6>
 - [49] Yugawa, K., Itoh, S., Yoshizumi, T., Yoshiya, S., Takeishi, K., Toshima, T., *et al.* (2020) Prognostic Impact of 8-Hydroxy-Deoxyguanosine and Its Repair Enzyme 8-Hydroxy-Deoxyguanosine DNA Glycosylase in Hepatocellular Carcinoma. *Pathology International*, **70**, 533-541. <https://doi.org/10.1111/pin.12952>
 - [50] 毛玲娜, 宋震亚. 8-羟基脱氧鸟苷在结直肠癌患者尿液中的表达[J]. 中国临床研究, 2019, 32(5): 647-649, 653.
 - [51] 于艳红, 王欣, 张军, 等. 阿尔茨海默病患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平与认知功能的关系及其预测价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(18): 3472-3476.
 - [52] 吴金隆, 林张良, 杨堃, 等. 阿尔茨海默病患者血清 8-OHdG、MnSOD 水平与认知功能的相关性分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(10): 1639-1642.
 - [53] Forlenza, M.J. and Miller, G.E. (2006) Increased Serum Levels of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine in Clinical Depression. *Psychosomatic Medicine*, **68**, 1-7. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000195780.37277.2a>

- [54] 常庚, 孙晓培, 孙大勇, 等. 肌萎缩侧索硬化患者血清氧化标记物表达水平与病情严重程度的相关性分析[J]. 临床荟萃, 2014, 29(8): 856-858.
- [55] 龚梦茜, 孙迎迎, 徐传英, 等. 血清 8-羟基脱氧鸟苷和丙二醛与帕金森病认知功能障碍的相关分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2024, 24(3): 164-170.
- [56] 甄锦壮, 邓杨富, 黄秀丽. 精浆 8-羟基脱氧鸟苷水平与不明原因复发性流产的关系研究[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(14): 90-91.
- [57] Chien, J., Wang, L., Cheng, Y., Tsai, Y. and Liu, C. (2014) Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-Oxodg) Level Can Predict Acute Renal Damage in Young Children with Urinary Tract Infection. *Biomarkers*, **19**, 326-331. <https://doi.org/10.3109/1354750x.2014.910552>
- [58] 李晓梅, 刘建红, 朱法荣, 等. 缺氧缺血性脑病新生儿血清 8-羟基脱氧鸟苷水平变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2016, 56(36): 54-56.