

甲基丙烯酸缩水甘油酯致肺癌的分子机制及NQO1的潜在作用：研究进展与展望

刘昕彤

华北理工大学公共卫生学院, 河北 唐山

收稿日期: 2026年5月4日; 录用日期: 2026年6月16日; 发布日期: 2026年6月26日

摘要

甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)是一种具有明确遗传毒性的工业化学品, 长期吸入暴露可诱导鼻腔及肺部肿瘤发生。体外研究表明, GMA可通过激活多条信号通路、诱导表观遗传改变以及调控长链非编码RNA表达等机制, 促进人支气管上皮细胞恶性转化, 上述分子事件均与细胞氧化还原失衡密切相关。NQO1作为Nrf2下游关键的II相解毒酶, 通过清除醌类化合物及活性氧, 在维持细胞氧化还原稳态中发挥核心作用。大量证据表明, NQO1在肺癌等多种肿瘤中异常表达, 并通过调控代谢重编程、稳定突变型抑癌蛋白及激活促癌信号通路等机制促进肿瘤进展。然而, 目前尚无研究直接探讨NQO1是否参与GMA诱导的肺癌发生过程。基于GMA诱导氧化应激与NQO1抗氧化/解毒功能之间的理论联系, NQO1极有可能在GMA致肺癌过程中发挥重要作用, 但尚需实验验证。未来应深入开展细胞与分子生物学研究及人群流行病学调查, 以阐明NQO1在GMA致肺癌中的确切角色, 为职业暴露人群的风险评估和干预策略开发提供科学依据。

关键词

甲基丙烯酸缩水甘油酯, 肺癌, 分子机制, NQO1, 氧化应激, 研究进展

Glycidyl Methacrylate-Induced Lung Carcinogenesis and the Potential Role of NQO1: Progress and Perspectives

Xintong Liu

School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: May 4, 2026; accepted: June 16, 2026; published: June 26, 2026

Abstract

Glycidyl methacrylate (GMA) is an industrial chemical with confirmed genotoxicity. Long-term

inhalation exposure can induce tumors in the nasal cavity and lungs. *In vitro* studies have shown that GMA promotes malignant transformation of human bronchial epithelial cells through mechanisms involving the activation of multiple signaling pathways, induction of epigenetic alterations, and regulation of long non-coding RNA expression. These molecular events are closely associated with cellular redox imbalance. NQO1, a key phase II detoxifying enzyme downstream of Nrf2, plays a central role in maintaining cellular redox homeostasis by eliminating quinoid compounds and reactive oxygen species. Accumulating evidence indicates that NQO1 is aberrantly expressed in various tumors, including lung cancer, and promotes tumor progression through mechanisms such as regulating metabolic reprogramming, stabilizing mutant tumor suppressor proteins, and activating oncogenic signaling pathways. However, no study to date has directly investigated whether NQO1 is involved in GMA-induced lung carcinogenesis. Based on the theoretical link between GMA-induced oxidative stress and the antioxidant/detoxifying functions of NQO1, it is highly plausible that NQO1 plays an important role in GMA-induced lung cancer, though experimental validation is urgently needed. Future studies should focus on in-depth cellular and molecular biological investigations as well as population-based epidemiological surveys to elucidate the precise role of NQO1 in GMA-induced lung carcinogenesis, thereby providing scientific evidence for risk assessment and intervention strategies in occupationally exposed populations.

Keywords

Glycidyl Methacrylate, Lung Cancer, Molecular Mechanism, NQO1, Oxidative Stress, Research Advances

Copyright © 2026 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

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。据 2022 年全球癌症统计数据, 肺癌新发病例约 220 万, 死亡病例约 180 万, 占全部癌症死亡的 18% [1]。吸烟是肺癌最主要的危险因素, 但约 15%~25% 的肺癌患者并无吸烟史, 提示环境与职业暴露等其他因素在肺癌发生中亦扮演重要角色[2]。甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)是一种广泛应用于涂料、胶黏剂及高分子复合材料中的工业单体。国际癌症研究机构(IARC)基于动物吸入实验的结果, 将 GMA 列为 2A 类致癌物(很可能对人类致癌)。长期动物吸入实验证实, GMA 可诱导鼻腔及肺部肿瘤发生[3]; 体外研究进一步表明, GMA 通过诱导 DNA 损伤、氧化应激及表观遗传改变等机制促进人支气管上皮细胞恶性转化[4] [5]。

NAD(P)H:醌氧化还原酶 1 (NQO1)是细胞抗氧化防御体系的核心成员, 在多种肿瘤中异常表达, 并通过调控糖代谢重编程、稳定突变型 p53 等机制促进肿瘤进展[6] [7]。然而, 目前尚无研究探讨 NQO1 是否参与 GMA 诱导的肺癌发生过程。鉴于 GMA 可诱导显著的氧化应激, 而 NQO1 恰是清除醌类化合物及活性氧的关键酶, 两者之间存在重要的理论关联。基于上述背景, 本文提出以下核心假说: (1) NQO1 在 GMA 致肺癌中发挥“双向作用”——在 GMA 暴露早期, Nrf2-NQO1 轴代偿性活化, 通过清除活性氧、维持 NAD⁺水平发挥保护效应; 而在长期或高剂量暴露下, 持续升高的 NQO1 可能通过支持糖代谢重编程、稳定氧化还原平衡等方式, 反而为转化细胞的生存和增殖提供有利条件, 从而转向促癌; (2) NQO1 基因 C609T 功能性多态位点(导致酶活性显著降低)可能通过影响个体对 GMA 诱导氧化应激的解毒能力, modulating 个体对该化学物的致癌易感性。本文旨在系统综述 GMA 致肺癌的分子机制及 NQO1 在肿瘤中的已知功能, 围绕上述假说分析理论依据与研究缺口, 并提出未来验证方向, 以期职业暴露人群的

风险评估和干预策略开发提供参考。

2. 甲基丙烯酸缩水甘油酯致癌作用

2.1. 甲基丙烯酸缩水甘油酯理化性质及应用

甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)是一种通过聚合反应制备的有机合成材料,常被用作涂料、胶黏剂及高分子复合材料中,作为关键有机化学单体,呈无色透明液体,广泛用于高分子材料合成。其由甲基丙烯酸与缩水甘油反应生成,含甲基丙烯酸酯和缩水甘油双官能团,结构赋予其高化学反应性,可与丙烯酸等单体高效聚合形成高性能聚合物[8]。GMA 聚合物以优异机械性能和化学稳定性著称,应用包括:工业与汽车领域的耐磨耐蚀涂料、高强度耐久性粘合剂、适用于苛刻环境的工程塑料与复合材料,以及提升合成纤维强度的改性材料[9]。在实际应用过程中,GMA 主要存在于化工生产、涂料制造及聚合物加工等职业环境中,相关人员可通过呼吸道吸入或皮肤接触等途径发生职业暴露,其中吸入被认为是主要暴露途径[10]。此外,GMA 及其衍生物亦可用于食品包装材料、医疗器械涂层及牙科树脂材料中,在材料降解或加工过程中可能释放微量单体进入环境[11]。然而,在处理 GMA 时需要特别注意其挥发性和化学反应性。应遵循严格的安全操作规程,避免直接接触和吸入其蒸气,以确保操作人员的健康和安全。这种单体的应用和处理都需在专业指导下进行,以充分发挥其在高分子材料中的潜力。

2.2. 甲基丙烯酸缩水甘油酯的毒性与遗传毒性

GMA 的明显危害不仅包含致敏作用和刺激性,同时具备遗传毒性及致癌风险。Wang Quankai 等[12]研究显示,GMA 在浓度为 2.25~36.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,能够显著提升 V79 细胞的微核率,这表明其具备诱导遗传物质损伤的能力;Min Yang 等研究发现,8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ GMA 慢性染毒人支气管上皮细胞(16HBE)能够促进其发生恶性转变。双酚 A-甲基丙烯酸缩水甘油酯也有潜在危害:一是可能刺激细胞信号传导,影响激酶磷酸化,调节 TNF- α 、前列腺素 PGE2 的产生,影响 COX-2 的 mRNA 及蛋白质表达,改变 ROS 产生;二是引发牙髓炎症,可能通过影响牙髓成纤维细胞的正常分化过程而引发[13] [14]。Yano 等[15]研究表明,它会减少牙髓细胞在 G1 期、S 期和 G2/M 期的数量,增加 sub-G1 期细胞比例,提示可能通过基因毒性引发细胞凋亡,但低浓度下将其从细胞中去除后,细胞活力可恢复。此外,另有研究[16]指出,牙髓细胞中的血红素氧合酶 1 可保护细胞,缓解其造成的氧化应激损伤。

由于 GMA 分子中含有活性环氧基团,该化学结构能够与 DNA 中的核苷酸碱基发生共价结合,从而形成 DNA 加合物并干扰 DNA 复制及修复过程[4]。若细胞无法及时修复所发生的 DNA 损伤,则可能诱发基因突变或染色体结构异常,进而提升细胞发生恶性转化的风险。除微核试验外,多种遗传毒性检测方法也证实了 GMA 的致突变潜能。已有研究表明,GMA 在细菌回复突变试验中对部分 *Salmonella typhimurium* 测试菌株呈阳性反应,提示其具有一定的致突变潜能,但其阳性菌株谱及对代谢活化体系的依赖性在不同研究中存在差异[17]。此外,一些研究还发现,GMA 暴露可诱导细胞发生染色体畸变及 DNA 链断裂等遗传学损伤,这些变化与细胞周期调控异常及肿瘤发生密切相关[4] [12]。因此,GMA 被认为是一种具有潜在遗传毒性和致癌风险的工业化学物质,其对细胞遗传物质的损伤可能在肿瘤发生过程中发挥重要作用。

2.3. 甲基丙烯酸缩水甘油酯与呼吸系统肿瘤的研究进展

由于 GMA 在工业环境中主要经吸入途径进入机体,呼吸系统被认为是其最重要的靶器官之一。IARC 对 GMA 的评估指出,在长期动物吸入实验中,其致癌靶器官表现出明显的呼吸道优先特征[10]。相关 104 周吸入研究显示,在小鼠中,GMA 可诱导鼻腔血管瘤和血管肉瘤发生率升高,并在雌性小鼠中观察到肺

细支气管—肺泡癌发生率增加；在大鼠中，则可见鼻腔鳞状细胞癌等肿瘤性病变[18]。澳大利亚官方化学评估报告和 ACGIH 职业卫生文件均进一步总结了上述结果，并指出 GMA 暴露还可伴随鼻腔上皮增生、黏膜损伤和慢性炎症等非肿瘤性改变，这些变化可能构成呼吸道肿瘤发生的早期病理基础[11][17]。

结合长期吸入实验和职业暴露风险评估结果，现有证据支持 GMA 具有诱导呼吸系统肿瘤的潜在能力，其中鼻腔和肺部可能是其主要靶部位。因此，GMA 相关职业暴露人群的长期健康监测，以及对其呼吸系统致癌机制的进一步研究，具有重要的公共卫生学意义。

2.4. 甲基丙烯酸缩水甘油酯诱导肺癌发生分子机制

甲基丙烯酸缩水甘油酯作为一种用于工业的化学品，长期接触可能增加肺癌的风险。Xu Fang Cui [19] 等的研究表明甲基丙烯酸缩水甘油酯通过激活 ERK/MMP14 信号通路促进人支气管上皮细胞的恶性转化。ERK (外显子激酶, Extracellular Signal-Regulated Kinase) 是一类重要的信号转导酶，属于 MAPK (丝裂原激活蛋白激酶) 家族。它在细胞生长、分化、迁移和存活中发挥着至关重要的作用。ERK 信号通路能够被多种生长因子及细胞通路激活，并通过磷酸化修饰调控转录因子的功能活性，从而调控基因表达[20]。ERK 信号通路的持续激活常伴随胞内活性氧水平的升高，而后者既是 ERK 的上游激活信号，也是其下游效应产物。NQO1 作为关键的抗氧化酶，可通过维持 $NAD^+/NADH$ 比值稳定、减少半醌类中间产物积累，间接调控氧化还原依赖性的 ERK 磷酸化水平。已有研究证实，在其它化学致癌模型中，NQO1 表达下调可导致 ROS 堆积并异常激活 ERK 信号，从而加速细胞恶性转化。据此推测，在 GMA 暴露的支气管上皮细胞中，NQO1 的功能状态可能决定 ERK/MMP14 通路的激活强度与持续时间：NQO1 代偿性升高可能适度缓冲氧化应激、限制 ERK 过度激活；而 NQO1 功能障碍则可能放大该通路信号，促进 GMA 诱导的恶性转化。

Hu J [21] 等研究发现在 GMA 诱发的 16HBE 细胞恶性转化过程中，p16 启动子的甲基化表现出显著的早期特异性，可作为灵敏指标精准识别该癌变过程的初始阶段。p16 基因启动子甲基化是一个关键的表现遗传学变化，与许多癌症的发展密切相关。甲基化会导致 p16 基因的沉默，抑制其编码的肿瘤抑制蛋白 p16INK4a 的表达。由于在细胞周期调控过程中，p16 发挥着抑制作用，其沉默会打破细胞周期的正常调控，促进细胞过度增殖，从而增加癌症发生的风险。这种启动子甲基化现象不仅对癌症的早期诊断和预后评估有重要意义，还可以作为一种生物标志物用于癌症风险评估和治疗监测。

Wang QK [22] 等研究发现 LINC00052 在甲基丙烯酸缩水甘油酯诱导的 16HBE 恶性转化早期高表达，在恶性转化的中后期下调，可能通过影响其靶基因 NTRK3 的表达在甲基丙烯酸缩水甘油酯诱导的 16HBE 恶性转化中发挥保护作用。此外，Wang M 等[23] 研究发现，LncRNA CASC11 在 GMA 诱导的 16HBE 细胞恶性转化过程中上调，其通过抑制 CDK1 阻断细胞周期进程；Tong W 等[24] 进一步在肺癌组织中证实 CASC11 的异常表达。LncRNA 表达异常常受转录因子活性及染色质状态的调控，而两者均对氧化还原信号敏感。NQO1 作为 NRF2 下游效应分子，可影响多种氧化应激应答转录因子(如 NRF2、NF- κ B、HIF-1 α)的核转位与转录活性，进而调控其靶向 LncRNA 的表达。例如，CASC11 在 GMA 恶性转化细胞中上调，且该 LncRNA 在肺癌组织中同样异常表达，提示存在共同的转录调控机制。推测 NQO1 可能通过调节 NRF2 等转录因子的活性，间接影响 LINC00052 和 CASC11 等 GMA 相关 LncRNA 的表达动态：在 GMA 暴露早期，NQO1 代偿性升高可能激活保护性 LncRNA (如 LINC00052)；而在持续暴露下，NQO1 功能耗竭或适应性下调可能导致促癌 LncRNA (如 CASC11) 持续高表达。这一假说可通过 ChIP-qPCR 及 NQO1 干扰实验加以验证。

值得注意的是，上述多条 GMA 相关分子事件——包括 ERK 信号激活、p16 启动子甲基化以及氧化应激损伤——均与细胞氧化还原状态密切相关。然而，作为细胞抗氧化防御体系的核心成员，NAD(P)H:

醌氧化还原酶 1 (NQO1)在 GMA 诱导的支气管上皮细胞恶性转化中是否发挥作用, 目前尚无研究报道。鉴于 NQO1 可通过双电子还原反应清除醌类化合物及其代谢过程中产生的活性氧, 而 GMA 分子中的环氧基团恰能诱导显著的氧化应激, NQO1 的表达或功能改变可能在 GMA 致癌过程中扮演关键角色, 值得深入探讨。

3. NQO1 在肿瘤中的作用

已述 GMA 可诱导 DNA 损伤、氧化应激及多条信号通路异常。其中, 细胞氧化还原状态的改变被认为是化学致癌的关键早期事件之一。NQO1 是细胞抗氧化防御体系的核心成员, 且在肺癌等肿瘤中异常表达。本节将综述 NQO1 的生物学功能及其在肿瘤代谢和进展中的作用, 以期理解 GMA 的致癌机制提供新的潜在切入视角。

3.1. NQO1 生物功学功能

人类 NQO1 基因又称 DT-黄酶, 该基因由 5 个内含子分隔的 6 个外显子共同构成, 其位置位于第 16 号染色体上, 存在于人体内皮组织中, 是一种黄素蛋白, 编码 NAD(P)H 脱氢酶醌 1 [25]。NQO1 是一种专性双电子还原酶, 其核心特性在于能够通过 NADH 或 NADPH 作为还原辅因子, 并且具有双香豆素的抑制作用。该酶催化醌进行双电子还原反应, 将其转化为稳定的对苯二酚形式, 这一过程会提高细胞内 NAD⁺ 的浓度, 最终有助于减少自由基的产生[26]。

研究发现, NQO1 酶活性缺失会削弱对环境致癌物的解毒效能, 从而提高细胞暴露于毒性物质的风险, 同时 NQO1 水平升高可有效降低氢醌引发的细胞毒性损伤及凋亡进程[27]。NQO1 基因的结构决定了其功能特性, 该基因的启动子区段包含抗氧化应答元件(ARE), 而这一调控机制则由核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)所介导。一般情况下, Nrf2 的降解会使其在细胞质中失去活性, 但若细胞处于含氢电子体或氧化性环境时, Nrf2 会被激活并转移到细胞核内, 进而与 ARE 结合并促进 NQO1 基因的表达[28]。此外, NQO1 基因能够与其他由 Nrf2 调控的解毒酶基因协同作用, 例如谷胱甘肽 S-转移酶(GST)和血红素氧合酶-1 (HO-1), 从而共同发挥其生物学功能[29]。

NQO1 在肿瘤发生与演进过程中扮演着关键调控角色。该基因的遗传变异特征可导致 C609T 突变细胞内半醌类化合物的异常累积, 此类物质能够对 DNA、蛋白质及脂质结构造成损伤, 继而诱发细胞内环境失衡及代谢功能紊乱。携带 C609T 功能缺失突变的个体可能对 GMA 诱导的氧化应激和 DNA 损伤更为敏感, 构成 GMA 职业暴露的遗传易感人群。这一假说有待人群流行病学研究验证。然而, 当 NQO1 发生错误折叠时, 其原本的稳定蛋白功能遭到破坏, 进而导致 p53、p73 等抑癌蛋白的稳定性受到影响并丧失促凋亡效应, 这种机制也是 NQO1 引发细胞癌变的关键因素之一[30]。研究结果表明, NQO1 抑制剂 Dicoumarol 在结肠癌细胞中处理后, 突变型 p53 蛋白的稳定性降低, 而当 NQO1 表达水平升高时, p53 蛋白在氧化应激下的积累则显著增加[6]。

3.2. NQO1 在氧化应激调控中的作用

氧化应激是肿瘤发生和进展的重要驱动因素之一, 其本质是细胞内 ROS 生成与清除失衡。在肿瘤细胞中, 过量 ROS 不仅可造成 DNA 损伤和基因突变, 还可通过诱导氧化应激相关细胞死亡途径(如铁死亡、凋亡及坏死样死亡)参与肿瘤发生发展过程[31]。NQO1 通过双电子还原反应减少半醌和超氧阴离子的形成, 因此在细胞抗氧化防御中处于关键位置。近年来的研究认为, NQO1 不仅是被动响应氧化应激的“效应分子”, 还是肿瘤细胞适应高氧化压力环境的重要调节节点[32]。2025 年 *Molecular Cancer* 的综述指出, 肿瘤细胞往往在 ROS 升高的同时激活抗氧化适应网络, 从而在避免氧化损伤致死的同时, 保留 ROS 介导的促增殖和促转移信号; 这一适应性过程正是肿瘤细胞生存优势的重要来源之一[33]。

在这一过程中, Nrf2-NQO1 轴具有核心调控作用。Bae 等指出, 低氧、氧化应激与 HIF 和 NRF2 信号之间存在复杂交互, NQO1 作为其下游关键分子, 不仅参与 ROS 缓冲, 还可影响肿瘤细胞对缺氧和代谢压力的适应能力[34]。而 Morgenstern 等的研究则进一步强调, NQO1 是临床和实验体系中评估 NRF2 活化最稳健的分子标志之一[35]。因此, 在肿瘤发生早期, NQO1 上调可在一定程度上保护细胞免受氧化损伤; 但在肿瘤形成后, 这种持续上调又可能帮助肿瘤细胞维持氧化还原平衡, 进而增强其生存、耐药和转移潜能。类比至 GMA 暴露场景: 在暴露初期, 支气管上皮细胞通过 Nrf2-NQO1 轴代偿性上调 NQO1, 以清除 GMA 诱导的活性氧和醌类中间产物, 限制 DNA 损伤积累, 表现为保护效应; 然而, 若 GMA 暴露持续存在或剂量累积, NQO1 的长期高表达可能被“劫持”, 转而通过维持胞内氧化还原平衡、支持 NAD⁺ 依赖的代谢重编程, 为转化细胞的无限增殖和抗凋亡提供条件。这一转化节点可能是 GMA 致癌进程中的关键转折点, 其调控机制值得深入探索。

3.3. NQO1 在肿瘤代谢中的作用机制

NQO1 可通过维持肿瘤细胞线粒体等关键细胞器膜结构的稳定性, 发挥保护性效应, 进而加速细胞的恶性转化进程。多项研究证实, 该基因在乳腺癌、胰腺癌及卵巢癌等多种恶性肿瘤中均呈现显著高表达, 且其表达水平与肿瘤的恶性生物学特征密切相关。具体而言, 该蛋白在促进肿瘤细胞增殖、转移能力及 EMT(上皮-间质转化)等关键过程中起着关键作用。大量研究结果证实, 通过激活代谢通路并增强关键酶活性, NQO1 基因过表达能够为肿瘤细胞营造充足的生存保障, 从而满足其增殖扩张与转移侵袭的需求。NQO1 通过调节丙酮酸激酶 PKLR 并协同激活 AMPK 与 AKT/mTOR 信号通路, 从而参与糖代谢重编程, 进而推动乳腺癌细胞的增殖、转移及 EMT 进程。GMA 暴露可诱导支气管上皮细胞发生代谢重编程——这是恶性转化的早期事件之一。NAD⁺ 是糖酵解和三羧酸循环的关键辅酶, 而 NQO1 正是通过 NAD(P)H 氧化生成 NAD⁺ 的重要来源。在 GMA 转化的细胞中, 快速增殖需要大量 ATP 和生物合成前体, 对 NAD⁺ 的需求显著增加。此时, NQO1 的持续高表达可能为转化细胞提供“代谢支持”, 满足其增高的能量需求。此外, NQO1 对 HIF-1 α 稳定性的调控, 可能使 GMA 转化细胞在缺氧或代谢压力条件下获得生存优势。因此, 从代谢角度而言, NQO1 在 GMA 致癌中的作用可能偏向“促癌”方向——这一推论需要在 GMA 恶性转化模型中通过代谢流分析和 NQO1 干预实验加以验证。与之相似, Cheng [36] 等学者在研究中发现, NQO1 通过 HK2 介导糖代谢重编程来增强非小细胞肺癌的生长能力, 并且当 NQO1 被抑制时, PDHX 和 PDK4 的表达会呈现出非依赖性特征。在结肠癌的代谢过程中, NQO1 同样具有关键作用, 其通过泛素化修饰调节低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 的蛋白稳定性, 阻止其降解, 从而为肿瘤细胞在缺氧条件下维持生长提供有利条件, 并最终促进肿瘤的发生发展。在细胞代谢调控方面, NQO1 通过影响谷氨酰胺的代谢过程, 进而维持氧化还原平衡并参与信号通路的调节。然而, 受肿瘤微环境复杂多变的影响, 该基因的功能表现存在显著的背景差异性。近期研究表明, NQO1 在肝癌领域的生物学意义正逐步获得学术界的广泛关注。已有研究指出, NQO1 可促进原癌基因 c-Myc 的表达水平, 并通过激活 MAPK/ERK 及 PI3K/AKT 信号通路来调控肝癌细胞中的糖代谢重编程与谷氨酰胺代谢过程。

3.4. NQO1 作为肿瘤治疗靶点的研究进展

由于 NQO1 在多种肿瘤中高表达且正常组织中相对较低, 它已逐渐成为肿瘤精准治疗和诊疗一体化设计的重要靶点。Khan 等 2024 年系统总结了 NQO1 靶向治疗的两类主要策略: 一类是利用 NQO1 高表达实现前药选择性生物活化, 如 β -lapachone 类化合物在肿瘤细胞内被 NQO1 催化后可发生“无效循环 (futile redox cycling)”, 快速消耗 NAD(P)H 并产生大量 ROS, 从而诱导肿瘤细胞死亡; 另一类则是开发基于 NQO1 的“turn-on”探针和成像体系, 用于肿瘤可视化诊断与术中导航。Yang 等 2022 年进一步指

出, NQO1 响应型前药和纳米载体在提高药物肿瘤特异性、降低系统毒性方面具有明显优势, 已成为 NQO1 靶向治疗的重要研究方向[37]。

近年来, 针对肿瘤细胞氧化还原稳态的治疗策略逐渐受到关注。研究表明, 通过调节 ROS 生成或抑制肿瘤细胞的抗氧化防御系统, 可破坏肿瘤细胞氧化还原平衡并诱导细胞死亡, 从而成为潜在的抗肿瘤治疗策略。实验证据还显示, NQO1 靶向不仅限于化疗敏感性调节, 还可能与铁死亡和抗肿瘤免疫激活有关。Yuan 等 2024 年报道, 在 KEAP1 缺失、免疫治疗耐受的肿瘤模型中, 靶向 NQO1 可诱导铁死亡并触发抗肿瘤免疫级联反应, 且 NQO1 蛋白水平有望作为预测免疫治疗敏感性的候选生物标志物[38]。与此同时, Cao 等 2024 年开发的 NQO1 激活型多功能诊疗探针可实现近红外成像引导的线粒体靶向光动力治疗, 并增强免疫原性细胞死亡, 显示出 NQO1 在“诊断-治疗-疗效评估”一体化应用中的潜力[39]。这些研究提示, NQO1 不仅是肿瘤代谢和氧化还原调控的关键分子, 也可能成为连接化疗、放疗、光动力治疗和免疫治疗的新型交汇靶点。

4. 总结与展望

综上所述, 甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)是一种具有明确遗传毒性和呼吸系统致癌潜力的工业化学物质。长期动物吸入实验已证实 GMA 可诱导鼻腔及肺部肿瘤发生, 体外研究进一步揭示其通过激活 ERK/MMP14 信号通路、诱导 p16 启动子早期甲基化及调控 LncRNA 表达等机制, 促进人支气管上皮细胞恶性转化。上述机制均与细胞氧化还原失衡及 DNA 损伤修复缺陷密切相关。与此同时, NQO1 作为 Nrf2 下游关键的 II 相解毒酶, 在维持细胞氧化还原平衡、调控活性氧水平及影响肿瘤代谢过程中发挥核心作用。大量证据表明, NQO1 在肺癌等多种肿瘤中异常表达, 并通过调控糖代谢重编程、维持线粒体膜稳定性及影响 HIF-1 α 稳定性等机制促进肿瘤进展。

总体来看, GMA 诱导的氧化应激与 NQO1 调控网络可能在肺癌发生中具有重要关联。基于 GMA 多种致癌机制的分析, NQO1 可能从以下三个层面参与该过程: (1) 代谢层面——GMA 转化细胞在增殖过程中需要维持 NAD⁺水平以支持糖酵解和 DNA 修复, 而 NQO1 正是通过 NAD(P)H 氧化生成 NAD⁺的关键酶, 可能为 GMA 转化的细胞提供代谢支持; (2) 表观遗传层面——NQO1 通过 NAD⁺-SAM 轴影响甲基化供体 availability, 可能参与 GMA 诱导的 p16 等抑癌基因启动子甲基化; (3) 信号转导层面——NQO1 通过调节氧化还原状态影响 ERK、NRF2 等氧化应激敏感信号通路的激活阈值, 进而调控 GMA 暴露下的细胞存活与恶性转化方向。然而, 目前尚无研究直接探讨 NQO1 是否参与 GMA 诱导的肺癌发生过程。基于上述理论联系, 我们提出假说: NQO1 可能在 GMA 致癌过程中发挥双向作用——早期可能通过 Nrf2-NQO1 轴代偿性活化发挥保护效应, 而长期或高剂量暴露下可能因功能耗竭或适应性下调转为促癌。此外, NQO1 基因 C609T 功能性多态位点可能导致个体对 GMA 的致癌易感性差异。未来应深入开展细胞模型验证(如在 16HBE 细胞中构建 NQO1 稳定敲低/过表达株, 检测 GMA 暴露后 ERK 信号、p16 甲基化、NAD⁺水平及转化表型的变化)、因果性论证(使用 NQO1 特异性抑制剂 dicoumarol 或 NRF2 激活剂干预)及人群流行病学研究(分析 GMA 职业暴露人群中 NQO1 C609T 多态性与肺癌风险的关联), 以阐明 NQO1 在 GMA 致肺癌中的确切角色。上述工作将有助于完善 GMA 致肺癌的分子机制, 并为职业暴露人群的风险评估、易感人群识别及干预策略开发提供科学依据与理论支持。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Islami, F., Torre, L.A. and Jemal, A. (2015) Global Trends of Lung Cancer Mortality and Smoking Prevalence.

- Translational Lung Cancer Research, **4**, 327-328.
- [3] Li, X., Wang, Q., Wang, M., *et al.* (2023) TMT-Based Quantitative Proteomic Analysis Reveals the Underlying Mechanisms of Glycidyl Methacrylate-Induced 16HBE Cell Malignant Transformation. *Toxicology*, **485**, 153427. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2023.153427>
 - [4] Dobrovolsky, V.N., Pacheco-Martinez, M.M., McDaniel, L.P., Pearce, M.G. and Ding, W. (2016) *In Vivo* Genotoxicity Assessment of Acrylamide and Glycidyl Methacrylate. *Food and Chemical Toxicology*, **87**, 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.12.006>
 - [5] Yang, M., Xu, J.N., Wang, Q.K., *et al.* (2009) Study on Malignant Transformation of Human Bronchial Epithelial Cells Induced by Glycidyl Methacrylate. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, **43**, 187-192. (In Chinese)
 - [6] Asher, G., Lotem, J., Cohen, B., Sachs, L. and Shaul, Y. (2001) Regulation of P53 Stability and P53-Dependent Apoptosis by NADH Quinone Oxidoreductase 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 1188-1193. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.3.1188>
 - [7] Dimri, M., Humphries, A., Laknaur, A., Elattar, S., Lee, T.J., Sharma, A., *et al.* (2020) NAD(P)H Quinone Dehydrogenase 1 Ablation Inhibits Activation of the Phosphoinositide 3-Kinase/Akt Serine/Threonine Kinase and Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathways and Blocks Metabolic Adaptation in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **71**, 549-568. <https://doi.org/10.1002/hep.30818>
 - [8] 杜莎. 甲基丙烯酸缩水甘油酯的合成与分离研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津大学, 2018.
 - [9] 孙佳丽, 邱小魁, 李泽生, 等. 甲基丙烯酸缩水甘油酯的制备工艺研究[J]. 广东化工, 2022, 49(8): 48-50, 23.
 - [10] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2020) Glycidyl Methacrylate. Some Industrial Chemical Intermediates and Solvents. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans, Vol. 125. International Agency for Research on Cancer.
 - [11] Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme (2022) Glycidyl Acrylate and Glycidyl Methacrylate: Evaluation Statement. Australian Government Department of Health and Aged Care.
 - [12] 王全凯, 谢广云, 马顺鹏, 等. 甲基丙烯酸环氧丙酯的遗传毒性评价[J]. 癌变·畸变·突变, 2019, 31(6): 479-482.
 - [13] Chang, M.C., Lin, L.D., Chuang, F.H., Chan, C.P., Wang, T.M., Lee, J.J., *et al.* (2012) Carboxylesterase Expression in Human Dental Pulp Cells: Role in Regulation of Bisigma-Induced Prostanoid Production and Cytotoxicity. *Acta Biomaterialia*, **8**, 1380-1387. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.09.011>
 - [14] Kuan, Y., Huang, F., Lee, S., Li, Y. and Chang, Y. (2013) Bisigma Stimulates Prostaglandin E2 Production in Macrophages via Cyclooxygenase-2, Cytosolic Phospholipase A2, and Mitogen-Activated Protein Kinases Family. *PLOS ONE*, **8**, e82942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082942>
 - [15] Yano, J., Kitamura, C., Nishihara, T., Tokuda, M., Washio, A., Chen, K., *et al.* (2011) Apoptosis and Survivability of Human Dental Pulp Cells under Exposure to Bis-GMA. *Journal of Applied Oral Science*, **19**, 218-222. <https://doi.org/10.1590/s1678-77572011000300007>
 - [16] Chang, M., Chen, L., Chan, C., Lee, J., Wang, T., Yang, T., *et al.* (2010) The Role of Reactive Oxygen Species and Hemeoxygenase-1 Expression in the Cytotoxicity, Cell Cycle Alteration and Apoptosis of Dental Pulp Cells Induced by BisGMA. *Biomaterials*, **31**, 8164-8171. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.07.049>
 - [17] American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2022) Glycidyl Methacrylate. ACGIH.
 - [18] Chen, Z., Wang, M., Liu, N., *et al.* (2024) Recommended Occupational Exposure Limits for GMA Using Benchmark Dose and Bayesian Model Averaging. *China CDC Weekly*, **6**, 1396-1402.
 - [19] 崔旭芳, 王全凯, 金惠萍, 等. 甲基丙烯酸缩水甘油酯通过 ERK/MMP14 信号通路影响 16HBE 细胞恶性转化的研究[J]. 癌变·畸变·突变, 2024, 36(4): 261-267.
 - [20] Soltaninezhad, P., Mohtasham, N., Arab, F., *et al.* (2024) Therapeutic Potential of siRNAs in Tongue Squamous Cell Carcinoma by Modulating the PI3K/AKT and ERK Signaling Pathways: A Systematic Review. *Cell Journal*, **26**, 337-350.
 - [21] Hu, J., Wang, Q.K., Wang, A.N., Dong, L. and Xu, J.N. (2012) Methylation Status of P16 Gene during Malignant Transformation of Human Bronchial Epithelial Cells Induced by Glycidyl Methacrylate. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, **30**, 521-523. (In Chinese)
 - [22] Wang, Q.K., Guo, H.R., Xie, G.Y., *et al.* (2019) The Expression of LINC00052 during Glycidyl Methacrylate-Induced Malignant Transformation of 16HBE Cells. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, **37**, 806-809.
 - [23] Wang, M., Wang, Q., Ma, S., *et al.* (2021) Role of LncRNA CASC11 in the Malignant Transformation of 16HBE Cells Induced by Glycidyl Methacrylate. *Journal of Hygiene Research*, **50**, 1006-1011. (In Chinese)
 - [24] Tong, W., Han, T.C., Wang, W., *et al.* (2019) LncRNA CASC11 Promotes the Development of Lung Cancer through

- Targeting microRNA-302/CDK1 Axis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 6539-6547.
- [25] Tian, L., Xiao, P., Zhou, B., Chen, Y., Kang, L., Wang, Q., *et al.* (2021) Influence of NQO1 Polymorphisms on Warfarin Maintenance Dose: A Systematic Review and Meta-Analysis (rs1800566 and Rs10517). *Cardiovascular Therapeutics*, **2021**, Article ID: 5534946. <https://doi.org/10.1155/2021/5534946>
- [26] Ross, D., Kepa, J.K., Winski, S.L., Beall, H.D., Anwar, A. and Siegel, D. (2000) Nad(P)H:Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1): Chemoprotection, Bioactivation, Gene Regulation and Genetic Polymorphisms. *Chemico-Biological Interactions*, **129**, 77-97. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(00\)00199-x](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(00)00199-x)
- [27] Siegel, D., Yan, C. and Ross, D. (2012) NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) in the Sensitivity and Resistance to Antitumor Quinones. *Biochemical Pharmacology*, **83**, 1033-1040. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.12.017>
- [28] Weng, B., Zhang, X., Chu, X., Gong, X. and Cai, C. (2021) Nrf2-keap1-ARE-NQO1 Signaling Attenuates Hyperoxia-induced Lung Cell Injury by Inhibiting Apoptosis. *Molecular Medicine Reports*, **23**, Article No. 221. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11860>
- [29] Park, J., Sohn, H., Koh, Y.H. and Jo, C. (2021) Curcumin Activates Nrf2 through PKC δ -Mediated P62 Phosphorylation at Ser351. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 8430. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87225-8>
- [30] Liu, K., Jin, B., Wu, C., Yang, J., Zhan, X., Wang, L., *et al.* (2015) NQO1 Stabilizes P53 in Response to Oncogene-Induced Senescence. *International Journal of Biological Sciences*, **11**, 762-771. <https://doi.org/10.7150/ijbs.11978>
- [31] An, X., Yu, W., Liu, J., Tang, D., Yang, L. and Chen, X. (2024) Oxidative Cell Death in Cancer: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 556. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06939-5>
- [32] Kurfurstova, D., Bartkova, J., Vrtel, R., *et al.* (2016) DNA Damage Signalling Barrier, Oxidative Stress and Treatment-Relevant DNA Repair Factor Alterations during Progression of Human Prostate Cancer. *Molecular Oncology*, **10**, 879-894. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2016.02.005>
- [33] Liang, X., Weng, J., You, Z., Wang, Y., Wen, J., Xia, Z., *et al.* (2025) Oxidative Stress in Cancer: From Tumor and Microenvironment Remodeling to Therapeutic Frontiers. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 219. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02375-x>
- [34] Bae, T., Hallis, S.P. and Kwak, M. (2024) Hypoxia, Oxidative Stress, and the Interplay of HIFs and NRF2 Signaling in Cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, **56**, 501-514. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01180-8>
- [35] Morgenstern, C., Lastres-Becker, I., Demirdöğen, B.C., Costa, V.M., Daiber, A., Foresti, R., *et al.* (2024) Biomarkers of NRF2 Signalling: Current Status and Future Challenges. *Redox Biology*, **72**, Article ID: 103134. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103134>
- [36] Cheng, X., Liu, F., Liu, H., Wang, G. and Hao, H. (2018) Enhanced Glycometabolism as a Mechanism of NQO1 Potentiated Growth of NSCLC Revealed by Metabolomic Profiling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **496**, 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.12.160>
- [37] Yang, X., Duan, J. and Wu, L. (2022) Research Advances in NQO1-Responsive Prodrugs and Nanocarriers for Cancer Treatment. *Future Medicinal Chemistry*, **14**, 363-383. <https://doi.org/10.4155/fmc-2021-0289>
- [38] Yuan, Z., Wang, X., Qin, B., Hu, R., Miao, R., Zhou, Y., *et al.* (2024) Targeting NQO1 Induces Ferroptosis and Triggers Anti-Tumor Immunity in Immunotherapy-Resistant Keap1-Deficient Cancers. *Drug Resistance Updates*, **77**, Article ID: 101160. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2024.101160>
- [39] Cao, C., Li, J., Zhang, X., Zhang, X., Gong, X. and Wang, S. (2024) NQO1-Activated Multifunctional Theranostic Probe for Imaging-Guided Mitochondria-Targeted Photodynamic Therapy and Boosting Immunogenic Cell Death. *Talanta*, **272**, Article ID: 125786. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2024.125786>