

氡温泉对周围居民血浆中 8-OHdG 和 TrxR 水平的影响

高延晓, 田梅, 高刚, 吴丽娜, 仪丽荣, 刘建香

中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 辐射防护与核应急中国疾病预防控制中心重点实验室, 北京 100088

摘要: **目的** 探讨长期多次接触氡温泉对人群氧化损伤及抗氧化水平的影响。**方法** 简单随机抽样法选取平山氡温泉周边居民 46 人作为氡温泉组, 选取回舍镇居民 39 人作为对照组。采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测血浆中 8-OHdG 和 TrxR 的水平。采用 Mann-Whitney U 检验比较两组间 8-OHdG 和 TrxR 的差异性表达。**结果** 氡温泉组居民外周血浆中 8-OHdG 水平明显降低, TrxR 水平明显升高 ($Z = -3.350, -2.394, P < 0.05$), 分别是对照组的 0.622 倍, 1.373 倍。多重线性回归分析显示校正了年龄、抽烟、饮酒、饮茶、BMI 等因素之后, 居民氡暴露因素与 8-OHdG 和 TrxR 的差异性表达相关 ($t = -3.188, 2.267, P < 0.05$)。**结论** 长期多频次接触氡温泉可在一定程度上增强机体抗氧化能力, 降低机体氧化损伤水平。

关键词: 氡温泉; 低剂量电离辐射; 8-羟基脱氧鸟苷; 硫氧还蛋白还原酶

中图分类号: X591 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2017)06-0647-04

Effect of radon hot springs on plasma 8-OHdG and TrxR in surrounding residents

GAO Yanxiao, TIAN Mei, GAO Gang, WU Lina, YI Lirong, LIU Jianxiang

Key Laboratory of Radiological Protection and Nuclear Emergency, China CDC, National Institute for Radiological Protection
Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100088 China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of long-term and repeatedly exposure to radon hot spring on oxidative damage and antioxidation in the population. **Methods** A simple random sampling method was used to select 46 residents around Radon Hot Spring in Ping Shan county as radon group, and 39 residents of Huishe township were selected as control group. Plasma levels of 8-OHdG and TrxR were measured by enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA). The Mann-Whitney U test was used to compare the differential expression of 8-OHdG and TrxR between the two groups. **Results** The levels of 8-OHdG in peripheral plasma of residents with radon group were significantly decreased, and the levels of TrxR were significantly increased ($Z = -3.350, -2.394, P < 0.05$), which were 0.622 times and 1.373 times that of the control group respectively. After the multiple linear regression analysis adjusted the factors of age, smoking, drinking, drinking tea and BMI, and residents radon exposure was associated with the differential expression of 8-OHdG and TrxR ($t = -3.188, 2.267, P < 0.05$). **Conclusion** Long-term and repeatedly exposure to radon hot springs can enhance the antioxidant capacity to a certain extent, and reduce the level of oxidative damage.

Key words: Radon Hot Spring; Low Dose Radiation; 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine; Thioredoxin Reductase

氡是由放射性元素镭衰变产生的天然放射性元素, 广泛存在于环境中。长期暴露在氡温泉环境中的人群受到氡及其子体持续性、累积性的影响。氡及其子体诱导的 DNA 损伤主要有两种途径: ①氡及其子体引发的电离辐射直接作用于 DNA 分子产生单链或双链断裂; ②电离辐射引起机体内环境水分子分解产生氧自由基, 破坏 DNA 分子。近年来关于氡健康效应研究主要集中在癌效应、染色体畸变和遗传效应等方面,

来自人群的低剂量长期氡暴露的氧化损伤效应资料相对较少。8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 是 DNA 氧化损伤的重要标志物, 硫氧还蛋白还原酶 (TrxR) 具有抗氧化作用, 消除生物体内活性氧 (ROS), 在生物体内的氧化还原平衡的维持和生物信号传导调控过程中发挥重要作用。平山县温塘镇地热水中含有氡、氯、硫等 32 种化学元素, 是国内外罕见的高温弱碱化硫酸盐氡温泉。本研究检测平山温泉周围居民 8-OHdG 和 TrxR 的水平, 为氡温泉对周围居民健康影响提供实验室依据。

1 材料与方法

作者简介: 高延晓 (1990 -), 男, 河南方城人, 硕士研究生在读, 研究方向: 放射生物效应。

通讯作者: 刘建香, E-mail: liujianxiang@nirp.chinacdc.cn

1.1 研究地区背景 平山温泉位于河北省平山县温塘镇,温泉水中氡离子浓度为 $(102 \pm 11.4) \text{ Bq/L}$,室内(非温泉洗浴房间)氡离子浓度 6 个月均值为 $(41.9 \pm 18.6) \text{ Bq/m}^3$,平衡因子的典型值为 0.61。居民主要以室内洗浴方式接触氡温泉,且以淋浴为主要接触形式。当打开淋浴喷头后,室内氡浓度由平时的本底值($< 50 \text{ Bq/m}^3$)急速增高至 200 Bq/m^3 以上,超过我国室内氡浓度指导行动水平(200 Bq/m^3)和 WHO 建议的室内氡浓度限值(100 Bq/m^3),大约经过 3 h,房间内的氡浓度逐渐恢复到本底水平,所造成的附加年有效剂量约为 0.09 mSv 。氡子体浓度的变化与氡浓度的变化一致^[1]。对照地区室内氡浓度的本底值参照石家庄室内年均值 42.4 Bq/m^3 ^[2],因此认为未使用氡温泉时温塘镇室内氡浓度的本底值与对照地区基本一致。

1.2 研究对象 本研究选择平山县温塘镇经常温泉洗浴的现住居民作为氡温泉组选择对象,采用简单随机抽样方法选取 42 人作为氡温泉组(男性 18 人,女性 24 人);选取生活习惯相似、文化水平相当,但未接触氡温泉的回舍镇现住居民作为对照组选择对象,选取 35 人作为对照组(男性 17 人,女性 18 人)。纳入标准为近 15 年以上本村居住且期间无迁徙史,近期无病毒、细菌感染史、无恶性肿瘤、严重慢性病、急性感染性疾病史,无严重烟草依赖、过度饮酒史,半年内未接受 X 射线暴露。本研究通过了伦理审查委员会审查,全部研究对象均签署知情同意书。

1.3 主要仪器和试剂 8-OHdG ELISA 试剂盒(武汉华美生物工程有限公司),TrxR ELISA 试剂盒(武汉华美生物工程有限公司),Multiskan FC 型酶标仪(赛默飞世尔(上海)仪器有限公司),DHP200 型电热恒温培

养箱(武汉海声达仪器设备有限公司)。

1.4 问卷调查 采用自行设计的调查问卷,由经过统一培训合格的调查员采取一对一询问的方式采集研究对象的基本信息,填写调查问卷。问卷调查主要内容:性别、年龄、温泉洗浴情况(是否洗浴、平均洗浴频次、每次洗浴时间、洗浴方式等)、生活习惯(抽烟、饮酒、饮茶史)、既往患病与服药情况、居住史、职业史和生活应激事件等相关情况。

1.5 血浆中 8-OHdG 和 TrxR 的浓度测定 EDTA 抗凝真空采血管采集肘部外周静脉血, 1500 r/min ,离心半径 147 mm,离心 10 min,分离上层血浆备用。具体操作方法按照 ELISA 试剂盒说明书步骤,分别测定血浆中 8-OHdG 和 TrxR 的浓度,每个样本设置 3 复孔。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计分析软件,对两组的基本资料(性别、年龄、BMI、抽烟、饮酒、饮茶等)的分布进行卡方检验;对两组 8-OHdG 和 TrxR 检测结果进行正态性检验,表明检测结果不服从正态分布,采用 Mann-Whitney U 检验比较两组间的差异性表达。数据描述使用四分位数(P_{25}, P_{50}, P_{75})。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况(基础资料) 氡温泉组年龄为 $26.0 \sim 60.0(43.8 \pm 8.3, P_{50}=44.5)$ 岁;对照组年龄为 $29.0 \sim 70.0(50.1 \pm 10.4, P_{50}=51.0)$ 岁。两组的年龄构成比有差异,对年龄因素进行校正处理;两组人群性别、饮酒、抽烟、饮茶、BMI 等构成比分别比较,差异均无统计学意义,具有可比性。见表 1。

表 1 两组居民基础资料比较(例数)

组别	例数	性别		年龄(岁)			饮酒		抽烟		饮茶		BMI		
		男	女	>50	40~50	<40	是	否	是	否	是	否	≤18.5	18.5~24	≥24
高氡组	42	18	24	8	20	14	9	33	7	35	17	25	0	14	28
对照组	35	17	18	18	12	5	7	28	6	29	10	25	0	10	25
χ^2 值		0.251		9.952			0.024		0.003		1.188		0.202		
P 值		0.616		0.008			0.878		0.956		0.276		0.653		

2.2 两组人群血浆中 8-OHdG 和 TrxR 水平的比较 与对照组相比,氡温泉组居民外周血血浆中 8-OHdG 水平明显降低,TrxR 水平明显升高,分别是对照组的 0.622 倍,1.373 倍,差异有统计学意义($Z = -3.350, -2.394, P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血浆中 8-OHdG 和 TrxR 水平的影响因素分析

以氡暴露、BMI、年龄、抽烟、饮酒、饮茶等变量引入到多重线性回归方程,采用逐步筛选法进行回归分析。结果显示,居民氡暴露因素对 8-OHdG 和 TrxR 的差异性表达有影响($t = -3.188, 2.267, P < 0.05$)。而且不受年龄、BMI、血压、抽烟、饮酒、饮茶等因素的影响($P > 0.05$)。

表 2 两组人群血浆中 8-OHdG 和 TrxR 水平的比较 (ng/ml)

	8-OHdG		TrxR	
	氡温泉组(42)	对照组(35)	氡温泉组(42)	对照组(35)
P_{25}	138.031	275.865	0.471	0.328
P_{50}	240.079	386.238	0.578	0.421
P_{75}	367.081	491.890	0.688	0.626
Z 值	-3.350		-2.394	
P 值	0.001 *		0.017 *	

注: * 表示差异有统计学意义。

表 3 血浆中 8-OHdG 和 TrxR 水平影响的多重线性回归分析

变量	b	Sb	β	t 值	P 值
8-OHdG					
常量	485.200	49.376	-	9.827	0.000
氡暴露	-213.163	66.856	-0.345	-3.188	0.002
BMI	-	-	0.116	1.065	0.290
年龄	-	-	0.086	0.753	0.454
抽烟	-	-	0.173	1.616	0.110
饮酒	-	-	-0.051	-0.469	0.640
饮茶	-	-	-0.028	-0.253	0.801
TrxR					
常量	0.450	0.034	-	13.311	0.000
氡暴露	0.104	0.046	0.253	2.267	0.026
BMI	-	-	0.152	1.352	0.180
年龄	-	-	0.154	1.314	0.193
抽烟	-	-	-0.025	-0.219	0.828
饮酒	-	-	-0.141	-1.268	0.209
饮茶	-	-	-0.072	-0.638	0.525

注: b: 回归系数; Sb: 回归系数的标准误; β : 标准化偏回归系数; “-”为无数据。

3 讨论

氡及其子体对人体健康的危害主要来自于其衰变产生的高能 α 粒子, 吸入体内后可对支气管和肺细胞形成高传能线密度电离辐射。电离辐射可通过直接作用于 DNA 分子引起 DNA 单链或双链断裂损伤或通过产生 ROS 间接地对 DNA 分子造成损伤^[3]。8-OHdG 是脱氧鸟苷氧化产生的 DNA 碱基修饰产物, 被广泛认为是敏感的 DNA 氧化损伤的标志物^[4-5]。通常条件下, 机体内产生的 ROS 会很快被体内的抗氧化系统清除, 硫氧还蛋白 (Trx) 在消除单态氧和羟自由基过程中发挥重要作用, 而 TrxR 是催化 Trx 恢复还原状态的唯一的酶。另外, TrxR 与 Trx 和 NADPH 共同构成硫氧还蛋白系统, 主要是基于巯基的氧化还原途径清除 ROS, 从而避免 DNA 损伤和蛋白质功能的

改变^[6]。

本研究选择血浆中 8-OHdG 和 TrxR 进行检测发现, 与对照组相比, 高氡组居民外周血血浆中的 8-OHdG 表达水平显著降低, 血浆中 TrxR 的表达水平显著升高, 提示氡温泉组居民在长期接触氡温泉过程中氧化损伤水平有所降低, 氧自由基的清除能力有所提升。可能的原因是居民长期多次接触氡温泉机体提高了抗氧化系统表达水平, 对氧自由基清除能力的增强并及时清除机体产生的 ROS, 从而使血浆中 8-OHdG 表达水平降低。Shuji 等^[7]在低剂量辐射对溃疡性结肠炎的影响研究中发现, 给病人每餐摄入约 200 ml 含氡水 (330 Bq/L) 并在睡觉时接触一定剂量氡, 开始治疗 1 年后病人各项症状得到大幅改善。Takahiro 等^[8]研究 2000 Bq/m³ 氡吸入 24 h 对抑制 CCl₄ 致小鼠器官氧化损伤作用的比较发现, 吸入氡使脑、心、肺、肝、肾中的总谷胱甘肽含量增加, 抗氧化功能激活。Nie 等^[9]研究发现, 将 Wistar 大鼠暴露于浓度为 100 000 Bq/m³ 的氡气 12 h/d, 持续 30、60、120 d 后, 在大鼠尿、外周血淋巴细胞和肺中 8-OHdG 和 ROS 水平增加, 总抗氧化物水平降低。对于在相同的辐射类型 α 粒子作用下, 本研究结果与 Nie 等^[9]研究发现 8-OHdG 水平增加, 总抗氧化物水平降低不同, 其原因可能是氡浓度及接触模式不同。陈慧峰等^[10]对广东高本底地区人群氧化损伤和抗氧化水平调查显示 8-OHdG 表达水平由 315.39 ng/ml 降低至 272.64 ng/ml, 抗氧化指标 TrxR 表达水平由 0.467 ng/ml 升高至 0.496 ng/ml, 与本研究结果变化趋势一致。

先前已经报道了具有多种癌症类型的患者的尿液、血浆和血清样品中的 8-OHdG 水平升高^[11-15]。Yamaoka 等^[13]研究发现, 对动脉硬化相关疾病利用氡放射性治疗中, 超氧化物歧化酶 (SOD) 等抗氧化物活性显著增加, 脂质过氧化物和 LDL-胆固醇水平显著降低。本研究目前选择外周血血浆中 8-OHdG 和 TrxR 水平作为研究指标以反映长期氡暴露对 DNA 氧化损伤和抗氧化水平, 后续研究中将进一步结合尿液中 8-OHdG 以及血液中 SOD 的水平进行补充完善。另外, 本研究还存在样本量相对较低问题, 需要进一步扩大样本量补充数据后进行结果验证。

综上所述, 长期多频次的氡温泉接触使周围居民外周血血浆中 8-OHdG 水平下降, TrxR 水平升高。该地区的氡温泉暴露可能诱导机体抗氧化系统激活, 但是其影响程度及具体的效应机制还有待于进一步的研究。

参考文献

- [1] 赵孟奇,崔宏星,尚兵,等. 河北平山温泉氡水平与剂量贡献[J]. 中国辐射卫生, 2012, 21(1): 30-32.
- [2] 周开建,赵智慧,张京战,等. 石家庄地区居室内氡浓度调查及影响因素分析[J]. 辐射防护, 2010, 30(5): 312-315.
- [3] Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and Prolonged cell injury[J]. Cancer Lett, 2012 Dec 31; 327(1-2): 48-60.
- [4] Schneider J E, Price S, Maitt L, et al. Methylene blue plus light mediates 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine formation in DNA preferentially over strand breakage[J]. Nucleic Acids Res, 1990 Feb 11; 18(3): 631-635.
- [5] Pilger A, Rüdiger H W. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures[J]. Int Arch Occup Environ Health, 2006, 80(1): 1-15.
- [6] Selenius M, Rundlöf AK, Olm E, et al. Selenium and the selenoprotein thioredoxin reductase in the prevention, treatment and diagnostics of cancer[J]. Antioxid Redox Signal, 2010, 12(7): 867-880.
- [7] Shuji Kojima, Mitsutoshi Tsukimoto, Noriko Shimura, et al. Treatment of Cancer and Inflammation With Low-Dose Ionizing Radiation Three Case Reports [J]. Dose Response, 2017, 15(1): 155932581769753.
- [8] Takahiro Kataoka, Study of antioxidative effects and anti-inflammatory effects in mice due to low-dose X-irradiation or radon inhalation [J]. J Radiat Res, 2013, 54(4): 587-596.
- [9] Nie JH, Chen ZH, Liu X, et al. Oxidative damage in various tissues of rats exposed to radon [J]. J Toxicol Environ Health A, 2012, 75(12): 694-699.
- [10] 陈慧峰,郭强之,刘明,等. 广东高本底地区人群氧化损伤及抗氧化水平调查[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2015, 35(2): 83-87.
- [11] Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis [J]. Mutat Res, 1997, 387(3): 147-163.
- [12] Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis [J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2009, 27(2): 120-139.
- [13] Sato T, Takeda H, Otake S, et al. Increased plasma levels of 8-hydroxydeoxyguanosine are associated with development of colorectal tumors [J]. J Clin Biochem Nutr, 2010, 47(1): 59-63.
- [14] Soini Y, Haapasaari K. M, Vaarala M, et al. 8-Hydroxydeoxyguanosine and nitrotyrosine are prognostic factors in urinary bladder carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2011, 4(3): 267-275.
- [15] He H, Zhao Y, Wang N, et al. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine expression predicts outcome of esophageal cancer [J]. Ann Diagn Pathol, 2014, 18(6): 326-328.

收稿日期: 2017-09-01 修回日期: 2017-10-26

作者设计表格须知(一)

作者在设计表格时,要合理安排主谓语句,注意主谓语句的位置不要颠倒。表中主谓语句是通过纵横标目来体现的,标目设置合理的表主谓分明,符合语言逻辑,从左至右连贯起来可读成一句通顺的话,例如:

主谓正置

表 1 乐果染毒小鼠的体重肝体比

组别	剂量(mg/kg)	体重($\bar{x} \pm s$, g)	肝体比
染毒组	2	20 \pm 2	0.10
	4	16 \pm 2	0.08
	6	12 \pm 3	0.04
对照组		22 \pm 2	0.12

主谓倒置

表 1 乐果染毒小鼠的体重肝体比

指标	染毒组			对照组
	2 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg	
体重($\bar{x} \pm s$, g)	20 \pm 2	16 \pm 2	12 \pm 3	22 \pm 2
肝体比	0.10	0.08	0.04	0.12

主谓正置的表 1 中第 1 行可读为“乐果染毒剂量为 2 mg/kg, 小鼠体重为(20 \pm 2)g, 肝体比为 0.10”。而主谓倒置的则不能读出依据符合逻辑的话。请作者设计表格时注意主谓语句不要倒置。

本刊编辑部