

文章编号:1005-6947(2006)10-0803-03

·综述·

抗氧化剂在肿瘤放化疗中的作用

廖国庆, 王万川 综述 晏仲舒 审核

(中南大学附属湘雅医院 胃肠外科, 湖南 长沙 410008)

摘要:放疗和化疗在肿瘤的综合治疗中起着及其重要的作用, 研究显示包括多种维生素在内的抗氧化剂能提高放疗、化疗的效果, 并能减少放化疗的副作用。笔者仅就关于抗氧化剂在肿瘤放化疗中的作用及其机制的研究作一综述。

关键词: 抗氧化剂; 肿瘤/药物疗法; 肿瘤/放射疗法; 综述文献

中图分类号: R730.55; R730.53

文献标识码: A

放射治疗和化疗是当前肿瘤综合治疗中的重要组成部分, 但是放、化疗给机体带来的毒副作用也使患者生活质量受到一定的影响。寻找减轻毒副作用而又不影响甚至能增强治疗效果的方法, 使放、化疗能得以顺利进行, 从而提高治疗效果是当前的研究热点。具有抗氧化作用的各种天然维生素作为肿瘤治疗的辅助剂, 因其无毒性作用和能够加强受损伤的细胞修复功能而受到关注。关于抗氧化剂(ATO)在这方面的地位和作用存在两种不同的观点。一种观点认为在肿瘤治疗中, 应用抗氧化剂可以增强肿瘤细胞对放化疗的敏感性和降低毒性反应; 另一种观点则认为 ATO 可对抗由化疗药物产生的自由基的毒害作用, 不仅可保护正常细胞, 同时也保护了肿瘤细胞。

1 抗氧化剂的类型与剂量

1.1 外源性 ATO

包括普遍存在于食物中并可提取的维生素(Vit) A, C, E 及胡萝卜素等。Prasad^[1]指出在实验室组织培养

液中, 低剂量 Vit [Vit C 50 μg/mL, Vit E 5 μg/mL, α-TS (α-琥珀酸生育酚) 2 μg/mL, 视黄醛 5 μg/mL, 胡萝卜素 1 μg/mL] 不影响正常细胞和肿瘤细胞的增殖。通常应用的推荐日允许量(RDA)可认为是低剂量。大剂量(组织培养中 VitC 200 μg/mL, VitE 20 μg/mL, 视黄酸 20 μg/mL, β-胡萝卜素 10 μg/mL)能抑制肿瘤细胞增殖但不影响正常细胞生长。根据人体研究: Vit C 10g/d, Vit E 1 000 IU/d, Vit A 10 000 IU/d, 天然胡萝卜素 60mg/d 可视为大剂量。毒性剂量不能用于癌症治疗, 虽口服视黄酸 300 000 IU/d, Vit E 2 000 mg/d, β-胡萝卜素 150mg/d, Vit C > 20g/d 也曾用于癌症患者, 但 Vit A 对肝和皮肤有损伤、VitE 对凝血机制有损害, 大剂量 Vit C 可导致腹泻。

1.2 内源性抗氧化剂

体内存在有含 SH 基化合物的 ATO, 如谷胱甘肽、抗氧化酶等。研究证实, 如此类 ATO 过量存在对正常细胞和肿瘤细胞都有保护其免受放化疗杀伤的作用。因此, 肿瘤专家不主张患者在放化疗期间应用此类药物。

2 抗氧化剂对肿瘤细胞的作用及其机制

食物中抗氧化剂及其衍生物在大剂量时可诱导肿瘤细胞的分化和调

亡, 抑制其增殖。其作用与剂量、类型、处理方案、肿瘤细胞类别有关。如 α-TS 在培养中可诱导小鼠黑色素瘤细胞 B16 的分化加速、生长抑制和细胞凋亡, 但 α-生育酚及其醋酸盐和烟酸盐无此作用^[2]。Taper 等^[3]用 VitC/Vit K3 (15g/0.15g 溶于 1 000 mL 水中) 喂养 C3H 小鼠, 2 周后接种小鼠肝肿瘤细胞, 6 周后观察发现, VitC/VitK3 处理组和对照组的肺转移率分别为 24%/42%, 局部淋巴结转移率分别为 10%/27%。而且处理组转移灶的肿瘤细胞显示较多的凋亡。Factor 等^[4]实验证明: c-myc 和转化生长因子 α (TGF-α) 转基因鼠由于氧化应激增强, 肝细胞出现间变和肿瘤形成, 在饲料中添加 VitE 可减轻这些改变。最近 Habu 等^[5]报告, 将 40 例病毒性肝炎后肝硬化患者 (B 型肝炎 2 例, C 型肝炎 38 例) 随机分为二组, 实验组每日给以 Vit K2 45mg, 对照组仅给以对症治疗。观察 7 年。Vit K2 组 2 例出现肝癌, 对照组 9 例出现肝癌。统计学分析显示, 治疗组发生肝癌的危险性降低 20%。这项研究本来设计是观察 Vit K2 对骨质的影响, 却意外得到此项结果。这也是少数人体验证的报告。

关于食物抗氧化剂对肿瘤的作用机制目前尚未完全阐明可能为:

(1) 正常细胞和肿瘤细胞对食物性抗氧化剂的摄取不同 通过注射核

收稿日期: 2005-07-06;

修订日期: 2006-09-11。

作者简介: 廖国庆, 男, 湖南衡东人, 中南大学湘雅医院主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤方面的研究。

通讯作者: 廖国庆 E-mail: liaoguoping@medmail.com.cn。

素标记的 Vit C 于荷瘤动物证实^[6],肿瘤细胞贮存 vit C 比正常细胞多。在白血病患者亦可见到这种情况^[1]。因此大剂量 Vit C 的抗癌活性也可能基于此。实验^[7]还证明人宫颈癌细胞(HeLa 细胞)和正常人纤维母细胞在体外同等条件下加入 α -TS 培养 24 h 后贮积相似水平的 α -TS,但只有 HeLa 细胞出现生长抑制、分化和细胞凋亡,提示肿瘤细胞在转化为恶性表型时获得了对 α -TS 的敏感性。手术切除的新鲜标本其肿瘤组织和邻近正常组织中的抗氧化剂含量会因食物摄取、局部血运和吸收、组织内代谢的不同而存在很大差异,因此试图分析其含量差别并不适宜^[1]。

(2) 肿瘤细胞的还原氧化过程不平衡 多数肿瘤细胞由于抗氧化酶水平降低需提高其氧化应激以促进其增殖^[8]。因此降低氧化应激或进一步增强其氧化应激过程均可导致其增殖受到抑制或细胞凋亡。实验^[9]表明,高浓度水溶性 α -Ts 在体外可抑制肿瘤细胞增殖,食用抗氧化剂如 VitC, β -胡萝卜素, Vit A 也可以降低肿瘤细胞的生长^[1]。因此,抗氧化剂可选择性地诱导肿瘤细胞生长抑制而对正常细胞无影响,可能是与其降低肿瘤细胞内的氧化应激过程有关。 α -TS 在体外诱导肿瘤细胞生长抑制要求其分子完整,而 α -TS 在体外不被肿瘤细胞所水解。 α -TS 在体外和体内都显示很强的抑瘤作用,经过 α -TS 处理的肿瘤细胞发生线粒体损伤,细胞内氧自由基水平升高,提示其抑瘤作用为提高肿瘤细胞的氧化应激^[10]。

(3) 改变肿瘤细胞的基因表达蛋白水平和蛋白移位 肿瘤细胞暴露于大剂量抗氧化剂或其衍生物时,出现阶段性、时间依存性的基因变化。实验证明,肿瘤细胞经大剂量视黄酸, α -TS, β -胡萝卜素处理后,肿瘤细胞内信号系统减弱,基因表达显著改变。涉及的基因有: c-myc, H-ras^[11], N-myc^[12], p53^[13], caspase^[14], 肿瘤坏死因子^[15], 转录因子 E2F^[16] 等。某些蛋

白表达增多,而且蛋白从细胞内的一处移位至另一处,以致出现分化加速、增殖抑制和细胞凋亡。 α -TS 对肿瘤细胞的作用具有选择性,可抑制 VEGF 的表达,从而使其具有抗肿瘤血管生成作用。其它抗氧化剂是否也有此种作用尚不清楚。

值得注意的是低剂量单个食物抗氧化剂对肿瘤细胞和正常细胞都没有作用,甚至有害。实验观察到小剂量 Vit C 在体外可刺激人腮腺癌细胞和白血病细胞生长。但对人黑色素瘤和鼠神经母细胞瘤细胞无影响。

3 多种抗氧化剂及其衍生物的作用

体外实验表明,含一定剂量的多种抗氧化剂的混合物(Vit C, Vit E, 视黄酸, β -胡萝卜素)能使人黑色素瘤细胞生长得到明显抑制,单一应用同剂量的上述物品几乎没有作用,在人腮腺癌细胞培养中使用上述多种抗氧化剂的混合物,也同样可观察到腮腺癌细胞收到明显地抑制。如果将混合剂中分别剂量减少一半,则抑瘤效果消失。各种抗氧化剂对肿瘤细胞的作用方式不同,因此使用时要求采用复合剂型并有一定的剂量。前已提到,低剂量的抗氧化剂可在保护正常细胞的同时也可使肿瘤细胞免受放疗的损伤。

4 大剂量外源性抗氧化剂在放化疗中的作用

多数研究表明,大剂量外源性抗氧化剂能选择性地增强放射线对肿瘤细胞的杀伤作用。视黄酸, α -TS, Vit C 和 β -胡萝卜素可增强某些化疗药物对某些肿瘤细胞的生长抑制作用,包括 5-氟脲嘧啶(5-FU)、长春新碱、阿霉素、博来霉素、氮烯唑胺、顺铂、环磷酰胺、丝裂霉素、三苯氧胺、卡莫斯丁、氯脲霉素等。增强的程度取决于抗氧化剂的类型、剂量、处理方案、肿瘤细胞类型等。但体内研究报告尚少。例如合成 β -胡萝卜素在超过 RDA 剂量 10 倍时与环磷酰胺一起使用可使小鼠移植性乳腺癌的抑制率

从 0% 提高到 90%。应用含 SH 基的抗氧化剂和水溶性 Vit c 可增强 5-FU 对裸鼠移植人结肠癌的抑瘤作用^[17]。Vit C 可增强顺铂对宫颈癌 HeLa 细胞的抑制^[18]。视黄酸, α -TS, Vit C 的混合剂与氮烯唑胺、三苯氧胺、顺铂或 α -干扰素可抑制人黑色素瘤细胞在体外生长,混合物的增强作用比单个抗氧化剂要好。实验研究也观察到抗氧化剂可增强高温、生物调节剂如干扰素、树突状细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。

5 多种抗氧化剂与肿瘤标准治疗结合的临床研究

Pathak 等报道^[19], 10 例小细胞性肺癌患者应用多种抗氧化剂混合物后,患者能顺利完成放疗和化疗,中位数生存期延长(非随机研究)。小样本随机研究^[20]选取 0-III 期乳腺癌患者 47 例, 25 例放疗, 22 例放疗同时口服维生素 C 钙盐, Vit E (α -TS) 800 IU/d, 天然 β -胡萝卜素 60 mg/d, 分早晚 2 次服用, 随访 22 个月, 放疗组 1 例对侧出现新癌灶, 另 1 例对侧发现了小叶原位癌; 放疗 + 服药组未出现新癌灶。Drisco 等^[21]报告应用抗氧化剂合并化疗于 2 例晚期卵巢癌患者(IIIC), 均做过减瘤手术。例 1 用了 12 次卡铂加泰素化疗, 同时服用大剂量 ATO(每日 Vit E 1 200 IU, Vit C 9 000 mg, β -胡萝卜素 25 mg, Vit A 1 0000 IU, 辅酶 Q10 300 mg) 1 个月。随后又接受大剂量 Vit C 静脉输注 15~60 g 每周 2 次。例 2 由于并发症延迟至术后 3 个月才进行卡铂加泰素化疗, 在化疗开始时已发现肿瘤进展, 开始服用大剂量 ATO(每日 Vit E 1 200 IU, Vit C 3 000 mg, β -胡萝卜素 25 mg, Vit A 5 000 IU), 随后也使用了静脉输注大剂量 Vit C(60 g/d)。2 例在诊断后 3~3.5 年均未见肿瘤复发, CA125 均正常。该作者认为在一线化疗中添加大剂量 ATO 有增强化疗作用并且是安全的, 目前正在进行随机对比研究中。

参考文献:

- [1] Prasad KN. Antioxidants in cancer care: When and how to use them as an adjunct to standard and experimental therapies [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2003, 3 (6): 903 - 915.
- [2] Prasad KN, Edwards-Prasad J. Effect of tocopherol (Vit E) acid succinate on morphological alterations and growth inhibition in melanoma cells in culture [J]. *Cancer Res*, 1982, 42 (2): 550 - 555.
- [3] Taper HS, Jamison JH, Gilloteaux J, *et al.* Inhibition of the development of metastases by dietary Vitamin C: K3 combination [J]. *Life Sci*, 2004, 75 (8): 955 - 967.
- [4] Factor VM, Laskowska D, Jensen MR, *et al.* Vitamin E reduces chromosomal damage and inhibits hepatic tumor formation in a transgenic mouse model [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 (5): 2196 - 2201.
- [5] Habu D, Shiomi S, Tamori A, *et al.* Role of Vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver [J]. *JAMA*, 2004, 292 (3): 358 - 361.
- [6] Agus DB, Vera JC, Golde DW. Stromal cell oxidation: a mechanism by which tumors obtain Vitamin C [J]. *Cancer Res*, 1999, 59 (18): 4555 - 4558.
- [7] Jha MN, Belford JS, Cole WC, *et al.* Vitamin E (D-alpha-tocopheryl succinate) decreases mitotic accumulation in gamma-irradiated human tumor but not in normal cells [J]. *Nutr Cancer*, 1999, 35 (2): 189 - 194.
- [8] Loo G. Redox-sensitive mechanisms of photochemical-mediated inhibition of cancer cell proliferation (review) [J]. *J Nutr Biochem*, 2003, 14 (2): 64 - 73.
- [9] Prasad KN, Kumar B, Yan XD, *et al.* α -tocopheryl succinate, the most effective form of vitamin E for adjuvant cancer treatment: a review [J]. *J Am Coll Nutr*, 2003, 22 (2): 108 - 117.
- [10] Weber T, Dalen H, Andera L, *et al.* Mitochondria play a central role in apoptosis induced by alpha-tocopheryl succinate, an agent with antineoplastic activity: comparison with receptor-mediated proapoptosis signaling [J]. *Biochem*, 2003, 42 (14): 4277 - 4291.
- [11] Prasad KN, Cohrs RJ, Sharma OK. Decrease expression of C-myc and H-ras oncogenes in vitamin E succinate induced morphologically differentiated murine B-16 melanoma cells in culture [J]. *Biochem Cell Biol*, 1990, 68 (11): 1250 - 1255.
- [12] Okuzumi J, Nishino H, Murakoshi M, *et al.* Inhibitory effects of fucoxanthin, a natural carotenoid, on N-myc expression and cell cycle progression in human malignant tumor cells [J]. *Cancer Lett*, 1990, 55 (1): 75 - 81.
- [13] Erker L, Schubert R, Yakushiji H, *et al.* Cancer chemoprevention by the antioxidant tempol acts partially via the p53 tumor suppressor [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14 (12): 1699 - 1708.
- [14] Shah S, Gapor A, Sylvester PW. Role of caspase-8 activation in mediating vitamin E-induced apoptosis in murine mammary cancer cells [J]. *Nutr Cancer*, 2003, 45 (2): 236 - 246.
- [15] Son EW, Mo SJ, Rhee DK, *et al.* Vitamin C blocks TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and ICAM-1 expression in human neuroblastoma cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27 (10): 1073 - 1079.
- [16] Bakshi S, Bergman M, Dovrat S, *et al.* Unique natural antioxidants (NAOs) and derived purified components inhibit cell cycle progression by downregulation of ppRb and E2F in human PC3 prostate cancer cells [J]. *FEBS Lett*, 2004, 573 (1 - 3): 31 - 37.
- [17] Reddy VG, Khanna N, Singh N, *et al.* Vitamin C augments chemotherapeutic response of cervical carcinoma HeLa cells by stabilizing p53 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 282 (2): 409 - 451.
- [18] Pathak AK, Bhutani M, Guleria R, *et al.* Chemotherapy alone vs. chemotherapy plus high dose multiple antioxidants in patients with advanced non small cell lung cancer [J]. *Am Coll Nutr*, 2005, 24 (1): 16 - 21.
- [19] Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer [J]. *J Am Coll Nutr*, 2003, 22 (2): 118 - 123.
- [20] Lesperance ML, Olivetto ZA, Forde N, *et al.* Magadose Vitamins and minerals in the treatment of non-metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2002, 76 (2): 137 - 143.