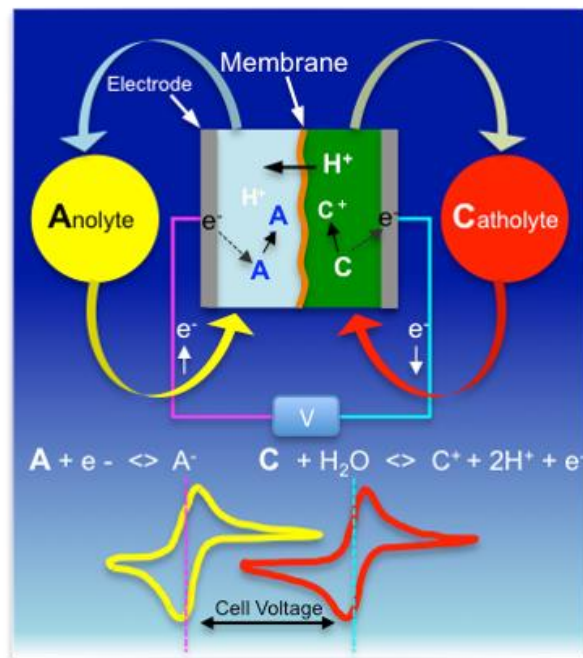


肿瘤氧化还原网络治疗

Tumor REDOX Network Therapy

方昌中 谈景旺 编写



作者简介



谈景旺，曾任肝胆胰外科、微创外科科主任期间，创造多项国内外肝胆胰微创外科最为复杂手术记录， 国内外兼具复杂肝移植技术、复杂微创、开腹手术、精准医疗、智能医学等前沿技术少数医生之一，近年致力于智能微无创理论与实践工作，首次提出经由微无创整合医学走向智能无创医学的理论及实践路径，大大提升无法治疗的晚期癌 症生存时间甚至长期生存，变不可能为可能。发表论文 140 余篇，其中 SCI 收录40 余篇、专著3 部、科技成果奖 5 项。

肿瘤氧化还原网络治疗

Tumor REDOX Network Therapy

（内容提要）

人体为碳氢氧氮磷硫等元素构成的物理体系，生命活动的实现与氧化还原相关。从氧化还原生理学平衡角度，人类所有各种生理活动及病理损害，均与人体氧化还原电位变化生理密切相关，氧化还原治疗作为一种以“氧化剂或还原剂”为表现形式的物质，广泛应用于临床，取得一定的疗效，但这种疗效的取得，并不是建立在对氧化还原反应引起生理变化分子网络机制的充分理解的基础上，甚至过多采用还原剂治疗促进肿瘤的生长。臭氧具有较好的辅助抗癌作用 [癌症](#)发展的关键是细胞水平上的缺氧，臭氧的参加，增加了血的氧含量，并使其直接向组织供氧能力增强，改善了癌细胞缺氧状态，提高其对放疗射线的敏感性，减少其对化疗的多药耐药性的发生。同时促使干扰素、IL-II、[肿瘤](#)坏死因子的产生，在肿瘤防治方面也有积极的作用通过氧化还原细胞系统生物网络学、氧化还原人体生理学、氧化还原肿瘤病理生理学的深入研究，构建从基因型到表现型多层次氧化还原复杂生命网络科学，运用网络科学理论及网络特征分析方法，实现氧化还原干预与复杂生命系统相互作用生物学功能网络化及数学模型化，即生理功能变化背后的网络学结构构成及网络动力学特征的数学化，以及氧化还原干预与其它物理化学因素协同导致癌细胞死亡，而确保机体功能可逆，依据智能功能无创医学理论，构建智能氧化还原网络医学理论与实践体系，必定是解决复杂生命系统疾病的不二路径。基于网络动力学作用原理，现实中，我们一味强调还原剂对癌症患者的调理作用，现实中已发现过度的还原剂治疗，反而促使肿瘤的发展和转移，应根据网络状态特点，在促使系统过氧化作用，杀死肿瘤细胞的同时，控制好氧化治疗“度”，利用机体局部或全身，短暂的氧化还原失衡，达到治疗目的后，迅速使用还原剂促使机体的修复，如此循环往复。不能机械使用氧化剂和还原剂治疗肿瘤。

目 录

序 不忘初心 成就梦想

前 言 未来已来

一、生物氧化还原反应概述

1 生物氧化（biological oxidation）的概念

2 线粒体与生物氧化

3 氧化磷酸化

二 氧化还原系统生物学

1 氧化还原调控物质

2 氧化还原协同分子生物学研究

3 系统生物学基本研究方法

4 氧化还原生物网络结构与性质

5 氧化还原网络调理

三、氧化还原与肿瘤病理生理

1 氧化还原平衡与人体生理学

2 氧化还原与疾病的形成发展

3 癌症形成的机理

4 肿瘤细胞氧化磷酸化机制

四、氧化还原网络失衡与疾病诊断

1 疾病表型与病理生理机制

2 氧化还原电位的测定

3 人体氧化电位监测与疾病转归

五 细胞氧化与抗氧化治疗

1 常用氧化治疗方法

2 针对氧化还原靶点的氧化剂

3 光动力治疗、放射治疗

4 常用抗氧化治疗方法

4

六 智能氧化还原医学与网络治疗

1 智能氧化还原医学

- 2 氧化还原协同整体治疗
- 3 抗癌剂与氧化应激
- 4 活性氧（reactive oxygen species, ROS）与抗癌治疗
- 5 瘤内或动脉三氧注射氧化治疗
- 6 氧化还原稳态与网络治疗

第一章 臭氧的简单的历史回顾

如同许多发现经常遇到的情形一样，对臭氧的两个初步的观察暗示产生了一种新的气体。首先，在 1785 年左右，Van Marum 观察到，氧气在放电时被激活并与汞发生反应。之后，在 1801 年，Cruikshank 注意到，电解过程中产生了一种未知气体。现在，我们并不了解 Christian Friderich Schonbein 是否知晓这些结果，因为他不能够理解专业的化学过程。

1799 年 10 月 18 日，Schonbein（图 1）生于德国南部斯图加特(Stuttgart)附近的小城 Metzingen。他的父亲是个贫穷的染料工，共有八个孩子。Schonbein 作为长子，不得不做些零活以贴补家用。13 岁时，他就开始了最终使其成为一个经验化学家的学徒生涯。后来他在 Erlangen 附近的一个化学工厂工作。因为无力支付大学费用，他就努力自修，并想方设法参加法拉第(Faraday)、大仲马(Dumas)、安培(Ampere)和盖-吕萨克(Gay-Lussac)的讲座，Schonbein 肯定从他们的天才思想和实验方法中得到过启示。在 Erlangen，他也和后来成为著名化学家的 Justus von Liebig (1803~1873 年)建立了深厚的友谊。1839 年，当他在巴塞尔(Basel)自然科学协会的会议上，做题为“水解过程中阳极的气味”讲座时，极有可能从 Liebig 那里得到过好的建议。在物理和化学领域，即电学、极化和电解方面，Schonbein 都曾做过研究。他注意到，在氧气存在的条件下，用伏打电堆工作时，出现了一种带有“电味”的刺激气体，出于良好的直觉他发现了也可以定义为“活性氧”的...种新型氧气。在自然界，臭氧是在雷雨过程中产生的。由于闪电催化了大气里的氧气，生成臭氧。



图 1. Christian Friedrich Schönbein 于 1840 年发现臭氧。

1835 年，巴塞尔大学任命他为物理化学教授，之后他又做出了其他的发现。其中最显著的是，他证明锌的电流沉淀物能使铁免于腐蚀，以及用空气和水合成氨来制作肥料。人们同样应该记住，他发明了火棉。然而不像炸药给 Alfred Noble 带来了财富，火棉并未带给他金钱方面的酬劳。Schonbein 是一位具有多项目贡献的科学家。在他发表 343 篇论文中，1861 年一篇文章报道了采用滤纸来进行定性分析，这是一个全新的概念，第一次对色谱技术进行了描述。后来，他开始对生物化学，特别是对氢氰酸在防止肉类腐烂中所起作用产生了兴趣。他成功地证实了肉类可以长期保存的可能性。在进行这项研究的过程中，他自己感染了极可能来自腐肉的炭疽杆菌，1868 年 8 月 29 日，Schonbein 在 Baden-Baden 逝世。为了表彰他在科学研究上建立的伟大业绩，以及对巴塞尔大学的贡献，人们将他安葬在巴塞尔。具有讽刺意味的是，虽然他预见了臭氧可能成为梅毒和淋病等病源的强消毒剂，他自己却未能够利用臭氧治疗(Nolte, 1999)。

1999 年 3 月 11~13 日，臭氧治疗国际会议在 Verona 的葛兰素威康(Glaxo-Wellcome)研究中心举行。开幕式上，我荣幸为纪念 Schonbein 诞辰 200 周年致辞。首先，我努力强调，重要发现通常像是幸运光顾的结果，或像我们所说的，是奇遇发现的结果。然而，事实并非如此，只举少数几个革新者的例子如 Jenner、Schonbein、Fleming、Furchgott、Isaacs、levi-Montalcini。他们的关键性的发现，来自他们在特定领域，在解释日常工作中出现的一个偶然结果时所具有的敏锐洞察力。而且，Schonbein 认识到，臭氧在自然界中无处不在。他还观察到臭氧的浓度随着纬度的增加而增大。

1853 年，他在奥地利的山里，首次检测了不同的空气样品，并且发明了一种简单的臭氧测量计，由能与碘和淀粉反应的实验试纸所组成。

我在讲话中指出，作为一位大气化学的先驱，**Schonbein** 无法想象，地球表面上方 20 公里的同流层里，臭氧层(约 10ppm)所起的作用。臭氧中和了几乎全部的紫外线(带 C: 100~280nm, 带 B: 281~315nm)，从而使紫外线作用于生物的致遗传突变效应最小化。他也不能想象，几百年后，人类对氟氯化碳(CFCs)释放入大气的疏忽，导致了臭氧层的部分破坏。即著名的“臭氧洞”，就归因于氯自由基(Harris 和 Bishop, 1999)。Molina 和 Rowland (1974)，因解释平流层里臭氧的催化反应缺失，而在 1995 年获得诺贝尔奖。今天，我们通过自己的努力了解到，臭氧浓度正在增加，并在一些大城市达到了相当高的水平。而在过去，对流层中的臭氧浓度极低（大约 0.03ppm，约比同流层中的臭氧浓度低 300 倍）。臭氧和氮氧化物(NO_x)、一氧化碳(CO)以及其他酸性化合物混合后，因为没有足够的中和物质来中和这些混合物杀手，形成对呼吸道有很大毒性的光化学烟雾。我们也悲伤的看到，在佛罗伦萨和威尼斯，令人惊叹的大理石雕像和铜像，由于酸雾而被腐蚀。就保护及修复它们的工作而言，我们似乎从来没有做好过。

如果 **Schonbein** 参加国际臭氧协会组织的为纪念他而举办的巴塞尔论坛(1999 年 10 月 21~22 日)，一定会愉快的看到，在许多工业进程中以及我们日常生活中，如废弃物和饮用水处理，臭氧已经变得多么的重要。因为纯化和保存水的需要正在增加，臭氧处理技术将变得更加重要。今天没有人会怀疑，臭氧有多方面的抗氧化和杀菌的性质。在 1893 年，荷兰第一个安装了饮用水处理厂。现在，全世界已有 3000 多个市级饮用水处理设（第 31 章）。实际上，Rice 在 1999 年的一个报告中推断，“臭氧在这方面的前景十分光明”。

Schonbein 除了寻找臭氧的实际用途之外，还力求理解物理化学现象是如何与基本的自然定律相关联的。虽然他从未有机会接受严格的理论训练，但是哲学家 **Schelling** 的偶尔指导和与他的相互交流，一定使他受益匪浅。他认为这种友谊，是“上帝赐予的礼物”。当他谦虚地写到，“尽管自然通过空间和时间以无限的无关细节使这种具有惊异多样性的有色混合物展现在我们面前，我们的认识却是可怕的狭隘(Nolte, 1999)”，此时，这一定会帮助他意识到，我们的急功近利和短视。

Schonbein 逝世前 11 年左右，化学家 **Werner von Siemens** 发明了所谓的“超级诱导管”，并注册了专利。直至今今天，我们仍谈论西门子(**Siemens**)管。这在科学的前进道路上是重要的一步。臭氧是一种具有高度活性、不稳定和不可储存的气体，不得不临时从氧气制备，并需立刻使用。首先，在显示了广谱和强力杀菌活性以后，臭氧已被应用于工业以及水的消毒中。几十年后，内科医生

Joachim Hansler（1908～1981 年）发明了有效又实用的医用臭氧管，并建立了一个臭氧发生器制造公司。这种简单可靠的臭氧管发明，加速了臭氧治疗的普及。而可以实时监测臭氧浓度的光度计的发明，是臭氧治疗应用向前发展的决定性的一步。在前抗生素时代，正是因为缺少安全的医用臭氧发生器，而阻碍了医学充分利用臭氧的杀菌活性。直到第一次世界大战，臭氧才用于治疗因厌氧菌的感染而受气性坏疽折磨的德国士兵。直到现在我们也不清楚，瑞士牙科医生 E. A. Fisch（1899～1966 年）是怎样在他的行医中，第一个产生了使用臭氧水的念头。命运曲折的外科医生 E. Payer 博士（1871～1946 年），因为治疗患坏疽的传教士，而不得不接受臭氧治疗方法。臭氧的疗效让他非常惊奇。他满怀激情地将臭氧的应用扩展到普通外科。1935 年，在柏林举行的第 59 届德国外科协会的大会上，他报告了臭氧应用于普通外科的结果。他在《臭氧在外科中的应用》的一文中写到，“哪一种其他的消毒剂，会比臭氧更具有耐受性？75%的病人治疗有效、操作简单、卫生、无害，是臭氧治疗的众多优点中的一部分”。在法国，Aubourg 博士也发表了一篇关于臭氧在医学中应用的论文。他是第一个提议将 O_2-O_3 混合气注入直肠，用来治疗患慢性肠炎和肠痿的人。然而，在 20 世纪 30 年代，由于抗臭氧的聚乙烯管的缺乏，臭氧的局部应用是非常困难的。我相信，Payer 博士是第一位将小量的 O_2O_3 混合气直接注射入静脉的人，由此产生的一个治疗方案，但后来这个治疗方案落入江湖庸医的手中，使这种治疗方法变得很危险以致于最后被禁用。

意识到臭氧可能存在栓塞潜在危险的是 Werhly 和 Steinbarth。1954 年，他们提议将血液收集到石英安瓿中，在纯氧存在的条件下，将其短时间暴露于紫外线中，随后回输入供者体内。这是自 20 世纪 40 年代以来就采用的自体血液治疗方法的一个改变形式：抽取 5～10ml 血液，然后不加任何进一步处理，将其作为一种非特异免疫调节因子，通过肌肉内途径，再注射到供者体内。Werhly 和 Steinbarth 首次将血液暴露于氧气和臭氧（通过紫外线产生）中。这种方法非常烦琐、不准确而且有一定风险，今天已很少使用。其原因在于安瓿不易消毒，而且消毒也不十分彻底。这种方法的使用，可以传播肝炎（(Gabriel et al, 1996)。而且，这种方法中的臭氧浓度也不确定。用热、臭氧和紫外线(H-O-U)来处理血液，也是存在不同看法的，很难说是哪种因素(如果有效的话)在起作用(Cooke et al, 1997)。

H. Wolff 博士（1927-1980 年）在 20 世纪 50 年代开始了他的行医生涯。他实际开始使用真正的医学臭氧发生器。因此他立刻认识到，血液应该置于一个臭氧抗性的玻璃瓶中，在体外，暴露于具有准确浓度的 O_2-O_3 混合气中。Wolff 应该得到其应得的荣誉，他发展了真正的臭氧自体血液治疗 (O_3 -AHT)疗法，经一修改后，在现今仍然在被采用。1979 年，恰好在其逝世前，他的一本关于臭氧在医学中多种应用的书出版了。

然而，我们必须牢记，由于缺少科学的和临床的研究，臭氧治疗的应用曾经常遇到一些怀疑，如今的境遇，在不同的国家有很大差别。东欧、古巴、墨西哥和南美等一些不发达和贫穷国家，非常支持臭氧治疗。德国、奥地利、瑞士也十分接受臭氧治疗，但是大学的学术层面对此却不十分感兴趣。意大利、法国、英国、加拿大和美国的一些州，认可接受这种治疗方法。我们将在第 16 和第 38 章，详细阐述这些反对的众多原因。

第二章 三氧辅助治疗肿瘤进展

肿瘤是一种严重危害人们生命和健康的常见病、多发病。据世界卫生组织报告,每年全球癌症新发病例 1000 多万,死亡 700 多万,男性 530 万,女性 470 万。占总死亡人数的 12%,在多数发达国家这一数字可达 25%。

在发展中国家,由于城市化进程的加快,饮食习惯及与之密切相关的肿瘤发生类型逐渐向经济发达国家接近。如果这一趋向得不到改善,预期到 2020 年,全球每年新发病例将达 1500 万;肿瘤病人总数,在发展中国家将增长 73%,而发达国家增长 29%。

过去十年间,全球癌症的发病及死亡增长了约 22%。2000 年全球新发病人数 1010 万,死亡 620。在各恶性肿瘤中,多数国家肺癌的发病率和死亡率都在增长,肺癌成为全球最主要的癌症,年发病 120 万,死亡 110 万。

癌症是我国居民死亡的主要原因之一。到去年年底,我国癌症每年新发病例为 220 万,因癌症死亡人数为 160 万,在近 30 年间居民恶性肿瘤的发病率男性增长了 37%,女性上升了 44.76%,且处于最佳劳动状态的 20 至 60 岁者占到 40%。北京地区最新调查结果表明:肿瘤已成为第一大死因。

因此,肿瘤的防治已成为医学界所关注的重要课题。近几年来,随着自然科学的发展,恶性肿瘤的临床与基础研究取得了可喜的成就,形成了手术治疗、放射治疗、化学治疗、生物疗法、中医药治疗等五大治疗体系,使部分患者有了治疗的希望。但是放化疗治疗肿瘤在杀伤肿瘤细胞的同时,也将正常细胞和免疫(抵抗)细胞一同杀灭,所以化疗是一种“玉石俱焚”的治疗方法,所以放化疗导致病人身体衰弱、周身疲乏无力、精神萎靡、出虚汗、嗜睡、免疫功能下降、食欲下降、饮食量减少、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻或便秘。甚至部分药物可产生心脏、肾脏毒性及神经系统毒性,降低患者生活质量,甚至会导致病情迅速恶化,更会加速病人的死亡。而新开展的臭氧自血疗法配合臭氧直肠灌注疗法,能明显增强患者自身免疫力,降低放化疗后的副作用,延长生存时间,降低病人的痛苦,也能为医院赢得了更多的患者,为医院带来更多的经济效益。

一、医用臭氧辅助肿瘤治疗机理

1. 医用臭氧可以诱导机体释放肿瘤坏死因子,肿瘤坏死因子是机体免疫系统监视和杀灭肿瘤的重要因素。
2. 医用臭氧可以杀灭导致肿瘤的病毒,还可以提高机体的免疫能力。适当浓度的医用臭氧可对肿瘤细胞产生直接的抑制作用: 而臭氧并不抑制正常细胞的生长,因为正常的细胞对于臭氧的氧化具有较强的防御机制。
3. 医用臭氧进入人体后和体液反应生成过氧化氢。过氧化氢可直接作为细胞毒性因子杀死癌细胞,还可以调节体内抗体的活性,增强机体的抗肿瘤功能。当医用臭氧进入人体生成过氧化氢后,正常的人体细胞可以通过自身的调节机制-产生过氧化物酶来避免受到伤害,而肿瘤细胞缺乏产生过氧化物酶的能力。
4. 医用臭氧治疗还能够减轻甚至消除肿瘤外科手术的副作用和后遗症,并能够减轻化疗对机体的副作用和后遗症。医学臭氧可以在相当长的时间内抑制患者肿瘤的复发和转移,并能延长存活时间,提高患者的生存质量。医用臭氧治疗后可以迅速改善患者的身体状况,使术后放化疗得到顺利进行。医用臭氧进入人体后可以生成过氧化氢,

增加肿瘤对放化疗的敏感性。

5、医用臭氧辅助治疗癌症是一种全新的治疗手段，国外已将自体血回输疗法（简称自血疗法）广泛用于各种癌症的治疗。患者接受自血疗法后微量干扰素的水平可提高 7-8 倍。接受自血疗法的患者有 70%疼痛减轻及 90%患者生命力增强。

6、全新的肿瘤治疗新理念—活化放疗及活化化疗。①超前激活作用：医用臭氧与体液生成的过氧化氢，可以提高机体免疫力，调动机体各个器官和组织的活性，使机体在接受治疗前已处于准备状态，为进一步治疗打下基础；②增敏作用：医用臭氧和过氧化氢可以加快肿瘤中心乏氧细胞的再氧合，从而增加局部的氧饱和度，增加肿瘤放疗及化疗的敏感性。



二、臭氧辅助治疗肿瘤的方法：

1. 医用臭氧自血回输疗法：自患者静脉中抽取 100-200ml 静脉血注入到专门的带有抗凝剂（柠檬酸钠）的无菌容器里，然后向容器输入已准备好的臭氧混合气（臭氧浓度 20-40ug/ml, 臭氧量与血液量 1:1）。顺时针晃动血液，轻轻混合容器里的内容物 3-5min，然后把血液重新回输到患者静脉中，从而产生治疗作用的方法。一般每个疗程 10 次-15 次，间隔 2-3 天/次。

2. 臭氧直肠灌注疗法：将臭氧浓度为 15-40 $\mu\text{g/ml}$ 的气体 150-500ml 通过专门的装置注入直肠内。一般导管插入直肠内长度为 10cm，臭氧灌注后 10 分钟内禁止排气、排便。

五、臭氧治疗操作方法

1. 医用臭氧大份额自体血液回输疗法操作方法

1.1 治疗前准备：1 个 250ml 或 500ml 真空瓶（200ml 血袋）、1 条输血器（如有需要，包括通气过滤器）、1

个输血用静脉针头（用于采血）、1 个带 1.2mm 静脉输液针头的灌注器械（用于臭氧输送）或者带 16 号针头的注射连接器、一个软管夹、一个 50ml 一次性抗臭氧化注射器、固定胶布（独立包装）、棉球（密封，消毒、包括手部消毒剂和无菌纤维棉球或纱布棉球）、2 支 10ml 内装柠檬酸钠（无菌，无热原，不含防腐剂）、一个灭菌和抗臭氧的疏水性除菌过滤器（孔隙 0.2 μ m，进气孔带有一个凹的 Luer 锁紧套口，出气孔带有凸的 Luer 锁紧套口）；所有物件均为一次性用品，无菌，无热原。

1.2 操作：以双手大拇指从底部推开真空瓶上的保险盖；以涂抹或喷洒（作用时间>1 分钟，至其干燥）的方式用皮肤消毒剂对真空瓶上的瓶塞进行消毒；用一个软管夹夹住带 1.2mm 静脉输液针头的灌注器械管道，刺入瓶塞上的十字形标志部位。关闭输血器械上的滑动夹，将输血器械刺入瓶塞上的大圆形标志部位。利用输血器抽取脱酯柠檬酸钠，关闭滑动夹。用一次性抗臭氧化注射器经由臭氧发生器上的细菌过滤器抽取合适浓度合适剂量的臭氧，严格按照规定执行，并将注射器与瓶塞内的带 1.2mm 静脉输液针头的灌注器械连接。按照该程序准备完毕的血液存储瓶便可供病人使用。

将静脉输血针与输血器械连接。扎上绷带，穿刺静脉，缓慢打开输血器上的滑动夹，抽取合适剂量血液（采血时必须做好消毒措施）。血液即将采集完毕时打开通向充有臭氧的注射器的软管夹。利用注射瓶中的真空环境抽吸注射器内的臭氧-氧气混合物。关闭软管夹。轻轻转动注射瓶，松开绷带，打开软管夹（通气）。回输血液。

1.3 注意事项：①抽取的血液量必须和防凝固物质的量相互匹配，否则存在生成微血栓的危险，例如柠檬酸钠的使用：血液同柠檬酸钠的比例为 9:1；②、不得使用带酯柠檬酸钠；③必须使用纯净的臭氧-氧气混合气体；④重新将血液输回病人体内时速度必须缓慢（大约 40-70 滴/分钟）。

2. 医用臭氧直肠灌注疗法操作方法

2.1 治疗前准备

一根硅胶直肠导管，一个 50ml 直肠灌注注射器，一个针头除菌过滤器，一个止血钳。

2.2 操作

直肠灌注疗法(RI)应该在排便后或者灌肠后操作，这时直肠壶腹是空的。病人必须侧卧并尽量放松。通常插入一次性的、涂润滑油的聚丙烯导管(30-40cm 长)，不应该刺激肠蠕动，气体必须缓慢地、逐步地导入，每 1-2 分钟输入 50-100ml；开始用 150ml，根据病人耐受力缓慢逐渐加到 500ml，保留住至少 20-30 分钟。为了避免气体快速排出，直肠注气法(RI)后病人在离开前应该至少休息 15 分钟，以保障臭氧与包层管腔内含物反应。臭氧的浓度对诱导局部或全身的效应是重要的，开始治疗时用 3-5 μ g/ml，随着患者耐受性增加而缓慢加到 30 μ g/ml，目前认为臭氧的浓度不能超过 40 μ g/ml 以避免刺激引发痉挛性疼痛及高浓度臭氧对肠上皮细胞直接破坏或诱导突变的产生。在 2-3 周内臭氧浓度达到 30 μ g/ml 是合理的。

15

三、医用臭氧用于肿瘤辅助治疗的国外研究进展

1. 全球学术地位最高的刊物——科学（science）中的一篇医学论文指出，臭氧可以抑制人类癌细胞的生长，例如肺癌、乳癌、子宫肿瘤等。臭氧浓度为 0.3、0.5ppm 可分别抑制癌细胞增长 40%和 60%。臭氧浓度为 0.8ppm 可抑制癌细胞增长的比率为 90%以上，而对正常细胞的抑制率小于 50%。（Ozone Selectively Inhibits Growth of Human Cancer Cell, Science Vol 209, 22 Aug 1980, pp. 931-933）

2. 1991 年 Lymphokine and Cytokine Research 等提出 O₃ 处理提高了肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor TNF）及血液单核细胞（PBMC）的水平受到三氧疗法的影响，因此，欧洲国家开始将三氧用于干扰肿瘤治疗。

3. J. Washuttl 博士在臭氧科学工程中提出（Ozone Science & Engineering. Volume 12, pp. 65-72），三氧疗法可以杀死与抑制肿瘤组织。

Bocci V. 1992 年研究表明（Medical Hypotheses (1992) 39:30-34），臭氧对一些慢性的病毒疾病和异常新生物（赘生物，瘤）有效果，这种治疗可以加速主体的免疫系统反应速度。

5. 1990 年 Kurt S. Zanker 等人研究表明（Chemotherapy 1990; 36:147-154），臭氧疗法对多种肿瘤有疗效，包括乳癌与结肠癌。

6. 1979 年，Muller-Tyl E. 博士利用臭氧来治疗妇科癌（Fortschritte der Medizin 97(10):451-4, 1979）。40 个患有妇科癌的病人进行臭氧吸入，其临床结果良好。

7. Hemuss P. 博士研究三氧疗法与放射线疗法对癌症的作用（Strahlentherapie 150(5):493-9, 1975 Nov），臭氧作为放射线疗法的辅助手段，对癌症的治疗有非常好的效果，可以有效地抑制癌细胞的恶化扩散，并可加强放射线杀死癌细胞的效力。

8. 1988 年，Boguslaw Lipinski 博士（Boston Cardiovascular Health Center and Tufts University）研究得出，臭氧对癌细胞进行破坏及控制，对其分裂繁殖进行抑制，因此，臭氧可用于多种癌症的治疗。

四、臭氧辅助肿瘤治疗疗效：

1、贺建霞等应用臭氧自血疗法配合直肠灌注法治治疗 15 例淋巴瘤化疗相关肝功能损害的临床观察。结果：15 例肝功能异常的患者，经过臭氧治疗后肝功能指标呈不同程度的下降，显效 5 例（33.3%），有效 8 例（53.3%），总有效率 86.6%，5 例感染乙肝病毒的患者经臭氧治疗病毒 DNA 水平下降。

2、郭志强等于《临床实践报道》2010 年 2 月第 19 卷报道臭氧治疗联合 ECF 方案治疗进展期胃癌疗效。55 例胃癌患者采用 ECF 方案治疗，其中治疗组 28 例联合臭氧治疗。结果显示：两组病例近期疗效比较，治疗组与对照组相似；化疗后患者生活质量评价治疗组优于对照组；治疗组化疗后肝功能损害低于对照组，治疗组化疗后的细胞免疫功能较对照组明显增强。

五、卡特臭氧治疗仪特点（OZOMED 系列）

OZOMED 系列医用臭氧治疗仪由德国卡特公司生产，符合欧盟 93/42/EEC MDD 指令的要求，产品已获得医疗

仪器 CE 认证：CE 0483。分 OZOMED Basic 型-国食药监械（进）字 2012 第 3574089 号；OZOMED Universal-国食药监械（进）字 2012 第 3574091 号；OZOMED Smart 型-国食药监械（进）字 2012 第 3571216 号

1、该医用臭氧治疗仪仪器由德国原装进口，采用世界上先进的连续性非玻璃放电技术制取医用臭氧，为数字控制的机电一体化高精度医疗设备。

2、制取的医用臭氧浓度范围广，完全满足国际临床应用安全有效范围要求（臭氧浓度 0-80ug/ml），操作界面简单，精确的光度计量，多种治疗模式，能满足临床上多种使用方式的需求。

3、具有医用臭氧浓度设定及内置双向检测浓度修正功能，确保浓度精确性，在 21℃时浓度误差 $\leq \pm 4\%$ ，保障临床应用有效性及安全性。

4、内置净化装置，对连续作业过程中的剩余医用臭氧进行催化处理，还原为纯氧后安全排放（10 秒内完成），避免对医务人员及患者身体的损害及对环境污染。

5、具有开机系统自检装置，2 秒内完成；具有完善的声光报警操作提示装置；具有自动关机安全保护装置（开机后无新的操作 2 分钟，仪器会自动关闭臭氧制取装置，进入臭氧净化装置，而后转为待机状态）。

6、启动设备及浓度调节 6 秒内完成预设浓度的医用臭氧制备，无需预热，节省操作时间。

7、简洁务实的数字程序按键面板设计，减少误操作，提高治疗安全性。

第三章、氧化还原与肿瘤病理生理

1 氧化还原平衡与人体生理学

我国两千多年前的医书《内经》，就写了经络、脏腑、七情六淫、营卫气血等生理学理论。古希腊医书中也同样有他们的生理学概念的描述。16 世纪，Jean Fernel 开始用亚里士多德（Aristotle）提出的 *physiologia*（生理学）一词，来称呼研究人体结构与功能的这部分医学。事实上，直到 17 世纪，人体生理学不过是医学中的一章，而且是与解剖学描述结合在一起的。1628 年 William Harvey 出版了他发现血液循环的实验研究论文，标志着生理学开始成为一门独立的科学。关于生理学与医学的关系，19 世纪法国著名的生理学家 Claude Bernard 曾经十分中肯地指出：“医学是关于疾病的科学，而生理学是关于生命的科学。所以后者比前者更有普遍性。这就是为什么说生理学必然是医学的科学基础。一个医师要研究生病的人，要用生理学来阐明和发展关于疾病的科学。”人体生理学作为一门重要的医学基础理论课，不只是因为“不了解正常功能就不能理解疾病”，而更重要的是，医生在长期的临床实践中将遇到许多新问题，而认识和处理这些新问题以促使医学科学向前发展，常常要求助于生理学的理论和它的方法。

人体生理学是一门自然科学，关于人体功能¹⁵活动规律的任何理论和假设，都只能从实际观察中来，而且必须通过设计完善的实验来检验、修正和发展，这样，人们对人体生理功能的认识才能日益深入、日益精确。但人体生理学又有别于物理、化学等一般自然科学，它的实验方法又有自己的特点。正如恩格斯在百余年前指出的：“生理

学当然是有生命的物体的物理学，特别是它的化学，但同时它又不再专门是化学，因为一方面它的活动范围被限制了，另一方面它在这里又升到了更高的阶段。”17 世纪初生理学的实验研究，就主要是利用物理学与化学的基本方法与技术对生物体进行观察；此后生理学的方法又随着数、理、化等基本科学及其应用技术的发展而提高。

中国医学从五脏六腑、七情六淫、营卫气血等生理学角度，以虚实、寒热、表里、寒热、阴阳平衡来刻画生命活动运行规律，现代西医对人体生命活动氧化还原过程物质变化累积大量的数据，为构建人体网络生理学奠定基础。19 世纪，生理学开始进入全盛时期。首先应提到法国的著名生理学家贝尔纳，他在生理学的多方面进行了广泛的实验研究并作出贡献，特别重要的是他提出的内环境概念已成为生理学中的一个指导性理论。他指出血浆和其他细胞外液乃是动物机体的内环境，是全身细胞直接生活的环境，内环境理化因素如温度、酸碱度和渗透压等的恒定是保持生命活动的必要条件。坎农的稳态概念在 20 世纪 40 年代由于控制论的结合，乃广泛地认识到机体各个部分从细胞到器官系统的活动，都依靠自身调节机制的作用而保持相对稳定状态，这些调节机制都具有负反馈作用。从此以后，控制论、系统分析和电子计算机等一系列新观念新技术的引进，使得生理学在定量研究方面迈出了一大步，出现应用系统论方法、计算机数学建模等研究的数学生理学与系统生理学这一新边缘学科。氧化还原作为人体重要的物质系统，人体各种生命活动中各种生物化学反应过程，也是氧化还原过程。氧化还原反应是所有生物基本生命现象，细胞内的营养代谢的生化反应过程本身就是氧化还原过程，氧化与还原功能的健全对人体生理功能的发挥及疾病的形成占据着重要的位置。生理学只注重各种化学物质质量的平衡，对于人体各种器官或部位氧化电位的改变及数值关注不多。不同的正常个体，器官内氧化还原电位数值无从得知，应与基因网络蛋白质网络结合起来。

2 氧化还原与疾病的形成发展

人体内环境及细胞内环境中氧化还原状态的轻微改变，对生物体及细胞的生物学功能影响巨大。从理论上说，细胞内氧化还原状态的测定必须直接通过不同氧化还原电子对的还原电位的定量测定来确定氧化还原反应是否失衡。但在实际的临床基础研究中，技术上及实际操作上非常困难。只能间接测定细胞内或内环境反应性活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 浓度来反映氧化还原状态。活性氧的失衡可能对细胞造成氧化损伤，即我们通常所说的“氧化过应激(oxidative stress)”状态。目前大量研究显示，氧化应激与恶性肿瘤、衰老、心血管系统疾病、神经退行性疾病、糖脂代谢疾病，以及各种其它疾病的过程密切相关，氧化还原失衡既是各种疾病形成的原因，也是各种疾病发展的结果。值得提醒的是，在研究认识疾病以及寻找疾病解决方法的过程中，不能机械地把氧化还原反应失衡归结于 ROS 的增加，更不能把 ROS 等同于氧化应激损伤。现实中正是如此，把 ROS 氧化应激当成致病因素，导致临床治疗方法，基本上一面到的在使用抗氧化剂治疗各种疾病，临床上发现，有时促使疾病的发展，过多使用还原剂可促使肿瘤的生长，现代西医最大的问题莫过于此了。实际上，氧化刺激既是细胞内多种氧化还原状态敏感的蛋白的激活剂，氧化还原状态的稳态维持，不仅依靠还原酶蛋白和还原剂，同时也依靠氧化酶和氧化剂，它们之间相互作用，互生互克，依靠这些蛋白的功能，并对其下游的信号通路产生调控作用。这些蛋白分子是细胞内氧化还原状态的感受器 (redox sensor) ，更是氧化还原反应网络稳态平衡的调节器，被 ROS 激活，而且在很多

情况下这些氧化还原敏感的信号蛋白能够介导细胞的保护作用，提高细胞的应激耐受水平。因此，我们不能孤立看待某种物质的升高，深入挖掘氧化还原失衡造成各种病理损害的网络状态特征以及 ROS 产生背后还隐藏的更多层次更为复杂的调控因素，采用中医阴阳五行系统理论模型以及辩证的思维方法，分析氧化还原系统主要要素之间的相互关系及造成氧化还原失衡的主要网络特征，针对网络失衡，主要治疗靶点与整个网络的调理相结合，运用人工智能技术，首先重要治疗靶点与全面调理相结合，以实现协同多元治疗，确保生理功能可逆的可预警的氧化还原网络治疗。

自由由基与疾病

自由基对人体的危害不会像车祸、肿瘤、疼痛、高烧等给人以直观的感受，是因为自由基存在于我们的体内，它的危害是从对细胞和组织的损伤开始，这个过程就像往一杯清水中放无色的盐，只有盐放到一定量以后我们才能感觉到咸，如果超出一定的量就会苦。

自由基对细胞和组织指挥损伤是其致病的基础，由于人体是由各种各样不同功能的细胞组成，因而自由基对不同细胞的损伤可导致表面看起来毫无关联的疾病。如：自由基摧毁细胞膜，导致细胞膜发生变性，使得细胞不能从外部吸收营养，也排泄不出细胞内的代谢废物，并丧失了对细菌和病毒的抵御能力；自由基攻击正在复制中的基因，造成基因突变，诱发癌症发生，自由基激活人体免疫系统，使人体表现出过敏反应，如：红斑狼疮等的自身免疫疾病；自由基作用于人体内的酶系统，导致胶原蛋白酶和硬弹性蛋白酶的释放，这些酶作用于皮肤中的胶原蛋白和硬弹性蛋白并使这两种蛋白产生过度交联并降解，结果使皮肤失去弹性，出现皱纹及囊泡；类似的作用使体内毛细血管脆性增加，使血管容易破裂，这可导静脉曲张、水肿等与血管通透性升高有关疾病的发生；自由基侵蚀机体组织，可激发人体释放各种炎症因子，导致出各种非菌性炎症；自由基侵蚀脑细胞，使人得早老性痴呆的疾病；自由基氧化血液中的脂蛋白造成胆固醇向血管壁的沉积，引起心脏病和中风；自由基引起关节膜及关节滑液的降解，从而导致关节炎；自由基侵蚀眼睛晶状体组织引起白内障；自由基侵蚀胰脏细胞引起糖尿病。总之，自由基可破坏胶原蛋白及其他结缔组织，干扰重要的生理过程，引起细胞 DNA 突变。自由基与多种疾病有关，包括心脏病、动脉硬化、静脉炎、关节炎、过敏、早老性痴呆、冠心病及癌症。

自由基与癌症

DNA 和蛋白质的结合物在自由基作用下可以造成多种形式的损伤，诱发肿瘤生成。长期以来，人们一直致力于对癌变原因不同角度的探索。自从揭示了具有高度活泼性的自由基能引起迅速扩展的连锁反应后，人们把这些性质的快速生长与自由基联系起来，研究癌变诸过程中自由基的参与问题。目前的看法是，不少致癌物必须在体内经过代谢活化，形成自由基并攻击 DNA 才能致癌，而许多抗癌剂也是通过自由基形成去杀死癌细胞。

一个正常细胞发生癌变必须经历诱发和促进¹⁷两个阶段，这就是两步致癌学说。自然界中的促诱剂种类繁多，巴豆脂、巴豆油，香烟烟雾凝聚物、未燃烧烟草提取物、十二烷基磺酸钠及吐温 60 之类表面活性剂、脂肪酸甲酯、酚类和直链烷烃类等等。诱发阶段与自由基关系密切。自由基作用于脂质产生的过氧化产物既能致癌又能致突变，

致癌和致突变在分子水平上的机理是相同的。促癌阶段也与自由基有关，促癌能力与其产生自由基的能力相平行。在化疗过程中，由于药物的毒性导致细胞内产生大量的自由基，这往往会引起骨髓损伤、白细胞减少、致使化疗减慢、药量减少或被迫停止化疗。若使用自由基清除剂，则可防止骨髓进一步受氧自由基的破坏，加速骨髓和白细胞量的恢复，有利于化疗的继续。可见为了预防癌症和治疗癌症都必须清除自由基。

自由基与心脑血管疾病

氧自由基引起脂质过氧化，导致动脉粥样硬化，这是导致心血管疾病的主要原因。动脉粥样硬化也就是我们通称的动脉硬化，当人体内的胆固醇碰上自由基，就是动脉硬化的开始。胆固醇可以分成好的胆固醇和坏的胆固醇，其中坏的胆固醇称为低密度脂蛋白(low-density lipoproteins)，简称 LDL。LDL 很容易被自由基氧化，被氧化的 LDL 经过一连串的变化，就会形成泡沫细胞，这些泡沫细胞长得正像我们吃的粥一样，会附着在我们的血管壁上就像水管里的污垢；经过日积月累，这层粥状的污垢越积越多，体积也越来越大；当这些粥状物累积到一个程度，就会像山崩一样，破裂成碎片与血管脱离，跌进血液里，当血液碰到这些碎片，会凝聚、堆积，阻碍血液的流动，形成血栓。血栓会将血管阻塞，如果发生在供应心脏血管的冠状动脉，就是冠心病；如果发生在脑部，就会造成中风。换句话说，真正形成动脉粥样硬化的是“被自由基氧化的低密度脂蛋白（LDL）”。细胞膜被氧自由基氧化引起血小板凝集，这是脑血栓、心肌梗死形成的第一步。

自由基与糖尿病

胰脏中的 β 细胞会分泌胰岛素，帮助血液中的葡萄糖进入细胞中，转换成组织运作所需要的能量，或将多余的糖分储藏在肝、肌肉或脂肪细胞中。一旦 β 细胞被自由基氧化，并受自由基攻击积累到一定量时， β 细胞即失去分泌胰岛素的能力形成糖尿病。同时，自由基能促进四氧嘧啶诱发胰岛素依赖型糖尿病。

自由基与缺血后重灌注损伤

缺血所引起的组织损伤是致死性疾病的主要原因，诸如冠状动脉硬化与中风。但有许多证据说明仅仅缺血还不足以导致组织损伤，而是在缺血一段时间后又突然恢复供血(即重灌注)时才出现损伤。缺血组织重灌注时造成的微血管和实质器官的损伤主要是由活性氧自由基引起的，这已在多种器官中得到的证明。在创伤性休克、外科手术、器官移植、烧伤、冻伤和血栓等血液循环障碍时，都会出现缺血后重灌注损伤。在缺血组织中具有清除自由基的抗氧化酶类合成能力发生障碍，从而加剧了自由基对缺血后重灌注组织的损伤。

自由基与肺气肿

肺气肿的特点是细支气管和肺泡管被破坏、肺泡间隔面积缩小以及血液与肺之间气体交换量减少等，这些病变起因于肺巨噬细胞受到自由基侵袭，释放了蛋白水解酶类(如弹性蛋白酶)而导致对肺组织的损伤破坏。吸烟很容易引起肺气肿，原因在于香烟烟雾诱导肺部巨噬细胞的集聚与激活，吸烟者肺支气管肺泡洗出液中的嗜中性白细胞内水解蛋白酶活性高于不吸烟者，洗出液中白细胞产生的氧含量也远高于不吸烟者，由此可见，香烟及其他污染物可诱发肺气肿。

自由基与炎症

当有病毒或细菌入侵身体时,白细胞会制造大量的自由基来消灭外来的病菌,但是过量的自由基除了吞噬病毒和细菌外,也进攻白细胞本身造成其大量死亡,结果引起溶酶体酶的大量释放而进一步杀伤或杀死组织细胞,造成骨、软骨的破坏而导致炎症和关节炎。伤害附近的组织细胞,使发炎症状恶化。由此可见,发炎过程与自由基有密切关系。有科学家认为自由基诱发关节炎的原因在于导致了透明质酸的降解,因为透明质酸是高粘度关节润滑液的主要成分。

3 癌症形成的机理

现代医学已经确认了癌症是属于基因异常引起的疾病。癌基因的前身是存在于正常细胞中的基因「原癌基因」。这些基因哪怕有些微的突变,或是突变积累的情况下,就使它拥有了致癌性,细胞就会无休止的增殖,破坏力达到减弱体力、使身体器官丧失功能的程度。

基因突变的原因主要为遗传性因素、病毒感染和环境因素(包括食物、烟草中所含致癌物质、紫外线、放射线、活性氧等)。致癌物质对基因起到化学作用,长时间沐浴在紫外线和放射线中,电子就会游离,从而产生活性氧,活性氧使基因发生突变。现在,环境污染导致的紫外线、电磁波、静电、正离子(体内为氢离子)的不断增多,使活性氧的比重越来越大,因此也成为癌症发生的一大主要原因。

活性氧是一种反应性极高的化合物,持有不稳定的不成对电子,不断的从别处夺取电子,生成氧化物质。这些活性氧都是正常细胞的代谢过程中产生的物质,在体内被用于杀菌。但是活性氧在杀菌的另一面,因为氧化力(夺取电子 e^- 的力量)较强,还会影响到正常的 DNA,容易造成 DNA 的构造异常或是损伤。另外,活性氧因为夺取电子 e^- 的作用,致使占身体 60% 的水分受到影响,大量生成氢离子 (H^+)。氢离子越多酸性就越强,紊乱血液以及细胞外液的 pH 平衡,使身体酸性化。身体呈酸性后,维持健康的一切细胞活动都会停滞。活性氧不仅通过氧化反应,损伤 DNA 分子,产生 8-OH-G 等,诱发、产生、积累基因突变,引发 DNA、染色体的异常及不稳定,导致癌变;同时也通过调节 AP-1、NF-kappB 等转录因子,引发促进细胞增殖相关基因的表达,维持和促进恶性肿瘤的发展。最新的研究显示在上皮性恶性肿瘤中,较高水平的氧化状态促进和维持着肿瘤细胞的生长。另外,活性氧也与免疫系统的抑制有关,间接促进了恶性肿瘤的发生、发展。所以活性氧参与了肿瘤的全过程。

有证据表明:癌症主要是一种 REDOX 疾病(氧化还原疾病)。与健康细胞不同,癌细胞主要从糖酵解中获得能量,即使它们存在氧气 - 换句话说,癌细胞渴望葡萄糖。此外,癌细胞线粒体是电子超极化的,这意味着线粒体中的 REDOX (氧化还原) 反应不能像正常情况那样运行,使得 REDOX (氧化还原) 平衡潜力(电位)非常“关闭”。

这似乎就很清楚了,关于癌症预防和治疗方面,聚焦于 REDOX (氧化还原) 潜力(电位)是有益的。更多确切的研究进展表明,睡眠、吃植物性食物、每日运动、补充水分、补充 REDOX 信号分子液,对健康有益。细胞中产生的 RSM 有许多重要的使命。他们作为细胞内外的信使。它们指导诸如细胞分裂,细胞死亡循环和细胞膜受体

看门者之类的细胞活动。我们所有的健康问题都是由于细胞无法维持健康的氧化还原电位。直接的结果可能是细胞死亡、压倒性的感染。在我们工业化的世界里，我们面临的挑战导致细胞健康的长期不平衡，导致身体无法克服的慢性氧化应激。年龄增长、不良饮食、精神压力、水分不足和运动不足，导致了这种不平衡状态，从而推动了身体的衰老、以及疾病的发展。

今天在健康科学方面有一个很有希望的进展。我们第一次发现用稳定的 REDOX 信号分子补充我们的身体组织，为细胞提供了核心关键的分子资源。然后细胞使用 REDOX 资源。在这些电子和分子输入后，影响从微小的线粒体延伸到整个人身全体。

4 肿瘤细胞氧化磷酸化机制

三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）是细胞中的能量通货，用于储存和传递化学能。ATP 是一种高能磷酸化合物，它与二磷酸腺苷（adenosine diphosphate, ADP）的相互转化实现了储能和放能。细胞中产生 ATP 主要通过胞液中进行的糖酵解（glycolysis, Gly）和线粒体中进行的氧化磷酸化（oxidative phosphorylation, OxPhos）两种途径产生。在正常组织中,90%ATP 来源于氧化磷酸化，而仅有 10%来源于糖酵解。并且在有氧条件下，糖酵解受到抑制，称为 Pasteur 效应。1920 年，Nobel 奖获得者 Warburg 发现肝癌细胞糖酵解活性明显强于正常肝细胞，并且进一步研究表明，在有氧条件下，糖酵解活性也很强。肿瘤细胞在氧气充足条件下，依然呈现葡萄糖高摄取率，增强的糖酵解代谢及代谢产物乳酸增加的这一现象则是普遍存在,并被称之为 Warburg Effect。Warburg 认为这种糖酵解活性增强是由于肿瘤细胞线粒体呼吸链出现不可逆性损伤造成的。但是现在对于这一观点有很多不同看法。

虽然肿瘤细胞中糖酵解占据优势,但是 Koppenol 表明肿瘤细胞中氧化磷酸化产生的 ATP 与正常细胞大致相同，但是肿瘤细胞葡萄糖摄取量却是正常细胞的 10 倍。而且，每 13 个葡萄糖分子中一个被氧化磷酸化而 12 个进行糖酵解。所以通过氧化磷酸化产生 36 分子 ATP 同时经糖酵解产生 24 分子 ATP。所以可以看出肿瘤细胞糖酵解活跃。尽管糖酵解的效率低，但是肿瘤细胞可以从糖酵解中受益：①由于肿瘤细胞生长迅速，所以对能量需求量大，而糖酵解多产生的 ATP 也有利于肿瘤生长。②糖酵解的中间产物 6-磷酸葡萄糖，丙酮酸可以合成脂肪酸、核酸，调节细胞代谢和生物合成，有助于肿瘤细胞的迅速生长。③糖酵解酶己糖激酶（hexokinase，HK）拮抗细胞凋亡。④糖酵解产物使肿瘤周围微环境酸化，这种酸化的微环境不利于正常细胞生长，但有利于肿瘤细胞的浸润和转移。

肿瘤细胞中糖酵解活跃的机制比较复杂，是多种因素综合作用调节引起的。主要包括以下几个方面：有利于糖酵解的跨膜结构，酶代谢异常，肿瘤微环境，癌基因及信号转导通路异常等。

肿瘤细胞摄取葡萄糖能力是正常细胞的 10 倍左右，所以肿瘤细胞膜表面应存在大量葡萄糖转运体（GLUT），并且肿瘤细胞糖酵解活跃，生成大量乳酸，所以细胞膜表面应存在大量的单羧酸转运泵以及氢离子相关转运体，否则会造成细胞内乳酸堆积，导致酸中毒，致使细胞死亡。葡萄糖以被动转运的方式进入胞内，由于葡萄糖为水溶性有机物，所以需葡萄糖转运体（GLUT）协同进入胞内。GLUT 至少有 14 种，其中 GLUT1, GLUT3, GLUT4 与葡萄糖亲和力较高，具有转运葡萄糖的活性。且在大量恶性肿瘤 GLUT3, GLUT4 过量表达，GLUT1 在正常组织

中表达，在恶性肿瘤组织中表达增高。

糖酵解最终产物是乳酸，研究表明糖酵解的乳酸通过单羧酸转运泵（MCT）转运至肿瘤微环境中。因此肿瘤微环境 PH 较低，从而不利于正常组织生长，有利于肿瘤扩散。先发现 MCT 至少有 14 种，其中 MCT1—MCT4 有转运乳酸的能力，而 MCT2 和 MCT4 与乳酸亲和力最高，并且在恶性肿瘤中过量表达。MCT1 在正常组织表达，并且在肿瘤细胞中表达升高。肿瘤细胞表面氢离子转运体如 Na⁺-H⁺交换体，空泡型质子泵也明显上调，使肿瘤细胞内 PH 维持稳定，使肿瘤不受高糖酵解活性产生的大量乳酸的威胁。

酶是生物体内生化进程中不可缺少的催化剂，生物体中的能量代谢也大多由酶来调节。在肿瘤细胞中，氧化磷酸化的酶合成受到抑制，比如细胞色素 C（COX），琥珀酸脱氢酶（SDH），延胡索酸水和酶（FDH）等等，而糖酵解酶合成增多，例如己糖激酶（HK），磷酸果糖激酶(PFK)、乳酸脱氢酶(LDH)和磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)等。

己糖激酶（HK）催化葡萄糖转化为 6-磷酸葡萄糖（glucose-6-phosphate, G-6-P），是糖酵解的第一步，也是糖酵解的限速步骤。人体中 HK 共有 4 个亚型，分别为 HK1-HK4，分布在不同的组织，并且 HK1~HK3 对葡萄糖亲和力较高，HK4 对葡萄糖亲和力较低。恶性肿瘤中，HK2 表达明显上调。HK2 表达水平的上调和 DNA 甲基化有着密切联系。正常肝细胞中，DNA 甲基化程度高，HK2 基因几乎不表达，而肝癌细胞中 HK2 基因甲基化程度低，HK2 基因表达较高。

HK 不仅在调节糖酵解过程中起关键作用，HK 还可以促进细胞增殖抑制细胞凋亡。HK 可与线粒体外膜的孔蛋白 VDAC 相结合，并且相互作用，促进细胞增殖抑制细胞凋亡。HK 促进细胞增殖抑制细胞凋亡的具体机制并不清楚，抑制细胞色素 C 释放可能是原因之一。总之 HK 在肿瘤细胞中不仅可以促进糖酵解的活性，还可以通过与线粒体结合，发挥促进肿瘤细胞增殖和抑制肿瘤细胞凋亡的功能。

肿瘤细胞生长迅速，当肿瘤细胞生长到一定程度时，原有的毛细血管已经不能提供足量的氧气和营养物质维持肿瘤的生长，所以就会有新的毛细血管生成，增加血流量和营养物质的供应。促进血管新生的细胞因子主要为血管内皮生长因子（VEGF）。而低氧诱导因子（HIF）促进 VEGF 的表达，缺氧条件下，二者表达均显著增高。

在缺氧条件下，肿瘤细胞内发生最明显的变化就是 HIF 表达升高。HIF 是由异源二聚体组成，包括一个不稳定的 α 亚基和稳定的 β 亚基。可以与靶基因启动区的缺氧应答元件(hypoxia response element, HRE)识别，启动靶基因表达。根据 α 亚基不同，HIF 分为 3 个亚型，HIF-1-3，分别存在于不同组织。HIF-1 广泛表达于各种细胞中,而 HIF-2 仅表达于内皮细胞,肾,心脏,肺及小肠组织中,HIF-3 的作用至今不明。

在氧气充足的条件下，HIF 通常被泛素化途径降解，因此含量很少。主要机制为，HIF 被 PHD 家族成员羟化，形成与肿瘤抑制蛋白 VHL(von Hippel-Lindau)结合的位点，HIF 与 VHL 蛋白结合形成复合体，然后被引导至蛋白酶体降解。氧气缺乏时，PHD 活性受到抑制，不能使 HIF 羟化，VHL 不能识别，所以可以稳定存在。

HIF-1 α 与 HIF-1 β 结合,进入细胞核,与靶基因启动子区的缺氧应答元件(HRE)识别并结合,启动靶基因的转录。

HIF-1 α 转录活化的基因有 100~200 个, 包括 GLUT1、GLUT3、糖酵解酶类、单羧基转运体 4(MCT4)等。HIF-1 α 通过上调 GLUT1, GLUT3 增强肿瘤细胞对葡萄糖的摄取, 为活跃的糖酵解提供充足原料; 通过上调糖酵解通路中的多个酶的转录, 增强糖酵解代谢; 通过上调 MCT4 表达, 促进细胞内乳酸的排除, 维持胞内 PH 稳定; 通过上调血管内皮生长因子(VEGF)和促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)等的表达, 促进新生血管的生成; 通过增强丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase isozyme1, PDK1)的表达, 减少线粒体氧化磷酸化的底物生成从而影响线粒体的功能。

人类线粒体 DNA 编码 13 种参与线粒体呼吸链的蛋白分子。线粒体 DNA 由于与细胞内活性氧产生位点在物理位置上非常接近, 缺乏组蛋白并且修复能力弱, 所以容易受损而发生突变。肿瘤细胞线粒体 DNA 变异现象较为普遍。线粒体 DNA 突变可引起线粒体氧化磷酸化呼吸功能下降, 糖酵解代谢增高。

第四章、氧化还原网络失衡与疾病诊断

1 疾病表型与病理生理机制

人类所患的各种疾病基本病理机制均与氧化还原失衡有关, 也可以说就是氧化还原失衡本身。各种疾病的基本病理表现不外乎缺血, 以及免疫紊乱所造成, 中医所讲的“气血”不足, 本质上“气血”与“元气论”中的元气, 以及复杂系统理论所谓的物质能量信息, 三种说法是一致的。这里所讲的“血”代表的是营养能量物质, “气”代表功能性质, 即生命力的“总和”, 相当于西医人体免疫系统的平衡。氧化还原系统的失衡既是疾病形成主要动力, 也是疾病形成的结果。人体缺血性疾病如高血压、糖尿病、肿瘤、衰老、自身免疫病、感染等疾病的病理损害的原因形成均为缺血及以及相关免疫反应所造成的伤害, 缺血进一步加重免疫紊乱, 免疫紊乱最终导致“血”的不足。

现代西医通过测定 ROS 的变化或体内一种或几种氧化还原酶的变化, 据此确定人体氧化还原的状态, 至少是不全面的。正因如此, 现代医学非常注重 ROS 的测定, 把 ROS 的升高作为病理损害的重要因素, 显然不对, 应全面了解氧化还原系统物质变化, 并运用复杂系统网络科学方法, 建立氧化还原网络模型, 探索病理状态下各层次网络稳态状况, 尤其是最基层的“基元网络”(详见《华式智能无创网络医学总论》第四章)状态变化, 才能全面了解氧化还原失衡的网络偏移或特征。

生物标志物

氧化应激的定量评价方法大致分为三类:1)测定由活性氧修饰的化合物;2)氧化应激图片测定活性氧消除系统酶和抗氧化物质的量;3)测定含有转录因子的氧化应激指示物。进一步尚有:1)生物体内氧化应激的程度足以产生应答;2)活体内难以蓄积;3)在活体内不是被代谢, 而是稳定存在, 等等。理解这些要点对于临床普及推广都很有用。

但在临床上, 氧化应激的定量仍旧存在问题。因氧化应激与各种各样疾病均密切相关, 故缺乏特异性, 其量化指标难以用于特别指定的疾病。所以目前认为, 当用于“全身评价”, 或者在已经明确疾病原因为氧化应激后的“严重程度及预后”的评价。具有代表性的生物标志物²¹:8-羟化脱氧鸟苷(8-OHdG)。

8-OHdG 是敏感的 DNA 损害标志物, 因一个氢氧基接在鸟嘌呤的第 8 个碳上而形成。不过, 其氧化“系由氧化应激所产生的羟自由基诱导”这一点, 则为 1984 年葛西首次报道。8-OHdG 由高效液相色谱分离后, 容易为电化学

方法检测出，故许多研究室都能进行测定。另外，已于上世纪 90 年代研制出 8-OHdG 的特异性单克隆抗体，此后相关论文显著增加;不但用于理解各种疾病，尚以作为预防医学健康指标的价值更加受到重视。进一步，近年已使用诸多抗氧化物质进行临床干预实验，期待着通过减少 8-OHdG，来达到抗衰老和预防疾病目的。

目前报道，可导致 8-OHdG 上升的疾病就有:慢性病毒性肝炎，系统性红斑狼疮，大肠癌以及幽门螺杆菌感染引起的胃炎等。进一步尚了解到，生活方式亦可使 8-OHdG 增加，比如吸烟饮酒、剧烈运动、进食过饱和紫外线/放射线的暴露等:人们正在探寻，应该采用怎样的生活方式来控制 8-OHdG 的水平，形成生活指南，维系个体的健康。

硫氧还原蛋白(TRX)

TRX 为细胞内重要的氧化还原调节分子之一;遇有病毒感染、紫外线和环境污染等各种刺激时，将诱导其细胞内表达。即使 TRX 单独存在也可表现出对单态氧和羟自由基的消除作用，除可作为抗氧化剂使用之外，还用做还原蛋白的二硫键。进一步，就突触传递，TRX 能够抑制 ASK1 和 p38MAPK 的活化。再者，认识到 TRX 也同样向细胞外释放，显示其细胞因子/趋化因子样作用。有报告指出，在与人类疾病的相互关系方面，HIV感染者和丙型肝炎患者的血清中，可出现 TRX 浓度的上升。此外尚注意到，对包括风湿性关节炎在内的自身免疫性疾病、缺血再灌注损伤以及慢性心功能不全之类可导致氧化应激的疾病，亦均可应用 TRX 做有效评价。TRX 已有检测试剂盒。

诊断数学模型

前面已讲述，生命为天人合一复杂系统，人类自身的思维能力及计算能力肯定无法正确认识。现代西方科技包括西医，通过实验分析，不断还原各层次物质结构，然后分析造出形成疾病的病因，这就是“祛除病因”作为现代医学主要逻辑的根本原因。事实上，疾病的形成的原因，是整体物质相互作用的结果，不可能是某一种物质或要素形成的，任何物质或要素孤立起来看，是不可知其作用性质，更不可知在疾病形成过程中作用。孤立的把一种所谓的“病因”解决后，也许所谓的“病因”在整个网络中所起的作用很重要，因此会对整个网络造成致命的伤害，引起人体生命活动功能的损害，甚至致死，现代西医治疗不可避免各种毒副作用原因在于对重要靶点地过度打击造成地。疾病地形成是系统子网络稳态出现偏移，任何去认识疾病子网络的偏移，首先需要去认识网络。对于生命复杂巨系统，人类的思维能力显然无法完成，所以人类采用分析总结再分析的方法，实践检验后再不断完善。所谓的分析，实际上在从不同的角度进行分类，通过一个事物无法掌握其活动规律，必须找出相类似的个体，通过对其深入探索，才可能概括其不同时期的特点，从而了解具有类似的特征事物的运行规律，指导将来事物的判断。上述思维过程，早在两三千年前，中医采用“取象比类”，通过比较人体外在的表象，对疾病进行分型，同时根据阴阳五行系统模型，进行功能属性分类，对各种动植物药及食物，根据外在属性（四性五味），也进行功能属性的划分，再次根据“取象比类”，进行各层次系统映射，从而对不同证型的病人进行调整治疗。从中医的思维方法来看。其核心，找出人体系统功能要素中的缺陷，然后进行调理，其理念是正确的，但上述方法都是根据外在的表象，主观模糊判断，

缺乏量化精确性。

现代科技，尤其数字化技术、大数据算法等人工智能技术的发展，为医学的智能化奠定了必要的基础，仍然采用上述“取象比类”的思维方法，但“取象”不只是依靠人类自身的感官，还有各种数字化的检测仪器，尤其是反映人体状态的整体数据，如数字化的中医四诊、量子检测数据等，便于数据挖掘，然后建立数学模型，进行每一种模型的分类。几千年来，中西方对复杂生命体系统，从不同的角度进行分析总结和归纳，找到研究生命系统的各种途径和方法，不存在好与不好的差别。对于天人合一复杂巨系统，人类不可能完全掌握其整体，人工智能也永远不可能完整掌握其整体。秉承“取象比类”的方法，通过对西医诊断相同的疾病，根据现有已发现的各种角度及分型方法，对其不断地分出相类似的亚型，通过不断递级亚型的区分，实现亚型聚类的高度统一，更加逼近其自身个性化的特质，通过数学模型仿真，实现其运行规律仿真的预测。目前人为的分型方法包括辨病、辨证、辨心理特质、辨营养代谢、辨经络、辨中医体质等证型细分角度，上述方法均是根据外在表现及自身感受所进行的初步分类，现代生物学技术，可把上述外在表象类似的各种亚型，映射到微生态网络、免疫网络功能、基因、蛋白质等分子网络系统，实现各种细分亚型的网络数学模型化。

令人遗憾，至今仍没有把氧化还原作为认识人体病理生理机制重要手段。前面已叙述过氧化还原在生命的重要性。仅仅应用于实验研究中，对某些氧化酶或剂或还原酶或剂的定量测定，往往以偏概全概括各种病理机制，根本没有病理生理网络化整体分析的意识，导致临床上把 ROS 当作是致病导致衰老的“病因”对待，显然不对。对于采用某一种氧化酶或抗氧化酶的定量测定的方法来判断氧化还原的失衡，同样不科学。虽然，我们无法对具体氧化还原过程中氧化电位进行检测，但对于人体内环境氧化电位的总体检测应该很容易。笔者在检索人体氧化电位测定相关文献时，发现的少数几篇相关文献应用于肠道电位的检测，与肠道菌群的关系以及一篇烧伤伤口氧化电位测定与感染的文章，已显示氧化电位检测的重要性。在此笔者强烈建议应把人体血液、尿液、肠道、口腔等不同部位氧化电位进行监测作为未来医学重要临床表型参数，其重要性不亚于病理诊断的价值。很有必要把氧化电位检测相关内容着重介绍。希望能引起大家的重视。

2 氧化还原电位的测定

氧化还原电位对一个水体来说，往往存在多种氧化还原电对，构成复杂的氧化还原体系，而其氧化还原电位是多种氧化物质与还原物质发生氧化还原反应的综合结果。不论反应形式如何，所谓氧化即失去电子，所谓还原即得到电子，一定伴有电子的授受过程。当将铂金电极插入可逆的氧化还原系统中，就会将电子给与电极，并成为与该系的还原能力大小相应电位的半电池。将它与标准氢电极组合所测得的电位即为该系的氧化还原电位。氧化还原是一类广泛存在的重要反应，所谓氧化还原反应是指电子从一种物质转移到另一种物质上的化学反应。在氧化还原反应中，得到电子的物质是氧化剂，失去电子的物质是还原剂；还原剂失去电子被氧化，氧化剂得到电子被还原。氧化反应往往是可逆的，在还原剂供出电子后变成氧化剂，作为氧化剂又可以接受电子变成还原剂。还原剂失去电子的倾向(或氧化剂得到电子的倾向)的大小，则称为氧化还原电位。在标准条件下，每一个氧化还原电对都有一个标

准的氧化还原电位 (Fig.4.1)。



Fig.4.1 氧化电位检测

1889 年, 德国化学家能斯特(H.W.Nernst)提出了双电层理论来说明电势差及原电池产生电流的机理。根据双电层理论, 当把一金属电极 M 放入它的盐溶液就构成一个半电池, 在金属与其盐溶液的接触面上会发生两个不同的过程: 一个金属表面的阳离子受极性水分子的吸引进入溶液的过程(金属越活泼, 溶液越稀, 这种倾向越大); 另一个是溶液中的水合金属离子在金属表面受到自由电子的吸引而沉积在金属表面的过程(金属越不活泼, 溶液浓度越大, 这种倾向越大)。当这两种方向相反的过程进行的速率相等时, 即达到动态平衡: $M = M^{n+} + ne^-$, 前一个过程的结果是在金属与其盐溶液的接触界面建立起由带负电荷的电子和带正电荷的金属离子所构成的双电层。后一个过程在平衡时金属表面聚集了金属离子而带正电荷, 溶液带负电荷, 从而构成了相应的双电层, 这种双电层之间就存在一定的电势差。

事实上, 电极电势的绝对值无法测定, 只能选定某一电对的电极电势作为参比标准, 将其他电对的电极电势与它比较而求出各电对平衡电势的相对值。根据国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)的建议, 通常选标准氢电极为参比标准, 所测得的电势称氢标电势, 并且规定氢标准电极电势为零。标准氢电极是由一个镀有铂金的铜电极, 在 25°C 一个大气压时, 浸于氢离子活度为 1kg/mol 的溶液中, 其 $\text{pH}=0$ (标准状态) 而组成的。

由两个电极即两个半电池组成的原电池, 其电极电势(E)之差即电动势可以测量。其间关系为: $\epsilon = E_{\text{正极}} - E_{\text{负极}}$, 根据物质的氧化还原能力, 可以看出电极电势代数值越小, 电对所对应的还原型物质还原能力越强, 氧化型物质氧化能力越弱; 电极电位代数值越大, 电对所对应的还原型物质还原能力越弱, 氧化型物质氧化能力越强。因此, 电极电势可以表示氧化还原对所对应的氧化型物质或还原型物质得失电子能力(即氧化还原能力)的相对大小。

经过测量氢锌电池和铜锌电池的电动势, 得到锌的标准电极电势为 -0.763V , 铜的标准电极电势为 $+0.34\text{V}$ 。因此, 锌的还原能力强, 而铜离子的氧化能力强。还原剂失掉电子的倾向(氧化剂得到电子的倾向)称为氧化还原电势。在实际工作中, 由于氢电极使用不便, 因此常用易于制备、使用方便而且电极电势稳定的甘汞电极等作为电极电势的对比参考, 称为参比电极。

氧化还原电位与自由能的关系

生物氧化过程中发生的生化反应的能量变化与一般化学反应一样可用热力学上的自由能变化来描述。自由能（free energy）是指一个体系的总能量中，在恒温恒压条件下能够做功的那一部分能量，又称为 Gibbs 自由能，用符号 G 表示。物质中的自由能（ G ）含量是不易测定的，但化学反应的自由能变化（ ΔG ）是可以测定的。 ΔG 很有用，它表示从某反应可以得到多少有用功，也是衡量化学反应的自发性的标准。例如，物质 A 转变为物质 B 的反应： $\Delta G = G_B - G_A$ ，当 ΔG 为负值时，是放能反应，可以产生有用功，反应可自发进行；若 ΔG 为正值时，是吸能反应，为非自发反应，必须供给能量反应才可进行，其逆反应是自发的。

氧化还原电位的作用

氧化还原电位首先可以比较氧化剂或还原剂的相对强弱，电极电势的大小反映物质在水溶液中氧化还原能力的强弱。电极电势高，对应电对中的氧化型物质是强氧化剂；还原型物质是弱还原剂；电极电势低，对应电对中的还原型物质是强还原剂，氧化型物质是弱氧化剂。氧化还原电位其次可以计算原电池的标准电动势 E^0 和电动势 E ，在组成原电池的两个半电池中，电极电势代数值较大的半电池是原电池的正极，电极电势代数值较小的半电池是原电池的负极。原电池的电动势等于正极的电极电势减去负极的电极电势。氧化还原电位还可以判断氧化还原反应进行的程度，化学反应进行的程度可以根据标准平衡常数来衡量，氧化还原反应的标准平衡常数可根据有关电对的标准电极电势求得，因此，用电极电势可以判断氧化还原反应进行的程度。氧化还原电位能测定溶液的 pH 及物质的某些常数弱酸的 pH、解离常数 K 、难溶化合物的溶度积 K_{sp} 、配合物的稳定常数 K_f 等都可以用测定电池电极电势的方法求得。最后氧化还原电位在生物领域内有一定的应用，我们知道机体环境中的氧化还原电势和它的含氧量有着密切的相关性。环境中的氧浓度减少，由于还原作用而造成氧化还原电势降低，因此氧浓度与氧化还原电势之间有密切关系，但两者对厌氧菌的生长繁殖还没有完全弄清楚。正常人组织中的氧化还原电势约为 +150mV，而人体大肠中的氧化还原电势约为 -250mV，因此含有大量的厌氧菌。普通培养基在有氧的环境下，氧化还原电势在 +300mV 左右，而厌氧菌需在 -200mV 左右才能生长，故厌氧菌培养必须与氧隔绝，或降低培养基的氧化还原电势。Hanke 等(1943)提出环境中的氧化还原电位是厌氧菌生长的决定性因素，他们认为某些厌氧菌培养在氧化还原电势低的培养基上，即使放在有氧的气体中也能生长。但也有人认为对厌氧菌生长起决定性作用的是氧张力，而不是氧化还原电位，如类杆菌、突破芽孢梭菌、扩大消化链球菌等多种厌氧菌，均能在无氧环境下生长，并不受环境中氧化还原电位的影响。

氧化还原电位测定简单，对人体氧化还原状态的失衡判断十分重要，也很有必要。我们每天与外界进行各种物质交换，其氧化电位的决定人体氧化电位的改变。根据氧化电位守恒原理，人体氧化电位出现偏移，可采用食物及水药品进行调节。在养殖业对食料及水等进行氧化电位检测，何况人体？

4 人体氧化电位监测与疾病转归

氧化还原电位是水质中一个重要指标，它虽然不能独立反应水质的好坏，但是能够综合其他水质指标来反应水

族系统中的生态环境。

什么是氧化还原电位呢？在水中，每一种物质都有其独自の氧化还原特性。简单的，我们可以理解为：在微观上，每一种不同的物质都有一定的氧化-还原能力，这些氧化还原性不同的物质能够相互影响，最终构成了一定的宏观氧化还原性。所谓的氧化还原电位就是用来反应水溶液中所有物质反映出来的宏观氧化-还原性。氧化还原电位越高，氧化性越强，电位越低，氧化性越弱。电位为正表示溶液显示出一定的氧化性，为负则说明溶液显示出还原性。

过滤系统，除去反硝化，实际都是一种氧化性的生化过滤装置。对于有机物来说，微生物通过氧化作用断开较长的碳链（或者打开各种碳环），再经过复杂的生化过程最终将各种不同形式的有机碳氧化为二氧化碳；同时，这些氧化作用还将氮、磷、硫等物质从相应的碳键上断开，形成相应的无机物。对于无机物来说，微生物通过氧化作用将低价态的无机物质氧化为高价态物质。这就是氧化性生化过滤的实质（这里我们只关心那些被微生物氧化分解的物质，而不关心那些被微生物吸收、同化的物质）。可以看到，在生化过滤的同时，水中物质不断被氧化。生化氧化的过程伴随着氧化产物的不断生成，于是在宏观上来看，氧化还原电位是不断被提高的。因此，从这个角度上看，氧化还原点位越高，显示出水中的污染物质被过滤得越彻底。

回到我们始终关注的一个焦点——无机氮上，从无机氮的产生和转化过程就能很容易看出氧化还原点位所表征的意义。无机氮的来源是有机氮，比如蛋白质（氨基酸缩聚物）、杂环化物（碳、氮共同构成的环）、重氮、偶氮化物（含有氮-氮三键和氮-氮双键的物质）等。由于这些有机氮都是还原性的（这些物质的化学键不饱和或者不够饱和，键能不够大，能够与氧形成更饱和、更稳定的化学键，因此认为他们具有还原性），容易被氧化，因此显示出较低的氧化还原电位。经过氨化细菌的氧化作用，有机氮被转化为无机氮。由于，氨、亚硝酸和硝酸的氧化性是逐渐增强的，随着硝酸的产生，氧化还原电位将被显著提高。我们都知道，硝酸是一种氧化性很强的酸，如果水溶液中大量存在硝酸，那么有机碳是很难存在的，这就是说，较高的氧化还原电位表征出水溶液中有机物被分解得较为完全。

但是，氧化还原电位是多种物质共同影响的。硝酸根离子在不同的酸碱度下显示出来的氧化性是完全不同的，酸性越强，氧化还原电位越高，反之则越低。换句话说，同样的水质，通过改变氢离子浓度就能够改变其氧化还原电位。这说明我们不能仅用氧化还原电位来简单的说硝酸根离子浓度或者说水质的好坏。或者说氧化还原电位的高低并不是水质好坏的比较标准，氧化还原电位并不能单独用于表征水质好坏，只是一个参考标准。

那么我们如何来看氧化还原电位的实际意义呢？总结下来，可以有下面几种情况：间接反映水中硝酸等物质的浓度积累程度。在鱼缸中，水质是相对稳定的，随着生化过滤的不断进行，氧化态的不断提高，溶液的氧化还原电位是不断提高的。这个点位的提高与水中高价态的无机离子浓度的积累是正相关的。换句话说，在稳定的水质中，²¹在外界不提供其他无机离子的状况下，我们能够由氧化还原电位简单的估计出硝酸等物质在水中积累的程度。

监测过滤中微生物的氧化效率。上面提到，我们的过滤一般都是处在氧化过滤状态，不断提高水溶液的氧化

还原电位。实际上，微生物就是利用自己获得的能量，维持自身及周围环境在较高的氧化还原电位上。因此，过滤中的水能够维持在一个较高的氧化还原电位环境上，通过监测过滤中的点位，我们可以间接的了解到过滤的效率。反过来，如果使用到一些还原性的过滤系统，比如反硝化过滤。实际上这些细菌就是需要处在较低的氧化还原电位上才能将硝酸还原，那么我们也可以通过氧化还原电位来估计反硝化是有足够的条件存在。一般来讲，正常的反硝化需要维持氧化还原电位在-200 至-400 之间，微生物才能获得足够的氢来还原硝酸。

反映出水中某些无机物的浓度和水生生物状态。在一些情况下，我们需要维持水中一些无机物的浓度，比如草缸需要不断补充二氧化碳。我们知道，二氧化碳实际上就是碳的最高氧化态，无论什么形式的碳，在被氧化后最终都是形成稳定的二氧化碳。因此我们可以在水中通过氧化还原电位来显示这种具有碳原子最高氧化态的物质的浓度。换个角度来看这个问题：草缸中，植物通过二氧化碳的吸收来释放氧气，而光线就是二氧化碳转化为氧气的催化剂。在光照基本维持恒定的情况下，二氧化碳浓度越高，氧气就释放得越多。水中较高的溶解氧则显示出较高的氧化还原电位。因此我们还可以从氧化还原电位来看出水生植物释放氧化性物质的效率。

实际上，氧化还原电位能够反映出很多水质问题以及由此带来的水生生物状态变化。只要对这个物理化学定义有一定的了解，我们就能简单的利用仪器来获取很多看不到的信息。

氧化还原电位在水产养殖上的意义。在水中，每种物质都有独立的氧化还原特性，可以简单理解为在微观上，每一种不同物质都有一定的氧化还原能力，这些氧化还原性不同的物质能够相互影响，最终构成一定的宏观氧化还原性。电位为正表示溶液显示出一定的氧化性，为负则表示溶液显示出一定的还原性。海水与淡水体系氧化还原电位实测值通常约为（400mv）（V 伏特，氧化还原电位的单位），好氧微生物一般生活在+100mV 以上，以+300mV～+400mV 为最适。氧化还原高好处就是不会产生氨氮、硫化氢、亚硝酸盐这一系列有毒有害物质，反之氧化还原电位低，就容易产生这些物质。

氧化还原电位客观反映了养殖水体的好坏，是水质变化的先行指标，能有预警之功能。氧化还原电位在降低，说明水质在恶化了，提醒我们要注意了，要增氧了、要改底了，提高电位，不要让氨氮、亚硝酸盐、硫化氢出来了。随着底泥中氧化还原电位的降低，各种微生物活性也随之发生改变。随着底泥深度增加，依次存活的微生物种类为好氧微生物、微氧微生物、兼性微生物、厌氧微生物。相应表现在氮循环上，则先是氨化细菌与硝化细菌进行有氧呼吸，产生氨氮、亚硝酸盐。

人体机体的氧化还原电位决定生命各种机能。实际上，特别是对大多数生物学上的系统来说，如不加酶和电子传递体，就不会发生可认出的反应(Fig.4.2)。氧化还原电位除能直接对电位测定外，尚可根₂₈据平衡常数的计算，使用氧化还原指示剂求得。一般生物体内的电子传递是从氧化还原电位低的方向朝高的方向，例如，有以 NAD→黄素酶→细胞色素 C 系→O₂ 这样的方式进行的倾向，但也有因酶的特异性及其抑制而不按这种方式进行的，由于反应成分的浓度，也有可能标准电位低的系统将高的系统氧化的情况。在生物体的氧化还原系统中，多酚类和细胞色素 C、a 等是在 200-300mV 附近，细胞色素 b 和黄素酶在 0—100mV，在-330mV 位置的是 NAD，在-420mV

位置的是铁氧化还原蛋白。在活细胞中，好氧性的细胞电位高，厌氧性的电位低，酶的活性和细胞同化能力以及微生物的生长发育等也有受氧化还原电位影响的情况。氧化还原电位对一个水体来说，往往存在多种氧化还原电对，构成复杂的氧化还原体系，而其氧化还原电位是多种氧化物质与还原物质发生氧化还原反应的综合结果。不论反应形式如何，所谓氧化即失去电子，所谓还原即得到电子，一定伴有电子的授受过程。当将铂金电极插入可逆的氧化还原系统中，就会将电子给与电极，并成为与该系的还原能力大小相应电位的半电池。将它与标准氢电极组合所测得的电位即为该系的氧化还原电位。对于一个水体来说，往往存在多种氧化还原电位，构成复杂的氧化还原体系。而其氧化还原电位是多种氧化物质与还原物质发生氧化还原反应的综合结果。这一指标虽然不能作为某种氧化物质与还原物质浓度的指标，但有助于了解水体的电化学特征，分析水体的性质，是一项综合性指标

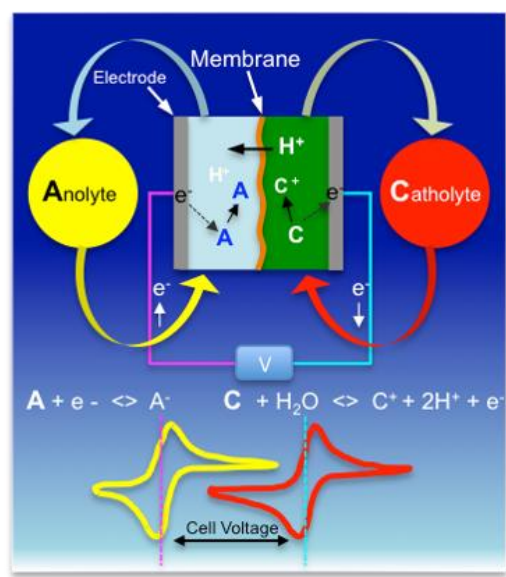


Fig.4.2 细胞氧化电位维持

微生物分为好氧微生物、严格厌氧微生物、兼性厌氧微生物、兼性好氧微生物好氧微生物的定义就是：能够在有氧气的地方很好的生长，而且当缺少氧气时其生长就会受阻。同样理解厌氧微生物、兼性微生物。氧化还原电位主要受环境中氧的影响，同时也受环境的 pH 值以及环境中的具有氧化还原性质物质的影响。一般，好氧微生物在氧化还原电位为正时都能生长，而厌氧微生物要求氧化还原电位为负值，其中严格厌氧微生物要求氧化还原电位在 -400mV 以下.开展人体多部位的氧化电位测定以及血液尿液电位的监测，并与中医人体体质、数字化中医四诊仪、量子监测仪、生化、尿液等常规监测结合起来，结合系统生物学数据，探索人体氧化还原电位变化与机体疾病病理生理的变化相结合，并与人体各种慢性疾病的转归结合起来，将为未来医学找到另外一条具有十分意义的认识疾病，调理疾病的有效途径。将来，在诊断疾病过程中，不仅可通过辨病辩证、辩心理、辩营养代谢、辩免疫、微生态等网络，还需要辨别机体氧化还原电位。

氧化电位失衡纠正及意义探索

人体不同部位氧化还原电位合理值到目前为止，还没有相关研究，不能不说是现代西医的严重思维盲区造成的，

正如人类在探索未知世界过程中，只不过是不断逼近真理，永远不可能完全掌握复杂系统的真实运行规律。现代西医，为我们提供许许多多相关疾病分子生物学信息，让我们充分了解氧化还原系统物质结构，为我们提供了构建氧化还原网络系统打下了充分的基础，在此基础上，结合疾病的表型，将分子网络、疾病网络及多种治疗系统三者映射成一个大网络，在此基础上，实现“多元化”协同治疗，实现治疗数字化和智能化。

所有疾病包括癌症的发病基础是氧化还原失衡：协助体内抗氧化的物质，人体内有数种自行制造的抗氧化酶，是人体对抗过氧化物(自由基)的第一道防线，它们可以在过氧化物产生，即刻发挥作用，利用氧化还原作用将过氧化物转换为毒害较低或无害的物质。不过想以口服的方式补充这些抗氧化酶是不可行的，因为它们进入胃时，会被胃酸破坏而失去效用，它们包括超氧化歧化酶(Superoxide Dismutase, 简称 SOD)、谷胱甘肽过氧化酶(Glutathione Peroxidase, 简称 GSHP)、和过氧化氢酶(Catalase)。

这些抗氧化酶并不是独力完成氧化还原作用的，它们还需要某些矿物质才能发挥作用。不过值得特别注意的是：人体对这些矿物质的需要量并不高，虽然是必须的，但若是摄取过量时，反而可能发生中毒的现象，所以不可以补充过量。此外，人体抗氧化酶的产量会随着年龄的增加而减少，因此需要其他抗氧化物质的协助才能避免自由基的伤害。维持细胞内氧化还原的平衡是细胞存活的关键。当细胞内 ROS 水平开始升高，细胞会启动抗氧化系统清除过量的 ROS，活性氧选择性地与抗氧化蛋白的半胱氨酸残基结合，使细胞内氧化还原快速恢复稳态。细胞氧化应激是由于活性氧产生增强或抗氧化系统受抑制而导致的一种氧化还原失衡状态。当细胞内氧化应激水平过高时，会引起细胞坏死或凋亡。研究表明，肿瘤细胞内由于抗氧化酶的过度表达，维持着较高的氧化应激水平。如果通过药物升高细胞内 ROS 水平或抑制细胞抗氧化能力来进一步加重氧化应激，是一种潜力巨大的抗癌策略。目前，针对这一作用机制研发的化疗药物已经在临床上广泛使用。

第五章 细胞氧化与抗氧化治疗

细胞内的氧化还原反应是通过原子丢失或获得电子来完成的，是维持细胞正常代谢的必要过程。与细胞氧化还原反应最相关的分子是活性氧(reactive oxygen species, ROS)。活性氧是一种高度反应性的分子，主要来源于线粒体、过氧化物酶体和内质网的各种代谢反应中的氧。活性氧包括自由基，如超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、羟基自由基($\cdot OH$)，以及过氧化氢(H_2O_2)等非自由基物种，其中 H_2O_2 是一种更稳定的存在形式。在低、中度水平下，ROS 可以起到第二信使的作用，激活相应的信号通路并维持细胞的增殖。并且 ROS 还参与了与转录因子激活，调节相关的抗氧化基因的表达，如激活蛋白 1(activator protein 1, AP-1)、核因子(nuclear factor, NF- κB)、低氧转录因子 1α (hypoxia inducible transcription factor 1α , HIF- 1α)和 p53。而当细胞内 ROS 水平超出临界水平时，细胞的氧化还原平衡被打破，过量的 ROS 会造成细胞的氧化损伤。因此，维持细胞内氧化还原的平衡是细胞存活的关键。当细胞内 ROS 水平开始升高，细胞会启动抗氧化系统清除过量的 ROS，活性氧选择性地与抗氧化蛋白的半胱氨酸残基结合，使细胞内氧化还原快速恢复稳态。细胞氧化应激是由于活性氧产生增强或抗氧化系统受抑制而导致的一种

氧化还原失衡状态。当细胞内氧化应激水平过高时，会引起细胞坏死或凋亡。研究表明，肿瘤细胞内由于抗氧化酶的过度表达，维持着较高的氧化应激水平。如果通过药物升高细胞内 ROS 水平或抑制细胞抗氧化能力来进一步加重氧化应激，是一种潜力巨大的抗癌策略。目前，针对这一作用机制研发的化疗药物已经在临床上广泛使用。以下介绍几种参与维持细胞氧化还原稳态的抗氧化系统，代谢分子以及转录因子，它们或可成为抑制肿瘤细胞生长的重要点。胞质硫氧还蛋白（thioredoxin, Trx）系统是细胞内主要的抗氧化系统之一，由硫氧还蛋白 1（thioredoxin 1, Trx 1）、硫氧还蛋白还原酶 1（thioredoxin 1, TrxR 1）和 NADPH 组成，通过可逆的半胱氨酸修饰维持细胞内氧化还原平衡。Trx 1 和 TrxR 1 的表达及其活性在许多肿瘤类型中上调，导致细胞增殖、存活、耐药和细胞凋亡抑制。谷胱甘肽（glutathione/glutaredoxin, GRX）是主要的细胞硫醇蛋白，由谷氨酰胺、半胱氨酸和甘氨酸三种氨基酸组成，通过二硫交换反应调节某些酶的活性，当 GRX 过表达时保护细胞免受 H₂O₂ 诱导的凋亡。当谷胱甘肽丢失，或谷胱甘肽 / 谷胱甘肽二硫醚比值（GSH/GSSG）降低时，会增加氧化应激水平和肿瘤易感性，而 GSH 水平的升高会增加癌细胞的抗氧化能力，使它们对化疗更有耐受性。因此，去除肿瘤细胞的这一分子屏障是恢复死亡信号，促使凋亡的一种方法。超氧化物歧化酶（Superoxide dismutases, SOD）超氧化物歧化酶是一种特征抗氧化酶，能够将两个超氧化物阴离子歧化成 H₂O₂ 和分子氧。SOD 有三种表型：主要存在于胞质的 CuZnSOD，存在于线粒体的 MnSOD 以及胞外 SOD。细胞内 MnSOD 的缺失会引起细胞氧化应激以及细胞坏死或凋亡。

过氧化还原酶（Peroxiredoxins, PRDXs）过氧化还原酶是以过氧化氢为电子受体催化底物氧化的酶，能够将烷基过氧化物和 H₂O₂ 还原成相应的醇或 H₂O。PRDX 被认为是已知的最重要的抗氧化酶之一，对于平衡细胞 H₂O₂ 的产生是必不可少的，在细胞信号传导和代谢中发挥重要作用。在氧化应激条件下，PRDX 被 Nrf2 激活并上调，而 PRDX 的过度表达可以促进肿瘤的生长。NO 代谢将蛋白质巯基修饰为 s- 硝基硫醇，然后进一步修饰为二硫化物、亚磺酸或 s- 谷胱甘肽修饰的蛋白质，这一过程被称为氧化还原开关。这些翻译后的修改是可逆的，并且能够调节细胞内 ROS 的水平。转录因子参与大多数改变细胞表型的信号通路的调节，这些转录因子最终通过调控转录程序来调控细胞的生理过程。许多转录因子是由氧化还原调节的，包括 HIF、AP-1、 β -catenin、NF- κ B、Notch 和 c-myc。其中大多数转录因子是细胞发育或分化的重要调节因子，同时也参与细胞的氧化还原信号通路的调节，可作为肿瘤治疗的靶点。

1 常用氧化治疗方法

人类在与疾病作斗争的过程中，形成各种治疗干预措施，还没有认识到氧化还原存在，就不自觉地应用到各种氧化剂或还原剂治疗各种疾病。自从现代西医发现氧化还原反应在人体中重要作用，尤其发现氧自由基（ROS）的存在，并发现氧自由基对细胞地攻击，从这时候起，现代医学把 ROS 作为致病因素，治疗方向主要为抗氧化治疗，把许许多多地抗氧化剂作为“保健品”，用作抗衰老及治疗各种慢性疾病，尽管使用各种还原剂，大多数慢性疾病并不见得受益，但人们仍趋之若鹜，总是在不断寻找各种还原剂抗衰老及治疗各种疾病甚至肿瘤，可见现代西医“片面”看问题所导致治疗局限性。近年来，各种临床资料显示氧化治疗对人体疾病的调理作用的重要性，反而发现一

味抗氧化治疗，不利于肿瘤的控制，甚至促进肿瘤转移。要从整体氧化还原网络具体状况，实现氧化还原失衡的合理纠正。

高压氧治疗（Hyperbaric Oxygen）

成人每天约消耗 500 L 的氧用来进行大量的 ATP 代谢维持生命。为了产生能量，体内摄入氧要有百分之几转变成平时不能被完全还原 的活性氧和自由基。这些活性物质可与血中蛋白、体内的巯基或核酸等各种机体成分发生反应，在发挥生理功能的同时也有病理作用。活性氧和很多自由基可被体内的抗氧化防御系统巧妙地清除，故通常不会大量聚积。但是，在各种疾病状态下，这些活性氧和自由基就会避开防御系统缓慢地在机体内蓄积而引起机体损伤。蛋白质、糖及脂质等的氧化损伤如果较轻可修复再生。但是，基因的氧化变性和基因变异一旦蓄积就会使机体的稳态发生紊乱。

高压氧治疗，HBO，或 HBOT，或 HBO2T，是癌症治疗计划的补充和综合重要组成部分。它能迅速将血液含氧量提高到 100%，它能使癌细胞提前变得敏感，使更多的癌细胞被化疗和放疗杀死，它还能减少化疗和放疗的副作用。而且，如果用正确的饮食来打破癌症保护性缺氧袋，它甚至可以导致氧气进入癌细胞并杀死它。荟萃综述发现关于 HBO 会传播癌症的谣言是否属实，成为一种有用的，廉价的，有潜力对正统疗法的补充援助。它也可能成为替代治疗方案的一部分，包括生酮饮食和/或 PDT。在许多研究中有明确的研究表明，高压氧增加了各种化疗药物(如紫杉醇、卡铂和 5FU)在肺癌、乳腺癌、前列腺癌、白血病、胶质瘤或骨骼等癌症中的吸收。提高了放射治疗和光动力治疗的效果。也有研究表明高压氧和生酮饮食一起使用可以延长生存时间。研究表明，在化疗前和化疗期间应使用高压氧以达到最大效果。高压氧增加化疗药物的吸收甚至有一个癌症幸存者的故事，一个患有多发性骨髓瘤的妇女战胜了疾病使用高压氧和姜黄素。最后，在英国，去一个多发性硬化症慈善机构进行充氧比去国外进行昂贵的臭氧治疗更便宜。

研究表明 HBO 可以改善放疗的效果，与放射治疗一起使用时效果很好，可以减少组织损伤和副作用。一些癌症中心使用它来提高化疗药物的吸收和改善结果。在 小鼠模型的研究中，尽管高压氧本身似乎并没有在对抗癌症方面提供任何好处，然而，当与生酮饮食联合使用时，在小鼠模型中，益处是显著的。研究表明，高压氧治疗不仅可以增加身体健康和辐射损伤组织的氧气水平，使用 HBO 来让化疗或放疗更好发挥作用，杀死更多的癌细胞。为了达到最大的效果，你应该在化疗前和化疗期间应用。放射治疗也是如此，但是放射治疗结束后，治疗过程可以持续一年之久。考虑高压氧治疗的癌症患者应提前告知他们的医生或肿瘤学家。氧气是癌细胞的敌人，癌细胞是在缺氧的环境中繁殖的。肿瘤造成的异常血液供应以缺氧袋为特征，即没有氧气和较低的 pH 值(酸性环境)。

HBO 可以抑制和减少某些癌症类型的癌症生长。

许多癌症专家开始思考向癌变组织输送氧气的方法，希望能杀死癌细胞，使组织恢复到正常状态。在我们对墨西哥绿洲希望医院的康特拉斯博士的采访中，他告诉我们他们如何使用一种透析将臭氧输送到组织中。(注:氧是双原子分子 O₂，而臭氧是三原子分子 O₃)。他声称，该系统尚处于开发的早期阶段，但似乎确实延长了已接受测试的

癌症患者的生命，延长了数月甚至数年。今天，在美国有一些知名的中心使用臭氧治疗癌症，这是他们服务的一部分。研究表明 HBO 可以抑制和减少某些癌症类型的癌症生长。

美国食品和药物管理局已经正式宣布氧气是一种药物，除了那些已经被批准并且有证据证明的疾病之外，不能开它来治疗其他任何疾病。例如，减压病、贫血、坏疽、植皮、软组织损伤、烧伤、头部或脑部脓肿、骨髓炎。氧疗会使情况变得更糟吗?它能促进癌症吗?从 2004 年到 2012 年的研究评论中，没有任何证据表明 HBO 会刺激癌症或促进癌症复发。另一方面，有证据表明 HBO 作为癌症的补充疗法可能对某些癌症亚型有肿瘤抑制作用。

HBOT 目前用于癌症患者，以减少放射治疗可能造成损伤的骨骼和邻近组织的炎症——它似乎有能力减少放射治疗后的二次辐射损伤。例如，一项研究(HYPON)表明，HBOT 的使用可以减少接受头颈癌放疗的患者的颌骨损伤。放射治疗损伤周围组织。谈到显著改善生存，还被证明有助于减少盆腔癌和肠癌的继发性问题。根据 RAFGE 行动小组的数据，这些减少损伤的效果非常重要，因为多达 25% 的接受放射治疗的人可能遭受组织损伤。

高压氧疗法可以有效地治疗放射治疗造成的长期损害，甚至在英国，HBOT 正在慢慢被加入正统医学的体系中。也有证据表明 HBOT 可以帮助乳腺癌和淋巴结手术后出现淋巴水肿的患者。很简单，氧气疗法通过软化受损组织来帮助愈合和病人减轻肿胀和疼痛。

HBOT 期间会发生什么?病人可以单独治疗，也可以分组治疗。在内部，纯氧的管理压力是正常大气压的 1.5 到 3 倍。治疗时间通常为 90 分钟。副作用可能包括幽闭恐惧症、疲劳、头痛、耳部问题和恶心。偶尔可能发生近视，有肺病的人可能出现肺萎陷或更糟;心脏病患者的症状可能会恶化。不建议孕妇，服用阿霉素、顺铂、博莱霉素等药物的癌症患者使用 HBOT。HBO 作为癌症治疗的替代氧疗法、臭氧疗法、过氧化氢的使用，甚至简单地摄入更多含有谷胱甘肽的食物，都有一个理论上的目标:向细胞内的线粒体输送更多的氧气。正是线粒体(发电站)停止了它们在氧气存在时燃烧碳水化合物以产生能量的正常工作。相反，癌细胞在主细胞质缺氧的情况下，通过低效地燃烧葡萄糖来产生能量，糖酵解是癌细胞的典型特征，虽然这个理论很好，(把氧气带回到细胞内，癌细胞就会死亡)但到目前为止，这项研究实际上还不存在。主要的问题是输送系统，血液中氧气含量的增加并不一定会增加细胞中的氧气含量。此外，最新的研究表明，即使你在细胞内获得氧气，也不会特别重新点燃线粒体能量燃烧器。

对 HBO 的进一步研究进一步的研究充其量只是零零散散的。有关于乳腺癌、前列腺癌和脑瘤的研究(主要在动物模型上)显示了延长的生存期和肿瘤大小的缩小，有些是在联合用药的情况下。有一些研究涉及被诱导患上癌症的老鼠，让它们患上口腔黏膜癌。高压氧降低了癌症的水平，防止了一些老鼠患上癌症。然而，在一些已经患病的老鼠身上，氧气似乎使情况变得更糟，高压氧治疗口腔黏膜癌的疗效，脑肿瘤患者很可能从中受益。使用 HBO 治疗脑损伤已经显示出明确的前景，现在已经扩展到脑癌。在 2006 年日本的一项临床试验中，接受放疗和化疗的脑瘤患者在使用 HBO 时生存时间更长，副作用也更少。2007 年的第二次临床试验表明，在神经胶质瘤患者中使用 HBO 和单纯放疗可以延长生存时间并减少副作用。草本植物苦艾(*artimesia vulgaris*)可以借助高压氧杀死癌细胞。他们称苦艾是一种重要的抗疟药。艾草与细胞中的铁发生反应，形成自由基杀死细胞。疟疾寄生虫和癌细胞的铁含

量很高。2011 年对白血病细胞培养的一项新研究表明，在实验室实验中，艾草可以杀死约 15% 的癌细胞。他们发现，在使用 HBO 时，这一比例几乎相同，为 15%。结合这两种治疗方法可以减少 38% 的癌症生长。重要的是，德国有一些癌症中心目前使用高压氧疗法治疗癌症，有时作为单独的单独疗法，但更多的是与其他疗法结合，包括辅助疗法或化疗。英国一名患有骨髓瘤的妇女，由于药物治疗失败，她的癌症恶化，改用了高压氧和每天 8 克姜黄素。癌症稳定下来，她已经这样生活了 5 年多了。

那么，它本身是一种替代的癌症治疗方法吗？高压氧似乎可以自己发挥作用。癌症通过低氧来保护自己，而 HBOT 则将其转化为高氧。生酮饮食和 HBOT 在全身转移癌的自然模型中联合使用时，产生显著的抗癌效果。我们的证据表明，这些疗法应该作为潜在的无毒治疗或辅助治疗(补充疗法)进行研究。研究表明，作为放疗和淋巴水肿的补充疗法，高压氧疗法显然能带来真正的好处，减少副作用，促进愈合。重要的是，我们知道高压氧是一种治愈疗法——已经有大量证据表明，高压氧可以治疗多种疾病。我们知道这是一种全身的治疗，就像癌症是一种全身的疾病。它在德国和日本等国已经有了坚定的支持者。癌症患者应认真考虑使用高压氧治疗。

HBO 的副作用？根据美国加州大学洛杉矶分校和英国的网站，人们可能会有轻微的头晕，但这是暂时的。使用铂类药物的患者、有心脏或血压问题的患者以及肺病患者必须咨询他们的健康专家，小心进行。高压氧和姜黄素稳定骨髓瘤我发现了这样的引用：在检测，以及术前和术后，化疗和放疗前，后和期间各个阶段使用轻度高压氧疗法(mHBT)。化疗与 mHBT 结合使用，化疗剂量必须减少，mHBT 将主导所有的原发性癌症治疗。mHBT 是目前最好的癌症预防和缓解疗法。医学博士通过增加癌细胞的氧气环境，使它们的毒性降低。生酮饮食和 HBOT 在系统性转移癌的自然模型中联合使用时，产生显著的抗癌效果。我们的证据表明，这些疗法应该作为潜在的无毒治疗或辅助治疗(补充疗法)进行研究。研究表明，作为放疗和淋巴水肿的补充疗法，高压氧疗法显然能带来真正的好处，减少副作用，促进愈合。重要的是，我们知道高压氧是一种治愈疗法——已经有大量证据表明，高压氧可以治疗多种疾病。我们知道这是一种全身的治疗，就像癌症是一种全身的疾病。它在德国和日本等国已经有了坚定的支持者。癌症患者应认真考虑使用高压氧治疗。一个疗程大约持续 90 分钟。我们一直都在呼吸氧气，但当我们生病的时候，我们可以使用一个小房间来增加氧气的用量，将更多的氧气输送到身体的损伤部位，刺激愈合过程。氧气是我们身体的抗生素；它控制着超过 8000 个基因，20 次治疗可以使我们自身的干细胞增加 8 倍。

治疗肿瘤的多种方法本质上为氧化治疗，多种化疗药物、光动力治疗、医用臭氧辅助肿瘤治疗机理，医用臭氧可以诱导机体释放肿瘤坏死因子，肿瘤坏死因子是机体免疫系统监视和杀灭肿瘤的重要因素。医用臭氧可以杀灭导致肿瘤的病毒，还可以提高机体的免疫能力。适当浓度的医用臭氧可对肿瘤细胞产生直接的抑制作用：而臭氧并不抑制正常细胞的生长，因为正常的细胞对于臭氧的氧化具有较强的防御机制。医用臭氧进入人体后和体液反应生成过氧化氢。过氧化氢可直接作为细胞毒性因子杀死癌细胞，还可以调节体内抗体的活性，增强机体的抗肿瘤功能。当医用臭氧进入人体生成过氧化氢后，正常的人体细胞可以通过自身的调节机制-产生过氧化物酶来避免受到伤害，而肿瘤细胞缺乏产生过氧化物酶的能力。还能够减轻甚至消除肿瘤外科手术的副作用和后遗症，并能够减轻化疗对

机体的副作用和后遗症。医学臭氧可以在相当长的时间内抑制患者肿瘤的复发和转移，并能延长存活时间，提高患者的生存质量。医用臭氧治疗后可以迅速改善患者的身体状况，使术后放化疗得到顺利进行。医用臭氧进入人体后可以生成过氧化氢，增加肿瘤对放化疗的敏感性。超前激活作用：医用臭氧与体液生成的过氧化氢，可以提高机体免疫力，调动机体各个器官和组织的活性，使机体在接受治疗前已处于准备状态，为进一步治疗打下基础；增敏作用：医用臭氧和过氧化氢可以加快肿瘤中心乏氧细胞的再氧合，从而增加局部的氧饱和度，增加肿瘤放疗及化疗的敏感性。

2 针对氧化还原靶点的氧化剂

通过诱导氧化应激提高细胞内活性氧的含量，改变癌细胞的氧化还原平衡，介导肿瘤细胞凋亡。下面分别列举针对于氧化还原靶点的化疗药物：

Trx-TrxR 抑制剂

金诺芬（auranofin）金诺芬是 1985 年批准的治疗类风湿性关节炎的药物，被认为是硫氧还蛋白还原酶的抑制剂，其机制是与 TrxR 的活性位点硒半胱氨酸结合发挥强的酶抑制作用。金诺芬的另一种机制是通过氧化损伤和抑制泛素 - 蛋白酶体系统，靶向于参与细胞周期调控、蛋白质降解、基因表达和 DNA 修复的去泛素酶。这两种作用机制都会导致细胞凋亡。金诺芬长期使用会产生副作用，因此金诺芬用于治疗类风湿性关节炎的使用正在减少，最近的临床试验已经开始探索它作为一种抗癌剂的用途。Motexafin gadolinium（MGD）是 TrxR 和核糖核酸还原酶的抑制剂，临床作为放射增敏剂，最初用于脑肿瘤转移。MGD 通过网格蛋白依赖性通路上调细胞内活性氧水平，同时伴随着辐射的协同作用而导致细胞凋亡。PX-12 硫氧还蛋白抑制剂 PX-12 在体内外均具有良好的抗肿瘤活性。PX-12 对硫氧还蛋白残基 Cys73 进行不可逆硫代烷基化，从而抑制 Trx 氧化还原活性，抑制缺氧诱导的 HIF-1 α 蛋白和血管内皮生长因子 VEGF 的分泌，起到抗肿瘤作用。PX-12 在晚期难治性实体肿瘤的 Ib 期试验中显示了良好的药动学和药效学。三氧化二砷（Arsenic trioxide, ATO）一直用于治疗癌症和其他疾病。ATO 可通过诱导过氧化氢生成、消耗 GSH 和下调 Trx 1 表达改变细胞的氧化还原稳态。另外，ATO 可与其他临床使用的化疗药物联用，提高其治疗人实体肿瘤的疗效。Dimesna（BNP7787）是一种新的二硫化化合物，其靶标为 Trx 和 Grx。

Dimesna 已被用于治疗各种实体肿瘤，包括卵巢癌和非小细胞肺癌。丁硫氨酸亚砷（L-S, R buthionine sulfoximine, BSO）GSH 升高与癌细胞对各种细胞毒性药物的耐药性有关。谷胱甘肽抑制剂 BSO 通过抑制谷胱甘肽生物合成过程中的关键酶谷氨酰半胱氨酸连接酶发挥作用。BSO 在体外和体内均被证实能增强化疗药物对癌细胞的细胞毒性。Telcyta（TLK-286）是一种 GSH 类似物，抑制谷胱甘肽 s- 转移酶 pi 亚型（GST-p1-1），曾与铂、紫杉烷和蒽环类药物联合应用于 GST-1 高表达的肿瘤表型的治疗。TLK-286 是一种前体药物，它由 GST-p1-1 激活产生抗癌烷基化剂，并释放谷胱甘肽衍生物。双硫仑（Disulfiram）是一种抑制乙醛脱氢酶的药物，可以改变细胞内 GSH 和氧化型谷胱甘肽 GSSG 的比率，使其转移到氧化状态，并诱导细胞凋亡。

NOV-002 通过作为 γ -谷氨酰转肽酶 (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) 的竞争性底物, 改变了 GSH/GSSG 的比值。GGT 催化还原型谷胱甘肽的 γ -谷氨酰基转移到受体蛋白, 得到谷胱甘肽化蛋白。NOV-002 通过上调 SOD-3 和谷胱甘肽过氧化物酶 -2 的表达来抑制肿瘤细胞的增殖、存活和侵袭。N-乙酰半胱氨酸 (N-Acetylcysteine, NAC 是谷胱甘肽前体 L-半胱氨酸的前体药物, 已被证明可调节机体的抗氧化和 NO 系统, 抑制肿瘤细胞活性氧水平。 甲萘醌 (Menadione/Vitamin K3) 是一种合成的维生素 K1 和 K2 的衍生物。甲萘醌产生的氧化应激是剂量依赖性的并且是由抑制 GSH 引起的, 最终诱导细胞凋亡。转录因子 HIF 抑制剂(1)PX-478 是一种小分子, 可抑制 HIF-1 α 和 HIF 1 转录因子活性并抑制缺氧诱导的肿瘤细胞增殖。拓扑替康(Topotecan, TPT) 是一种 FDA 批准的喜树碱类似物, 抑制 DNA 拓扑异构酶 I, 同时也能够阻断 HIF-1 α 的翻译, 目前用于小细胞肺癌或卵巢癌患者的二线治疗。

诱导 ROS 生成药物

阿霉素 (Doxorubicin) 是一种蒽环类抗生素, 阿霉素的抗癌活性主要是通过抑制 DNA 拓扑异构酶 II 诱导双链 DNA 断裂, 造成肿瘤细胞 DNA 损伤。同时, 阿霉素定位于线粒体内, 参与活性氧等自由基氧化产物的生化反应, 可引起线粒体肿胀、超微结构改变和线粒体功能紊乱。阿霉素诱导的氧化应激可引起线粒体膜去极化, 诱导细胞凋亡。

非那替尼 (Fenretinide) 是一种半合成维甲酸类药物, 最初作为一种小剂量化学还原剂研制。非那替尼能够诱导肿瘤细胞凋亡, 这一过程与 ROS 的产生有关。一方面, 非那替尼能结合并激活维甲酸受体, 从而诱导细胞分化和凋亡; 另一方面, 非那替尼通过抑制线粒体呼吸链辅酶 Q 导致 ROS 的增加, 诱导细胞凋亡。博莱霉素 (Bleomycin) 也是一种广泛应用于治疗淋巴瘤、鳞状细胞癌和睾丸肿瘤治疗的抗癌药物, 在体内和体外均可引起 DNA 单链和双链断裂, 导致细胞损伤。博莱霉素的抗肿瘤作用机制也涉及博莱霉素 - 铁复合物的形成, 它可将分子氧还原成超氧化物和羟基自由基, 从而攻击 DNA 并引发其断裂。顺铂 (Cisplatin) 是另一种广泛应用的抗癌药物, 一般认为是 DNA 损伤剂。它主要与 DNA 嘌呤碱基的亲核 N7- 位点相互作用, 导致 DNA- 蛋白质和链间及链内交联的形成。最新研究表明, 顺铂也可诱导 ROS 的产生, 并与线粒体 DNA 发生相互作用, 造成其损伤。

目前还有一些针对氧化还原反应的药物已经进入临床试验阶段, 但大多药物都是与化疗药物联用, 不能作为单药使用。针对氧化还原平衡的抗肿瘤药物虽然前景良好, 但其研发成功率却令人失望。主要原因可能与肿瘤细胞氧化还原机制的复杂性和我们认识的不完全性有关。此外, 肿瘤进展中至关重要的氧化还原靶点也难以寻找。然而, 研究人员一直在设计与精细氧化还原反应基团不可逆结合的药物, 可能在未来会取得突破性进展。

3 光动力治疗、放射治疗

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)就是一个很好的替代手术或化疗, 很有前途的非侵入性治疗。是用光敏药物和激光活化治疗肿瘤疾病的一种新方法。用特定波长照射肿瘤部位, 能使选择性聚集在肿瘤组织的光敏药物

活化，引发光化学反应破坏肿瘤。与传统肿瘤疗法相比，PDT 的优势在于能够精确进行有效的治疗，这种疗法的副作用也很小，疗效确切。通过光敏剂被激发后与氧气相互作用产生活性氧物质杀伤肿瘤细胞。

光敏剂可经不仅经过光波、声波，还可应放射线激活，产生单态氧，促使肿瘤细胞凋亡。对于各种肿瘤经过不同频率光源直接照射，造成肿瘤表面近 10mm 细胞凋亡。不同光敏剂的光物理和光化学特性差异很大，但是产生光敏效应的途径相似。光敏剂在吸收了合适波长的激活光线后，从基态转变为激活的单线态，再与氧起反应，产生高活性单线态分子(1O_2)，后者与分子氧起反应，产生激发态反应性单态氧(activated singlet oxygen)，再与邻近的分子(如氨基酸、脂肪酸或核酸)相互反应，产生毒性光化学产物。直接的细胞毒性和局部的微血管损伤，导致癌细胞凋亡和坏死。有证据提示 PDT 尚能启动抗肿瘤免疫反应。

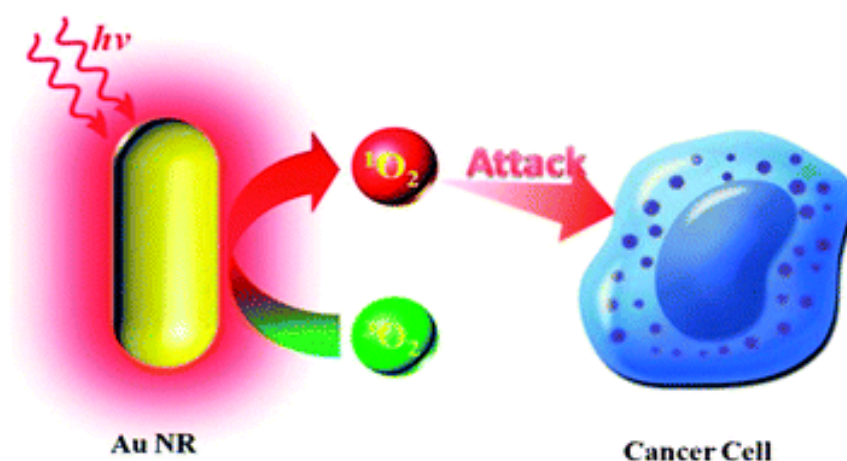


Fig.5.1 光动力治疗原理示意图

放射性治疗

研究发现，肿瘤细胞有一个显著特征，就是一种叫“活性氧自由基”的物质显著升高。临床常用的放射治疗与化学治疗，都是通过提高肿瘤细胞内“活性氧自由基”水平，造成过度氧化应激，导致肿瘤细胞死亡。尽管这些治疗手段可杀灭绝大部分肿瘤细胞，但仍有极少数肿瘤细胞呈现放疗抵抗、化疗耐药。这部分肿瘤细胞常常具备强大的抗氧化应激能力，兼备耐药和干性特征，这也是导致肿瘤复发和转移的主要原因之一。筛选肿瘤细胞发生与发展过程中关键氧化还原蛋白，阐明重要氧化还原信号网络在肿瘤耐药、复发转移过程中的调控规律。

3 常用抗氧化治疗方法

抗氧化剂

抗氧化剂 (Antioxidants) 是一类能帮助机体捕获并中和自由基，从而祛除自由基对人体伤害的一类物质，近年来，科学家们对抗氧化剂的研究越来越多，有些研究表明抗氧化剂对机体有益，比如，此前来自佛罗里达州立大学的研究人员通过研究发现，吃草莓可以帮助降血压，富含抗氧化剂的水果可以帮助舒缓机体的血管内壁，有益人体健康；而有些研究则发现抗氧化剂对机体有害，比如来自德克萨斯大学西南医学中心儿童研究所的科学家通过

研究表明，相比正常细胞而言，癌细胞从抗氧化剂中受益更多，由此对癌症患者服用膳食抗氧化剂或许对患者有害。那么抗氧化剂到底有害还是有益？或者说抗氧化剂在什么情况下是有益，什么情况下有害？

抗氧化剂或许在脑震荡的长期效应上扮演着重要作用，而且其或许可以为开发脑震荡的新型疗法提供帮助。脑震荡在运动员和士兵中较为常见，据估计在美国每年有大约 340 万的脑震荡患者，而口服补充剂的开发或许可以潜在改善一定比例脑震荡患者的脑部功能；脑震荡往往会引发慢性的损伤性脑病，脑部损伤通常会导致慢性损伤性脑病，这种疾病通常伴随着长期脑损伤及行为症状，比如记忆缺失、冲动行为、抑郁以及侵犯行为等。脑震荡会引发脑部功能的长期改变，而这些改变是细胞死亡的主要表现，其很有可能是氧化性压力所引发的，本文研究则显示诸如硫辛酸样的抗氧化剂，当其给予脑震荡患者时会减少患者长期的脑部功能缺失。高血压影响超过 7000 万美国人，是中风，心脏衰竭等肾脏和心血管疾病的主要危险因素。近日，休斯顿大学研究人员正在研究抗氧化途径在缓解高血压的作用。肾脏在调节血容量，钠平衡，pH 值和血压中起到关键作用。肾多巴胺受体的激活是控制钠平衡，且随后维持正常血压的一个重要因素。氧化应激，高血压的独立的危险因素，可能会破坏肾多巴胺受体的功能。其结果是，多巴胺不能够促进钠排泄，因为多巴胺的受体不能正常工作，这导致钠潴留和高血压。肾多巴胺机制任何功能不全会导致过多的钠重吸收，体积膨胀，最终高血压，引起血压升高有各种因素，其中之一是氧化应激。当人体内活性氧或自由基水平增加，会造成肾脏荷尔蒙系统损坏，使得易感于高血压等病症。科学界一直在探寻日常饮食与癌症的关联。一项最新研究就显示，常吃富含天然抗氧化剂硒和维生素 C、E 的食物，或许有助于降低人们患胰腺癌的风险。分析显示，那些通过食物摄入硒等抗氧化剂物质最多的受调查者，与摄入这类营养物质最少的那部分人相比，患胰腺癌的风险要低 67%。这类营养物质常存在于谷类、坚果、水果和蔬菜等食物中。通过对谷胱甘肽缺失的小鼠进行研究，谷胱甘肽是一种保护细胞免于氧化性压力的重要分子，其可以使得神经元更多地暴露于氧化压力所引发的有害作用下。研究者发现，当小鼠处于年轻期时，如果其受到压力，则大脑中的微清蛋白神经元就会受损，而且这种损伤是终生存在的，更有意思的是，对于成年鼠来说给予相同的压力，却对成年鼠的微清蛋白神经元没有任何影响。一种新型强大的抗氧化剂有一天将有可能成为治疗帕金森疾病的潜在药物。这种抗氧化剂为合成的三萜类化合物，可以阻止帕金森疾病的发展。研究证实：抗氧化剂可能有助治疗阿尔茨海默氏症。

还原离子治疗

还原离子疗法能够除去过剩的活性氧，解除 DNA 的损伤。还原离子具有极好的消除活性氧的功能，能将氢离子转换为氢原子，从而高效率的清除活性氧。还原离子通过将受到氧化后在体内剧增的氢离子（ H^+ ）还原，改善酸性状态，能够使体内恢复到弱碱性。体内恢复弱碱性后，细胞在适宜的 pH 环境下，又开始活跃的工作了。免疫系统活跃起来，就可以重新担负起修复和驱逐的责任。另外，有科学数据表明，经还原离子治疗能够唤起 CD4(+)Th1 细胞的活性，促使免疫细胞的数量增加，并加强其活性，能够起到调整免疫系统平衡的作用。而且，还发现副交感神经占优势后，能够增强淋巴球和 NK 细胞的细胞活性。

还原离子通过将氢离子转换为氢原子，对癌细胞以及巨噬细胞排泄的活性氧、乳酸等具有抑制作用。对于像乳

酸这样强烈的酸性物质投入还原离子后，能够将其中和，变得没有毒性，预防了癌肿瘤周围的炎症，消除了成为癌细胞增殖恶性循环的因素物质。于是就形成一个具有平衡的免疫活性、癌细胞难以生长繁殖的身体环境。并且，如果能够持续维持这种状态，对于癌症的预防和改善会带来可靠的效果。

还原离子的治疗会给癌症的预防和改善带来效果，但并不否定像抗癌剂等通常的治疗方法，即使是化疗和放射线疗法也不否定。不过，这些疗法的副作用却让患者痛苦不堪。还原离子疗法能够缓和这些副作用。因为还原离子疗法缓和了癌症化疗引起的局部的炎症反应。抗癌剂对癌细胞的攻击，使癌细胞坏死。癌细胞的细胞体以及细胞核都比正常细胞大，大概是正常细胞的 1.5 倍左右，因此线粒体等细胞小器官数量也异常的多。这样的异常细胞坏死、破裂后，细胞内的乳酸、癌毒激素、TNF 等流出，成为周围细胞酸性、氧化的原因，也是导致癌症恶体质的原因。但是，还原离子通过保持体液的弱碱性，还原氧化物质，中和酸性物质，可以切断炎症、氧化以及癌细胞的增殖之间的恶性连接，缓和恶体质带来的衰弱状态。因此还原离子的作用不只限于正常细胞的活性化，对副作用也有缓和作用。

还原离子疗法是一种完全没有副作用的自然疗法。这种疗法是通过调整细胞内的 pH 值，解除癌症患者的痛苦，最终通过提高患者自身的自然治愈力，克服癌症。

抗氧化剂有害的相关研究

研究发现，糖尿病药物中的抗氧化剂或可促进癌症扩散；研究者指出，某些糖尿病药物或可刺激肿瘤的转移，包括结肠癌和肝癌等，而本文研究结果一旦在人类机体中被证实，那么糖尿病患者就应当注意包含抗氧化剂药物的使用了。目前大量动物研究都揭示了抗氧化剂的潜在用途，抗氧化剂可以保护细胞免于毒性活性氧自由基的损伤，从而就会加速癌细胞的生长和扩散，通常抗氧化剂用于治疗糖尿病患者；研究者认为糖尿病患者通常患许多癌症的风险均较高，而且患癌症的糖尿病患者的数量也与日俱增，然而糖尿病药物到底如何影响癌症的发生和发展，目前研究者并不清楚。

一项最新研究进展，他们指出一种用于帮助慢性阻塞性肺病（COPD）病人祛痰的人造抗氧化剂药物--N-乙酰半胱氨酸可能会加速小鼠皮肤癌的扩散，这一研究结果对该药物的安全性提出了新的质疑。该药物除了用于帮助 COPD 病人祛痰，还有一些人将其用作保健品，他们认为抗氧化剂可以减少运动相关肌肉损伤，还可以燃脂以及降低疲劳。研究人员用掺有 N-乙酰半胱氨酸的水对肿瘤小鼠模型进行处理，发现虽然这种抗氧化剂对皮肤肿瘤的数目和大小没有明显影响，但会加速黑色素瘤细胞向身体其他部位的迁移和侵袭。他们还发现接受 N-乙酰半胱氨酸处理的小鼠淋巴肿瘤的数目会加倍，之前研究也已经表明特定的抗氧化剂还会加速小鼠肺部肿瘤的生长。抗氧化补充剂：不宜过多，抗氧化补充剂虽好，多则不宜。来自美国德州大学西南医学中心儿童研究所的研究人员进行了一项研究，他们发现相比于正常细胞，癌细胞从抗氧化物得到的获益更多，这一发现增加了人们对于癌症病人食用饮食中抗氧化物的担心。

癌细胞转移是癌细胞从原发部位传播到身体其他部分的过程，是导致多数癌症病人死亡的重要原因。该研究

团队发现对癌症小鼠模型进行抗氧化物处理会使癌细胞扩散更快。相关研究结果发表在国际学术期刊 Nature 上。

长久以来人们已经知道癌细胞从一个部位向身体其他部位传播是一个非常低效的过程，绝大多数进入血液中的癌细胞最终都不能存活。近几十年来，世界各地追求健康的人们食用抗氧化剂补品和富含抗氧化剂的食物，他们认为这是一个健康和长寿之路。然而关于抗氧化剂补品的临床试验一再打破消费者的希望即抗氧化剂能减少患癌症的风险。几乎所有的相关实验都没有表现出任何它能抗癌的作用。事实上，在一些试验中抗氧化剂补品与特定癌症的发生率增加相关联。在一项试验中，吸烟者吸取额外的 β -胡萝卜素会患有更高风险的肺癌发生率。

氧自由基与抗氧化物质

在人类历史中，有许多人耗尽毕生心力追求健康和长寿，尤其是长生不老，更是许多君王的梦想。但从古至今，没有人能够逃脱上帝创造人类的终极宿命—疾病和老死！不论是中国神话故事中活到八百岁的彭祖，或是西方圣经中记载活了九百六十九岁的玛土，终究都逃不过一死。也许有人会说：其实死亡并不可怕，可怕的是生病，当人在面对病痛的折磨时，才是最难煎熬的。随着医学科技的昌明，许多传染性疾病已被消灭或控制，但是在面对伴随着年龄增长而来的慢性疾病与老化时，现代医学仍然无法完全解释这些现象的原因，更遑论控制或解决了。近年来，医学界在针对疾病和老化的系列研究中，有了较新的发现，就是自由基—抗氧化物质理论，也因此使人们对于所谓的「抗氧化物质」产生极大兴趣和盼望，积极的寻找这类的物质(例如维生素 C、E， β -胡萝卜素，SOD 等等)，以达成对抗老化和疾病的目标。

自由基(Free Radicals)

简单的说，自由基就是「带有一个单独不成对的电子的原子、分子、或离子」，它们可能在人体的任何部位产生，例如粒腺体，它是细胞内产生能量(进行氧化作用)的主要位置，因为是进行氧化作用的地方，因此也是产生自由基(过氧化物)的主要地点。其实并不是所有的自由基都是有害的，例如一氧化氮(NO)，它是人体自行产生、具有许多功能、且相当重要的物质，不过当它因为某些原因而产生过量时，也会产生危害，造成疾病(Fig.5.2)。人体内的自由基有许多种，有人体自行合成，具有重要功能的；或在新陈代谢过程中产生的；也有来自外界环境的。有些自由基相当活泼(通常是分子量较小的物质)，具有抢夺其他物质电子的特性，而分子量较大的自由基通常并不活跃，例如维生素 C、E 自由基，他们可以利用自身结构的特性来稳定不成对的电子，所以并不太会攻击别的物质。



Fig.5.2 氧自由基的氧化作用

这些较活泼、带有不成对电子的自由基性质不稳定，具有抢夺其他物质的电子，使自己原本不成对的电子变得成对(较稳定)的特性。而被抢走电子的物质也可能变得不稳定，可能再去抢夺其他物质的电子，于是产生一连串的连锁反应，造成这些被抢夺的物质遭到破坏。人体的老化和疾病，极可能就是从这个时候开始的。尤其是近年来位居十大死亡原因之首的癌症，其罪魁祸首便是自由基。因此人体也具备了修复的功能，以复原被破坏的组织结构，同时也有一套完整的抗氧化系统，以对抗和预防自由基的危害。因为篇幅的关系，在此不谈修补复原的系统，我们直接来看一看人体自行制造的抗氧化酶和食物中可以帮助我们对抗自由基破坏的一些重要营养素和物质。

协助体内抗氧化的物质

人体内有数种自行制造的抗氧化酶，是人体对抗过氧化物(自由基)的第一道防线，它们可以在过氧化物产生，即刻发挥作用，利用氧化还原作用将过氧化物转换为毒害较低或无害的物质。不过想以口服的方式补充这些抗氧化酶是不可行的，因为它们进入胃时，会被胃酸破坏而失去效用，它们包括超氧化歧化酶(Superoxide Dismutase，简称 SOD)、谷胱甘肽过氧化酶(Glutathione Peroxidase，简称 GSHP)、和过氧化氢酶(Catalase)，比较资料请见表一。这些抗氧化酶并不是独力完成氧化还原作用的，它们还需要某些矿物质才能发挥作用。不过值得特别注意的是：人体对这些矿物质的需要量并不高，虽然是必须的，但若是摄取过量时，反而可能发生中毒的现象，所以不可以补充过量。此外，人体抗氧化酶的产量会随着年龄的增加而减少，因此需要其他抗氧化物质的协助才能避免自由基的伤害。

The free radicals - Reactive Oxygen Species (ROS)

We adjust the dose of medicines to kill the pathogens not to harm the host

Reactive Oxygen Species (ROS)
Possess multiple functions in cellular biology, involving cell death (Apoptosis), proliferation, and differentiation.

Moderate Amount of (ROS)
Regulates cell death (Apoptosis), proliferation, and differentiation.
(Apoptosis) of aged cells, cancer cells, damaged cells

Too much (ROS)
Harm the mitochondria DNA itself
Mitochondrial dysfunction

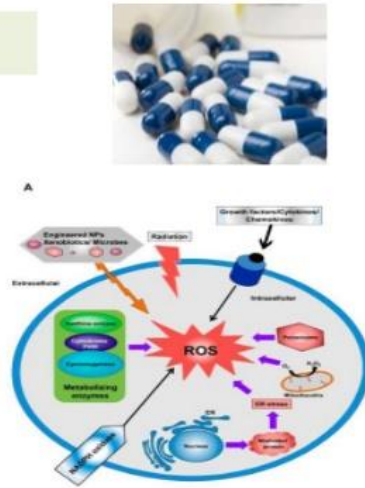


Fig.5.3 氧自由基生物学功能

SOD, 可以将毒性高的氧自由基转变为毒性较低的过氧化氢(H_2O_2)和氧, 它存在于粒腺体和细胞溶中, SOD 多与铜(Cu)和锌(Zn)结合成 CuZnSOD 出现。经由 SOD 的作用, 在氧自由基转变为过氧化氢后, GSHP 可以继续作用在过氧化氢上, 使之转变成完全无害的水和氧。不过人体需要硒(Selenium)这种矿物质才能制造 GSHP。GSHP 主要存在于血液、肝脏、粒腺体、和细胞质中。除了 SOD 和 GSHP 外, 过氧化氢酶也可以藉由铁质的辅助而将过氧化氢分解为水和氧。过氧化氢酶普遍存在于人体的各组织中 (Fig.5.3)。

饮食中的抗氧化物质(Antioxidants)

在自然的饮食中, 被称为三大抗氧化物质的是维生素 E、维生素 C、和 β -胡萝卜素。事实上还有其他许多物质也具有抗氧化的性质, 只是到目前为止, 似乎还没有发现抗氧化效果超过这三种抗氧化物质的东西。接着, 我们就来谈一谈它们。维生素 C, 又名抗坏血酸, 是一种溶于水的物质, 因此可以随着血液和体液散布到身体的各个角落, 而她的抗氧化能力也就伴随临到。维生素 C 可以直接与羟基自由基作用, 然后产生不活跃的自由基产物, 接着可以被代谢成草酸而排出体外。同时, 维生素 C 还可以帮助已经与自由基作用过所产生的维生素 E 自由基, 将她还原成维生素 E, 此时的维生素 C 就像与羟基自由基作用一样, 可以在转变成草酸后排出体外, 如此一来, 维生素 E 就恢复了原本抗氧化的功能。所以当维生素 C 充足时, 可以达到双重的抗氧化效果。由于维生素 C 是水溶性的物质, 过多时会排出体外, 不能储存, 因此维生素 C 应该每日补充。由于过量会排出体外的特性, 建议读者在三正餐时多吃深绿、黄色蔬菜, 并且吃富含维生素 C 的水果 (如芭乐、橙子、葡萄柚等)。若要以维生素 C 片补充, 则不要一次吃大剂量的维生素 C, 最好将一天的份量分为数次服用, 才可以达到最佳的抗氧化效果。虽然卫生署提出维生素 C 的每日营养素建议量(RDNA)是每天 60 毫克, 这是维持正常身体机能的最低量, 若要达到抗氧化的保护作用, 可能需要 1000 毫克以上的维生素 C。在美国, 维生素 E 的销售量仅次于维生素 C, 也是一种良好的

抗氧化物质，时常被用来添加在油脂中，以抑制不饱和脂肪酸的氧化作用。尤其是当人体的不饱和脂肪被氧化时，若是没有被实时阻止，将会产生一连串的脂质过氧化连锁反应，使脂肪产生聚合作用，当这些大分子的脂质聚合物沉积在血管壁时，便会使血管发生硬化或阻塞。维生素 E 主要分布在细胞膜表面的磷脂质、血液中的脂蛋白(Lipoprotein)和肾上腺中，可以保护各类细胞的细胞膜不受伤害，维持正常功能（如白血球，与免疫能力有关）；保护富含脂质的组织（例如大脑等神经组织）免受自由基的侵害。因为维生素 E 是脂溶性的，可以除存在体内，因此并不像维生素 C 一样需要大量补充，只要维生素 C 的量充足，便可以将部分被氧化的维生素 E 还原，恢复功能。在各项研究中指出：不同的状况需要不同量的维生素 E，例如 400 单位(IU)才能达到保护心脏的目的；一般人维持健康的最低建议量约是 15-18 单位(或是 10-12 mg α -TE, RDNA)，而为了达到抗氧化等保护作用，需要每日 250 单位的维生素 E，若是吸烟者，则需要加倍的维生素 E。服用维生素 E 的最佳时机是每餐饭后，因为她的吸收需要脂肪的协助。

β -胡萝卜素是维生素 A 的前驱物质，不过维生素 A 并不像 β -胡萝卜素具有良好的抗氧化作用，且维生素 A 过量时可能会中毒，引起恶心、脱发、骨头酸痛、倦怠嗜睡，而孕妇服用过量的维生素 A 可能使胎儿畸形。 β -胡萝卜素在人体内有两种抗氧化能力：可以与脂质过氧化自由基结合而中断脂质过氧化连锁反应，吸收氧气因为光线照射（例如在眼睛）而变成的激发氧气的过多能量，阻止氧化作用的进行。 β -胡萝卜素的主要食物来源是深绿、黄色的蔬菜和藻类，其中以红萝卜最具代表性。红萝卜有保护眼睛的效果，不仅是因为 β -胡萝卜素可以转变成维生素 A，对益于视网膜，也因为其中所含有的 β -胡萝卜素可以消除自由基，可以使眼睛免于形成白内障危机。而且摄取过多 β -胡萝卜素时并没有中毒之虞，除了长期大量摄取时(每天吃七、八条红萝卜，持续三个月以上)会使皮肤变黄外，并没有其他问题。在天然的食物中，各类的蔬菜和水果是最佳的抗老化(氧化)的选择。他们含有一些自然的植物化学成份(Phytochemicals)，例如黄酮类(Flavonoids)、引朵类(Indoles)物质、金雀异黄素(genistein)、西红柿红素(Lycopene)等等。Tab.5.2 列出了各种抗氧化物质的成份和他们的来源与效用。

目前我们对于自由基和抗氧化物质与老化和疾病的关系已经有一些了解，但是实际在面对老化和疾病时，仍然要记得：这些作法必须建立在均衡和充足的日常饮食上，才能发挥最大的功效。而有许多未解的疑问，只期待在不久的将来，医学界可以对这些问题有更突破性的发展，使人类健康长寿的梦想可以实现。

Tab.5.1、人体自行制造的抗氧化酶

抗氧化酶	存在位置	作用 (注一)	辅助因子及其 每日建议量(注二)	辅助因子的 主要食物来源
超氧化歧化酶 (Superoxide Dismutase, 简称 SOD)	粒腺体、细胞质	氧自由基 过氧化氢 ^{4:} + 氧	锌： 女-12 毫克 男-15 毫克 (最多不超过 50 毫克) 铜：2 毫克	锌：海产、肉类、肝脏、 蛋、黄豆、花生 铜：肝脏、肉、鱼、虾、坚果类
谷胱甘肽过氧化酶	血液、肝脏、	过氧化氢	硒：	海产、葱、洋葱、蒜

(Glutathione Peroxidase, 简称 GSHP)	粒腺体、细胞质	水+氧	女-55 微克 男-70 微克	
过氧化氢酶 (Catalase)	人体的各种组织	氧自由基 水+氧	铁: 女-15 毫克 男-10 毫克 (成人)	肉、鱼

注一：只将作用以简略的方式列出，并未详列反应物、产物和莫耳数。

注二：资料来自中华民国每日营养素建议量表(RDNA,82 年)、美国每日营养素建议量表(RDA)

Tab.5.2.各种抗氧化物质的成份和他们的来源与效用

名称	作用	最佳食物来源
维生素 C (Ascorbic Acid)	与羟基自由基作用、还原维生素 E 自由基	芭乐、奇异果、木瓜、柳橙、葡萄柚、青椒、花椰菜
维生素 E (α -Tocopherol)	阻止脂质过氧化连锁反应	葵花子油、红花油、玉米油黄豆油、小麦胚芽、杏仁
β -胡萝卜素 (β -Carotene)	中断脂质过氧化连锁反应、吸收激发氧的过多能量	深绿色蔬果，如胡萝卜、甜番薯、西红柿、木瓜、红肉李
黄酮类 (Flavonoids)	预防动脉硬化	鲜黄色蔬果，如苹果、香瓜、葱、红酒
引朵类 (Indoles)	抵抗肺癌、大肠癌	十字花科蔬菜，如花椰菜、青花菜、大白菜、高丽菜、芽甘蓝、芥菜
西红柿红素 (Lycopene)	去除氧自由基	西红柿、西瓜、樱桃、李子

第六章 智能氧化还原医学与网络治疗

现代西医学为人类的健康做出巨大贡献，对人类造成的伤害，也相当多，主要由于西医建立在实验分析还原基础上，把疾病的形成归结于所谓的“病因”，疾病的不可可能是“孤立”的病因引起，而是所有系统各种因素相互作用的总和。中医最早提出阴阳五行系统模型，具有先天的整体观基因，但中医根本没有氧化还原的概念。所有疾病包括癌症的发病基础是氧化还原失衡，任何以氧化还原为核心手段，建立以氧化还原为切入点的，构建“中医为本，西医为用”的智能氧化还原网络医学体系，实现氧化还原调控的量化、数学模型化及可预见性。

绝大多数的药剂通过直接或间接产生活性氧来阻止细胞周期中的关键步骤,从而直接杀死癌细胞(电离辐射,大多数化疗药物和一些靶向疗法)。作为从上皮细胞祖细胞进化而来的间充质癌症,他们几乎不可避免的拥有大量的抗氧化剂,从而有效地阻止其他高效的氧化剂疗法。这也使我们更好的理解为什么抗糖尿病药物二甲双胍(世界上最常用的医药产品)优先杀死氧化能力有缺陷的间充质 $p53^-$ 细胞。我们应该在更快的时间内开发更多新的药物来有效对抗 $p53^-$ 癌症。现实中，我们一味强调还原剂对癌症患者的调理作用，现实中已发现过度的还原剂治疗，反而促使肿瘤的发展和转移，应根据网络状态特点，在促使系统过氧化作用，杀死肿瘤细胞的同时，控制好氧化治疗“度”，利用机体局部或全身，短暂的氧化还原失衡，达到治疗目的后，迅速使用还原剂促使机体的修复，如此循环往复，不能机械使用氧化剂和还原剂治疗肿瘤，通过网络治疗学实现个性化、量化。

1 智能氧化还原医学

氧化还原酶蛋白质调控网络构建

尽管许多癌症,尤其是血液细胞的死亡率一直在稳步下降,但更重要的数据可能是许多上皮肿瘤(癌)和所有间充质肿瘤(肉瘤)在很大程度上仍无法有效地治愈的。尽管有越来越多各种各样的巧妙设计,基因靶向药物现在也在临床使用,但他们通常只是暂时阻止了多数癌症致命的破坏,如肺癌、结肠癌和乳腺癌,它们已成为转移性的肿瘤并且超越了熟练的外科医生或放射治疗医生所能达到的技术水平。即使我们将很快对大多数癌症是如何发生的以及其在基因和生化水平上的功能有综合性的看法,但现在对于许多经验丰富的科学家们来说它们的“治疗”似乎是一个比尼克松总统在 1971 年 12 月开始的“抗癌战争”更加艰巨的目标。

人们总是认为一旦癌症的基因诱导的分子途径为众人所知,药用化学家将继续开发更多有效的基因靶向药物。不像大多数‘抗癌战争’的早期支持者,他们认为 DNA 损伤的化疗药物在一二十年内会带来真正的胜利,而我认为即便不需要再过四个也得经过三个十年的集中研究,我们才能构建生物氧化还原网络,事实上,只有在 1988 - 2003 年的人类基因组计划为世界提供了高度精确的三十亿人类 DNA 序列,并构建基因蛋白质氧化还原网络后,才有可能真正的开始接近癌症的分子网络遗传复杂性。

通过 DNA 测序系统生物学揭示癌症的分子网络机制

到现在为止,我们知道在至少几百个人类基因(共 21 000 个基因)上的突变成为严重的异常细胞生长和分裂过程的“驱动程序”的,这就产生了人类的癌症。它们之所以产生这样的结果,是因为他们编码‘信号转导通路’的蛋白质成分,使外部信号(生长因子)从细胞表面受体沿着 24 条人类染色体移动到关键得启动子-增强子区域。他们开启了控制细胞生长和分裂的基因的表达并且逃避了程序性细胞死亡,后者多造成癌细胞的后期抵抗射线和化学疗法的治疗从而不断生长。最重要的是,细胞中存在多个分子通路构成的复杂网络参与细胞生长和增殖,每个都有自己的特定的基因表达的表面受体、胞质传感器、启动子和增强子,并且相互作用,构成复杂的网络。

这些途径之间存在许多潜在的串话,对于癌症来说,当原有途径受阻时允许新的 DNA 突变创造新的途径。我们已经知道,以基因 BRAF 为靶基因的抗黑色素瘤药物 Zelboraf 的耐药性的产生源自高频率的驱动途径串话,同时当靶向药物 Iressa 和 Tarceva 被应用于抵抗 EGFR 驱动的肺癌时,也会产生对其的抗药性。

当肿瘤细胞周边环境成为缺氧性时,伴随着肿瘤细胞经历从上皮细胞到间充质细胞的转换(EMTs),抗基因靶向抗癌药物在底层的基因表达模式中也产生了激烈的变化。EMTs 产生自由浮动的间充质细胞,它们扭曲的形状和持续很高的 ATP 合成潜能给它们变形细胞样的运动提供了能量,使他们转移至身体其他部位(脑、肝、肺)。只有当他们如此的转移,大多数的癌症才会变得真正地危及生命。

EMTs 离开未受损伤的 DNA 碱基已有的序列⁴,而改变他们的 RNA 转录方式。根本的转录调节是位点特异性的 DNA 结合蛋白质,有时调节 RNAs,招募需要的因子到基因来识别这些基因。这包括一般转录因子和酶,利用它们来修改染色体 DNA 上的组蛋白和 DNA 本身。这些酶介导甲基化和组蛋白乙酰化作用,并且以各式各样的方式完成核小

体的改造和 DNA 碱基的甲基化,这些改变可以影响特定基因的表达。转录的调节已远远超出了其在影响癌细胞如何应对周围环境的变化中的作用。这一调节成为了所有的伴随受精卵转变到成熟的生物分化细胞(肺、肾等)的多种交换机制的基础。

有效的抗间质肿瘤细胞药物产生的许多障碍一直是对外部驱动信号通路推进它们像干细胞一样生长和随后的分化的忽略。直到现在大多数注意力一直集中在 Wnt 信号途径,该途径发送 b-连环蛋白进入细胞核激活 TCF 转录因子,后者在 EMTs 和干细胞功能中发挥重要的作用。一种更重要的拮抗剂可能实际上已经在引起我们的注意将近二十年,它是一个或更多免疫和炎症的细胞因子中介物,尤其是 IL-6 白细胞介素。例如,IL-6 血清水平稳步上升,使得无法治愈的癌症越来越危及生命。自分泌循环可能存在于细胞因子结合各自的细胞表面受体引起下游基因活性途径,这不仅产生更多 IL-6 而且通过阻断细胞程序性死亡(凋亡)的主要途径给各自的癌细胞一个几乎真正永生的光环。细胞因子推动其他的静止的间质肿瘤细胞生长和分裂,这可能解释了为什么在那些经常服用抗炎药物如阿司匹林的人中很少发生癌症。

不幸的是,本身固有的非常大量的蛋白质的表达量的起伏使得间质肿瘤细胞脱离静止状态进入细胞周期使得除细胞因子外的还有其他什么驱动蛋白质可作为药物开发的重点一直非常难以了解。理想情况下,我们应该首先关注发现癌症细胞增殖的抑制剂作为癌细胞生长的抑制剂。这么说,抑制细胞分子构建模块的合成将不仅减缓癌细胞的新陈代谢,而且也会减缓我们身体正常的功能细胞的新陈代谢。相比之下,通过细胞周期阻止蛋白质特定的移动应该远离我们身体绝大多数细胞的正常运作,从而产生更少的副作用。

一直被认为,与强大的基因转录激活剂 Myc 相反的蛋白质是开发细胞增殖抑制药物的一个关键。第一个被了解的作用是驱动造血淋巴瘤(例如.伯基特氏淋巴瘤),现在也已经发现 Myc 是迅速致命的小细胞肺癌的一个关键的驱动因子,同时可能也是很多无法治愈的晚期癌症的驱动因子,包括受体失活和导管乳腺癌。很多 Myc 可能是大部分真正的不可治愈的癌症的一个必要的特征。与此同时,它开启了 1000 多种不同的蛋白质的合成,而这些蛋白质是细胞通过细胞周期所必需的。虽然这多数由 400 个氨基酸组成的多肽在分子水平上是如何工作的还有待解决,但它们似乎发挥了不能由任何其他类转录因子所取代的独特的作用。不像我们的第一直觉,Myc 在某种程度上是一个开关基因活动的指令,它是一个表达活动的非线性放大器,除了即时的早期基因表达于 Myc 之前外,广泛存在于其它活性基因的表达中。在开发阻断其促进细胞增殖活性的药物的方面已经做出了很多重要的努力。不幸的是,所有这些方向的努力到目前为止还没有成功。

高 Myc 水平的增殖细胞很少能比低 Myc 水平驱动细胞更有效地通过有丝分裂周期。高 Myc 水平为什么会致更多有丝分裂产生的染色体异常这一疑问最近通过旨在揭示“协同致死”基因的大量 RNAi 筛选获得了解释,因为该基因只有在高 Myc 的条件下才有重要作用。最出乎意料的是,他们指出 SUMO 激活的基因 SAE1 和 SAE2 的关键的作用是参与蛋白酶体特异的蛋白质降解。当他们的功能被抑制时,大量的 Myc 驱动基因在某种程度上会成为开关的切换器。正如预期的那样,许多有关有丝分裂纺锤体形成和分解方面的功能都会受到影响。一个很少预测到的

次级功能是基于泛素的蛋白酶体介导的蛋白质降解。可以想象,高 Myc 水平驱动的增殖细胞的快速增长产生更多的参与有丝分裂的蛋白质超过了他们各自的蛋白酶体能及时降解的能力。在任何情况下,旨在抑制 SAE1 和 SAE2 的药物应该优先杀死快速增生的癌细胞。

CD 激酶 1(CDK1)在细胞周期的 S 期晚期与 A 类细胞周期蛋白一起发挥作用,其供给量的减少会导致产生高 Myc 水平的缺陷。只要 Myc 是正常细胞的水平,增殖细胞就会有足够的 CDK1。但当更多的 Myc 导致细胞周期增快时,将会需要更多的 CDK1 以防细胞分裂失败。因此,它为有效的抗高 Myc 水平驱动的癌症的药物的开发提供了一个主要的候选物。

必须更多地集中于因广泛的代谢和氧化的缺陷而产生的肿瘤细胞不受控制的生长和增殖能力。因为人类癌症能够驱动更为强烈的糖酵解状态,他们不断增加的代谢压力使他们特别容易遭受突然降低的重要的 ATP 能量供应。3-Bromopyruvate 是己糖激酶和氧化磷酸化强有力的双重抑制剂,它可以杀死高度危险的超过更有活力的正常肝细胞 10 倍的肝癌细胞,所以有能力将其真正治愈,至少在老鼠中,可治愈其他药物高度不可治愈的癌症。这个结构非常不同的己糖激酶抑制剂 2 脱氧葡萄糖,通过它能够阻止糖酵解,它也有可能成为一种重要的抗癌药物。毫不奇怪,它与产生 ATP 的氧化磷酸化的抑制剂结合甚至能更好的发挥作用,如线粒体靶药物 Mito Q。

一个关键的细胞响应 ATP 水平下降的中介是 AMP 依赖型蛋白激酶 AMPK,它在营养过剩时磷酸化关键的目标蛋白质从而推动新陈代谢远离合成代谢增长模式。它通过抑制 mTOR 减慢蛋白质合成,并且通过磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶减缓脂质合成。糖酵解途径产生细胞的构件是由 AMPK 通过磷酸化 p53 转录因子间接控制的。在细胞周期阻滞时期,激活的 p53 通过打开其 TIGAR 基因靶位点来减缓糖酵解。其各自的蛋白质分解糖酵解的关键调节因子果糖 2,6 二磷酸并且通过打开 p21 基因进一步阻断细胞周期。

肿瘤细胞的优先凋亡反映了高的 p53 水平

早期上皮癌细胞增强的凋亡能力,与正常细胞相比,反映出较高含量的激活的 p53 转录因子。p53 阻遏物 MDM4 和 MDM2 的超表达和放大在癌症各类型中是常见的。对于黑素瘤,通过 MDM4 的超表达 p53 的功能通常是关闭的。通过抑制 MDM4 使黑色素瘤更能得以治疗的药物已经存在。了解更多关于为什么 p53 激活有时会导致细胞周期阻滞(衰老)以及在不同情况下导致凋亡,这对于不久的将来仍然是一个重要的挑战。

p53 如何打开细胞凋亡首先是通过 1997 年在 Bert Vogelstein 的 Johns Hopkins 实验室开展的优雅的基因表达研究所揭示的。虽然仅仅在凋亡时期寻找基因表达,但是他们发现了一组 13 个 p53 诱导的基因(PIG 基因),每一个都有可能在细胞活性氧自由基(ROS;过氧化氢,OH⁻放射物和 O₂⁻超氧化物)的合成中起重要作用。例如,PIG3 编码一个醌氧化还原酶,它是一种有效的 ROS 调节因子。在下游过程中, p53 靶基因也通过开启大约 10 种不同的线粒体功能蛋白如 BAX,PUMA 和 NOXA 以及死亡受体 DR4 和 DR5 等的合成而发挥着重要的作用,其在凋亡阶段帮助通过许多连续的蛋白质水解阶段的作用方式有待阐明。

同样重要的是,p53 打开参与细胞凋亡(细胞程序性死亡)消除的关键蛋白质的合成,这么说,通过不可持续的代谢

压力或暴露于紫外线和电离辐射引起的细胞染色体的损伤使得这些细胞没有长期的未来。因此,消除这些细胞是复杂的一系列大量的线粒体位点的降解事件。随着在凋亡时期持续阶段的阐明,各自的死细胞失去线粒体功能并且释放细胞色素 c,最终在 DNA 解体中细胞溶解。

氧化还原失衡与蛋白质调控网络

药物影响下线粒体电子传输链的渗漏可以提高活性氧自由基的水平。线粒体的电子传递产生的 ATP 和热是通过 ROS(如 OH^\cdot 放射物,过氧化氢和 O_2^\cdot 超氧化物)的生成强制偶联的。通常,有效的抗氧化分子如谷胱甘肽和硫氧还蛋白可以防止 ROS 分子不可逆转地破坏关键的核酸和蛋白质分子。当数量正常时,它们不能处理氧化磷酸化被线粒体特异药物抑制时更大数量 ROS 的生成,这些特异的线粒体药物如鱼藤酮可以阻断 NADH 反馈进入呼吸链或 3'-3' 二吡啶甲烷(DIM),其活性组分在著名的化学预防的甘蓝类蔬菜中且可以抑制线粒体 F1F0ATP 合成复合体。还剩下的 ROS 分子通过氧化线粒体内的靶位点诱导受过量氧化压力损伤的细胞的凋亡消除。DIM 已经作为一种辅助治疗人类复发性呼吸道乳头瘤病的药物。通过 ROS 诱导凋亡的分子机制(s)是有待希望很快被发现。现在,如果他们不以某种方式直接氧化并且以此激活一个或更多的参与 p53 介导的细胞凋亡的 BAX 状蛋白质,我们将感到惊讶。

ROS 自身可以介导细胞凋亡是最近通过“分类中第一个”抗癌线粒体药物 elesclomol(Synta Pharmaceuticals 通过对抗凋亡药剂的筛查发现)的发现令人信服地显示出来的,该药物可以通过促进 ROS 的生成来杀死癌细胞。当这些产生的 ROS 分子被同步管理的抗氧化分子 n -乙酰半胱氨酸破坏时,癌细胞的优先死亡将停止。Elesclomol 不引起非癌细胞凋亡可能起因于通过正常的线粒体电子传递系统产生的固有的低水平 ROS。

elesclomol 通过 ROS 的生成促进细胞凋亡,提出了质疑,是否通过抗癌治疗引起的大多数程序性细胞死亡也是 ROS 诱导的。长期的疑虑被为什么高度氧敏感的“低氧诱导的转录因子” HIF1a 是由“微管结合”的抗癌紫杉醇灭活,直到现在都认为有很不一样的作用,如抗癌紫杉烷类和抗癌 DNA 插入的拓扑异构酶如拓扑替康或阿霉素,以及框架迁移等诱变剂如吡啶黄。所有这些看似无关的事实最终通过以下的假设变得有意义:不仅电离辐射通过 ROS 产生凋亡而且当今最有效的抗癌化疗药物和最有效的框架迁移诱变剂也通过产生 ROS 诱发凋亡。紫杉烷通过其对 DNA 的绑定产生 ROS 变得为人所知,这源自于通过实验表明了其对广泛的不同敏感性的癌细胞系的相对有效性与各自的抗氧化能力呈负相关。几乎所有的抗癌制剂诱导细胞凋亡都是通过一个常见的 ROS 介导的方式进行的,这解释了为什么癌症变得抗化疗控制同样也耐电离放射治疗。

虽然我们知道 ROS 通过其诱导某些细胞的凋亡的作用对生命有积极作用,这些细胞能够长期生长,我们害怕他们对关键蛋白质和核酸分子造成不可逆转的损害。因此在不需要的时候,他们不断地由抗氧化蛋白如谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和硫氧还蛋白所中和。Nrf2 转录因子控制他们以及许多更小的抗氧化剂的合成,这可能出现在我们所知道的生命开始后不久。最重要的是,在位于剑桥的英国癌症研究中心的 David Tuveson 的实验室最近指出,Nrf2 的合成以某种方式被细胞生长和分裂促进的 RAS,RAF 和 Myc 癌基因所调节。从生物学的角度来看,这是合理的,因为当 DNA 更多的复制时我们希望抗氧化剂存在。

事实上,由 RAS 和 Myc 驱动的癌细胞在很大程度上是最难以治疗的,可能因此常常归因于他们高水平的 ROS 损伤的抗氧化剂。他们高的抗氧化水平是否完全解释了胰腺癌有效的不能治愈性还有待证明。事实上,晚期癌症经常有多个拷贝的 RAS 和 Myc 癌基因强烈暗示着他们的一般不可治愈性超过偶然的高的抗氧化水平所引起的癌症。研究其他什么分子的存在开启了 Nrf2 的表达显然是重要的。在酵母的生命周期也可能是大多数生物的生命周期中,氧化磷酸化与 DNA 合成发生是有很清晰的时间间隔的。在细胞周期中, Nrf2 水平是否也要上下波动仍然是重要的即将知道的事情。

已经存在的造血细胞实验显示在造血细胞中 ROS 生成剂三氧化二砷(As_2O_3)的癌细胞杀死能力与主要细胞抗氧化剂谷胱甘肽的水平具有负相关性。 As_2O_3 同时也去除了在细胞的新陈代谢中几个关键步骤所需的硫氧还蛋白的还原力。它抑制硫氧还蛋白和谷胱甘肽的能力扩大了其对许多超出早幼粒细胞白血病的重大癌症成功应用的潜力。抗坏血酸也能增强 As_2O_3 的细胞毒性效应,虽然它在细胞中的抗氧化作用为人所知,但它也转化为其氧化形式脱氢抗坏血酸。不幸的是,直到现在,我们还没有临床有效的方式降低谷胱甘肽的水平。通过药物丁硫氨酸 sulphazine 的应用降低其水平,阻止其合成导致 Nrf2 转录因子迅速上调,反过来上调谷胱甘肽的合成[46]。一个更一般降低抗氧化剂水平的方法是应用 motexafin gadolinium,它是一类称为 texaphyrins 的卟啉分子中的一员。它通过一个被称为无用的氧化还原循环的过程从抗氧化剂转移氢到产物 ROS。不幸的是,临床试验旨在展示其化疗和放疗的增强,迄今只显示一定的生命的延长而不是治愈。

通过选择在肿瘤细胞中比在正常细胞中优先诱导细胞凋亡的化合物,最近发现来自蕁麻植物的自然产物 piperlongumine 是一种潜在的抗癌药物。最令人兴奋的是,它可以通过其绑定到一些关键的细胞内抗氧化剂(如谷胱甘肽 S 转移酶和羰基还原酶 1)的活性位点调节自身的作用,已知这些抗氧化剂参与细胞内对 ROS 诱导的氧化压力的反应。Piperlongumine 不能提高非癌细胞中 ROS 的水平,可能是由于其固有的低水平的抗氧化剂,依次,后者是由于 Nrf2 转录因子活性很小。

无毒的抗血管生成蛋白血管内皮抑制素(1990 年代后期在 Judah Folkman 的波士顿实验室发现以及现在在北京被 Yong zhang luo 进一步研究)只有当其与传统的化疗药物一起使用时显示抗癌活性。困惑了我很久的事实,可能是由于化疗组分提供了杀死癌细胞所需的 ROS。由于血管内皮抑制素作用产生的自身缺氧可能并不足以杀死癌细胞。一个类似的说明可能解释了为什么 Genentech 的阿瓦斯丁也只能在与化疗结合时才起作用。相比之下,由 Zelboraf 研究的突变体 BRAF 黑色素瘤细胞在没有任何明显的 ROS 直接来源的情况下则能很好地发挥作用。可以想象,由于其关掉 RAS-ERK 途径以某种方式关闭了 Nrf2 通路而产生的代谢压力,使得 ROS 增加到杀死药物削弱的黑色素瘤细胞所需要的水平。

十多年来,已存在的太长时间被忽略的证据表明正常干细胞比他们的分化后代具有更低的 ROS 水平。仅仅一年前,更令人信服的实验表明,乳腺癌干细胞也比他们的癌变的上皮样后代细胞含有较低的 ROS 水平。所有的干细胞,不论是正常细胞或是癌细胞,由于它们相应的突出的抗氧化分子如谷胱甘肽和硫氧还蛋白水平较高,可能都有较低

的 ROS 水平。最有可能的是,这些高度数量的抗氧化分子已经进化到保护染色体 RNA 免受 ROS 诱导的损伤,更是保护染色体 DNA 在细胞周期过程中经历压缩变化时的暴露区域。是否所有的分裂细胞都有较高的抗氧化剂水平有待研究。如果是这样,所有的干细胞对 ROS 诱导的凋亡比分化细胞具有更多的抗性,产生富含更少抗氧化剂的子代细胞。

哈佛医学院的 Kevin Struhl 实验室首先发现了二甲双胍,它是一种氧化磷酸化第 2 阶段的阻滞剂,可以选择性地杀死干细胞。当其与化疗药物同时应用来阻止 xenographic 肿瘤生长时,它如果不能真正治愈也可诱导延长缓解病情。但当这些实验中去除二甲双胍时,后续不能杀死的间充质干细胞的增殖可以让这些 xenographs 长成致命性的形式,这表明化疗本身并没有杀死干细胞。这个最广泛使用的抗糖尿病药物的高度的杀死晚期间充质癌细胞的能力可能解释了为什么那些经常使用它的人也减少了许多癌症的发生率。

二甲双胍目前正在被添加到许多抗癌化学疗法的试剂中,以此看它是否能放大它们在人类中的有效性。事实上,二甲双胍对 p53⁺细胞更有效性,这表明它可能对晚期癌症是最活跃的,因为绝大多数的晚期癌症细胞失去了所有的 p53 基因。相比之下,高度化疗放疗敏感的对大多数抗癌药物开发可能很好的早期癌症显示出小的二甲双胍有效性。到 2013 年底,我们应该知道它是否能够彻底提高任何现在通用的疗法。高度集中的新药开发,应开始转向发现除二甲双胍之外的能够选择性地杀死干细胞的化合物。而且二甲双胍为什么优先杀死 p53⁺干细胞的原因应该更积极地去寻求。

现在大量的营养干预试验使用了抗氧化剂 β-胡萝卜素、维生素 A、维生素 C、维生素 E 和硒,它们显示在预防胃肠道癌症和降低增加的死亡率方面都没有明显的效果。事实上,它们似乎稍微缩短了那些食用它们的人的生命。事实上,未来的数据可能表明抗氧化剂的使用,特别是维生素 E,将导致少数癌症,它们并不是已经就存在的,而是因为抗氧化补充剂的使用。蓝莓最好被吃掉是因为它们的味道很好,而不是因为对她们的食用会导致癌症减少。

2 氧化还原协同整体治疗

疾病数学模型化。治疗干预网络模型、协同多元化祛病,确保机体功能可逆。常规疗法的负面副作用可能与疾病本身一样具有挑战性。癌症,是因为缺陷细胞和(或)突变细胞在发展过程中、未能被免疫系统及时识别和清除。由于癌细胞不受正常的新陈代谢机制监管、它们无限制地复制,最终控制了身体系统。导致癌症的细胞分解,受到两个因素的影响: REDOX 引导下的基因表达削弱和混淆了免疫系统,以及直接引起免疫细胞功能障碍的 REDOX 不平衡。近来的科学研究已经表明,当前的癌症疗法、包括基因治疗方法效果不好,因为癌细胞一再发生突变、超出了药物作用。有证据表明:癌症主要是一种 REDOX 疾病(氧化还原疾病)。与健康细胞不同,癌细胞主要从糖酵解中获得能量,即使它们存在氧气 - 换句话说,癌细胞渴望葡萄糖。此外,癌细胞线粒体是电子超极化的,这意味着线粒体中的 REDOX(氧化还原)反应不能像正常情况那样运行,使得 REDOX(氧化还原)平衡潜力(电位)非常“关闭”。这似乎就很清楚了,⁵⁶关于癌症预防和治疗方面,聚焦于 REDOX(氧化还原)潜力(电位)是有益的。什么是 REDOX 信号分子?我们身体工作方式的核心,是产生能量,通过氧化还原生化反应将食物和氧气转化成能量、二氧化碳和水。这称为细胞呼吸。大分子被分解成更小的分子,在这个过程中释放能量。能量

交换涉及电子从一个分子转移到另一个分子。这种被称为克雷布斯（Krebs）循环的“燃烧”会产生细胞能量（ATP）以及各种分子级别副反应。在这些副反应中产生很小的分子集合，其大小从 2-4 个原子变化，被称为 REDOX 信号分子（RSM）。它们以每秒上百万次的速度产生，也同样快速地完成它们的工作。难怪这些分子在我们的生物学中如此关键。

细胞内所有这些能量创造活动的发生场所叫做线粒体。有一些细胞，每个细胞有 5000 个线粒体（心肌），有些只有少数几个（结缔组织）。谢天谢地，我们的心脏细胞在创造和使用能量方面非常高效，它们不知疲倦、从不停歇地工作。细胞中产生的 RSM 有许多重要的使命。他们作为细胞内外的信使。它们指导诸如细胞分裂，细胞死亡循环和细胞膜受体看门者之类的细胞活动。

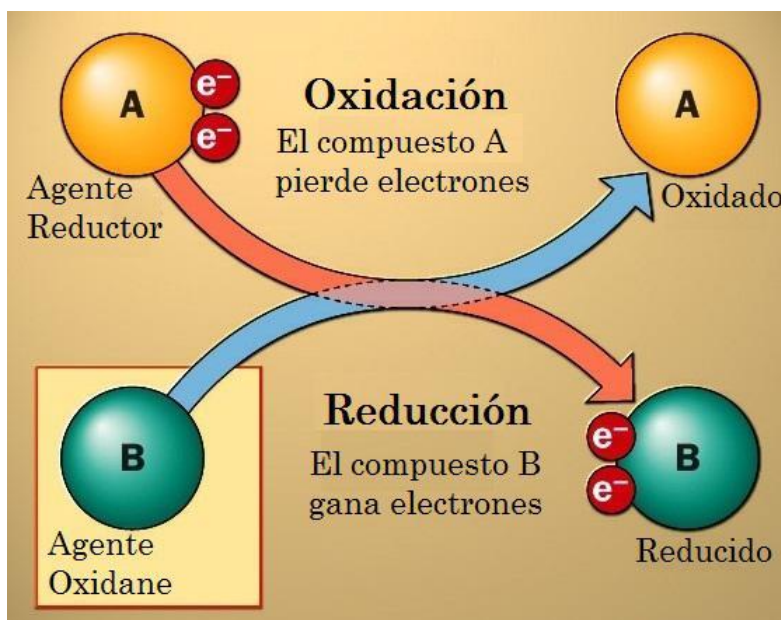


Fig.6.1 氧化还原平衡与治疗原理

我们应该把线粒体看作是我们生物学的核心，而 REDOX 信号分子则为其提供了一种将自身与细胞结合在一起的方式，最终将生物体组织结合在一起。这些微小的 RSM 提醒线粒体适应受到其他器官影响的细胞环境的实时变化。

简单说来，REDOX 是指原子之间有电子转移的化学反应。这个词是还原和氧化的合体词。前者是指获得电荷，后者则是失去电荷。在人类生物学中，氧化的压力或者说“生锈”的内部过程不断挑战我们。我们在各种 REDOX 机制的帮助下适应这一挑战，帮助我们保持平衡。例如，葡萄糖被氧化以产生能量，这种氧化还原反应使我们能够活着。在这个反应中产生了 REDOX 信号分子，引导和指导其他重要细胞活动，如帮助细胞清除废物，自我修复和自我防护。有趣的是，REDOX 反应的反向对照过程是光合作用。在光合作用（植物）中，二氧化碳和水在阳光和叶绿素的帮助下变回葡萄糖和氧气。

目前研究发现，在癌变与抑癌过程中，活性氧与自由基均发挥着重要作用。一直以来，人们都比较重视正常细

胞和癌细胞的差异与氧的关系。在癌细胞和癌组织中 ATP 产生依赖于需氧的线粒体,同时也有很大部分依赖于无氧糖酵解。事实上,癌细胞和癌组织主要在氧浓度低的机体内环境下生存,这与细胞内 pH 值偏酸性相一致。而且,癌细胞比正常细胞的抗氧化防御系统脆弱,抗癌剂在机体局部多可产生活性氧和自由基并大量聚集于癌组织局部,这就更容易攻击癌细胞而发挥抗癌作用。增殖能力强的癌细胞其糖代谢系统和线粒体也发达,在任何环境下都能产生能量而且维持于较高状态。大多数抗癌剂主要作用于线粒体引起其功能损伤从而发挥抗肿瘤作用。

3 抗癌剂与氧化应激

大多数癌细胞过了某一时期就将快速分裂而生长。因此,很多抗癌剂都是针对选择性杀伤快速生长的细胞而设计的。已有报道指出,癌治疗中最有效的现代化学疗法,第一次世界大战期间使用的芥子气,其长期毒性之一就是骨髓的抑制。对于癌治疗来说,最多应用的化疗药都是联合用药。作为抗癌剂,虽有长春新碱(vincristin)等植物的生物碱、放线菌素(actinomycin)等抗生素天然毒素,最近又人工合成了许多抗癌药,如环磷酰胺、亚硝基脲类及顺铂等有机金属化合物。这些药物几乎都是通过与 DNA 结合造成细胞不可修复的损伤而达到治疗癌症效果。还有阻断 DNA 及前体合成的代谢性拮抗剂。这些化合物的细胞毒性是化学疗法杀死癌细胞的基础。以 DNA 为靶点的抗癌剂在发挥作用时多会发生氧化应激。这些抗癌剂可在癌局部产生大量活性氧和自由基从而攻击癌细胞发挥抗癌作用。但是,此时产生的大量活性氧族引起的是非特异性氧化损伤,因此不仅癌细胞,连正常组织也会因为强氧化应激而受损。在增殖力较强的癌细胞中糖分解系统和线粒体均发达,能量产生也多。有报道指出,有些抗癌剂是通过损伤线粒体而起到抗癌作用。线粒体的电子传递链一旦受损就会泄漏电子,氧分子会因为得到一个电子而还原成 $O^{\cdot-}$ 。因此,在线粒体产生的活性氧族可增强抗癌剂的细胞毒性。

有代表性的抗癌剂包括:与 DNA 结合而阻断其复制的烷化剂、阻断 DNA 合成所必需前身物质的代谢性拮抗剂、直接阻断 DNA 合成的抗癌性抗生素、损伤细胞分裂所必需的微小管的植物生物碱、破坏 DNA 双螺旋结构的拓扑异构酶阻断剂等。另外也有细胞因子、激素及类固醇等用于化学疗法。大部分抗癌剂最终都是以阻断 DNA 复制和细胞分裂来发挥作用。反复无序的细胞分裂是肿瘤细胞的特点,抗癌剂就是通过抑制其分裂来抑制肿瘤的增殖。很多抗癌剂都是既阻断 DNA 复制同时也抑制细胞分裂,但抗癌剂不仅能阻断细胞分裂,也能引起各种各样的细胞功能障碍。例如,核 DNA 是通过修复染色体结构来更好的发挥保护作用,不具有组蛋白的哺乳类线粒体 DNA 则完全和裸体的一样,其氧化应激能力很弱。综上所述,线粒体是产生活性氧族的主要场所,线粒体一旦损害,就会阻断电子传递链而产生大量活性氧。另一方面,很多抗癌剂的抗癌作用与活性氧有关。因此,由于抗癌剂产生活性氧,进而又引起线粒体损伤以致又产生更多的活性氧,从而加重了线粒体和细胞损害,以致诱发细胞死。近年来已明确的是,线粒体是凋亡信号的产生场所,即抗癌剂产生的活性氧族可引起线粒体膜损伤并除极化,使存在于内外膜之间的细胞色素 C 从细胞质中释放出来形成 Apaf₅ 复合体,作为细胞凋亡信号来起作用。此现象也参与抗癌剂的抑癌作用。

放射治疗是最主要的肿瘤治疗手段之一。但是放射抵抗仍然是导致放射治疗失败的主要因素,极易导致肿瘤的

复发和转移。通常联合使用特定化学药物，对放疗提供增敏作用，并杀伤未发现的远处转移灶。放射治疗利用高能电离辐射（Ionizing radiation）产生 DNA 双链断裂，从而诱导周期停滞、衰老或不同方式的细胞死亡，包括凋亡，坏死，自噬和有丝分裂灾难等。除了直接损伤 DNA 外，电离辐射还可以通过间接效应对生物体发生作用。例如，电离辐射可以通过细胞水的辐射分解和氧化酶的刺激产生诸如氧自由基和过氧化氢的活性氧（Reactive oxygen species, ROS），从而损坏核酸、蛋白质和脂质并引起细胞损伤乃至死亡。然而，放疗是否能够诱导其它未知的细胞死亡方式及其在放疗抵抗中的作用仍未可知（Fig.6.2）。

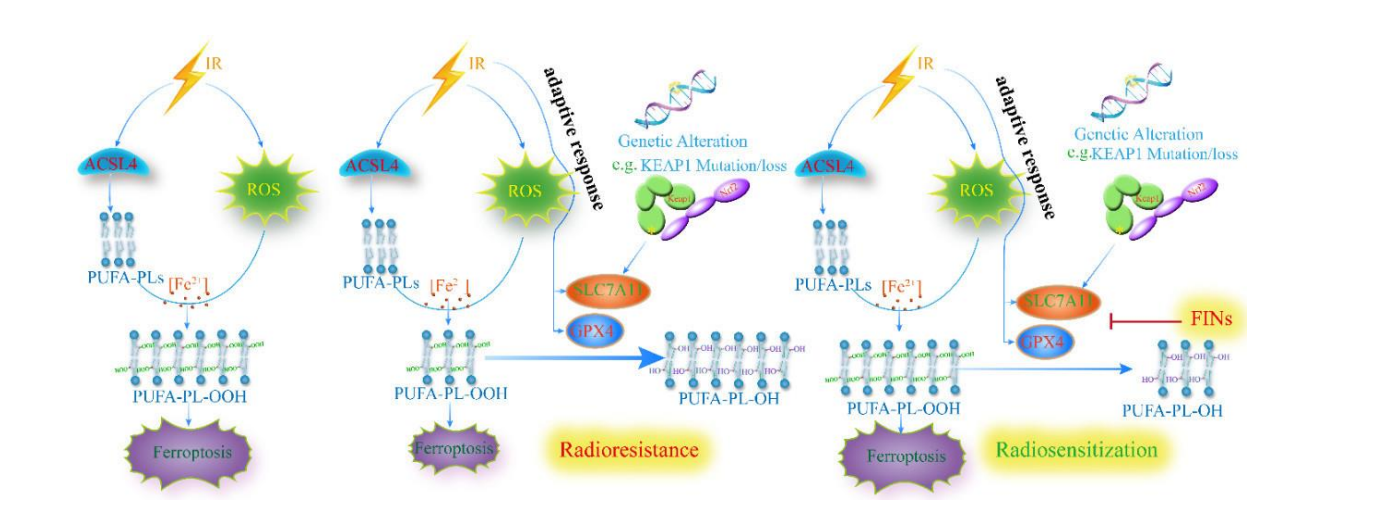


Fig.6.2 放疗诱导创伤氧自由基致癌细胞死亡

烷化剂是通过与 DNA 和细胞内蛋白结合来诱导架桥反应而阻断 RNA 转录和 DNA 复制。但是，细胞的一部分损伤，不仅有核的参与也有线粒体的参与。例如，环磷酰胺产生的活性氧族可造成线粒体继发性损伤。此外，ACNU 可引起线粒体损伤；白消安 (busulfan) 可引起线粒体 DNA 损伤；BCNU 可通过引起线粒体膜除极化而发挥抗癌作用；异环磷酰胺的代谢产物也可损伤线粒体功能。本类药物与细胞的核酸代谢及核 DNA 复制所必需的基质有类似的结构，摄入细胞内后可被各种酶活化而阻断 DNA 和 RNA 合成，这被认为是此类药物发挥作用的主要机制。有报道称，Ara-C 就在于损伤线粒体的呼吸功能。

抗肿瘤性抗生素有很多种，其特征和作用机制亦多样。阿霉素等蒽醌类抑癌剂因为有苯醌结构，借助微粒体的 NADH-细胞色素 P450 还原酶可使其一个电子被还原，生成半苯醌基，半苯醌基可使分子氧还原一个电子形成 O⁻。这样，苯醌化合物的氧化还原循环产生的 O⁻ 形成 OH，通过对 DNA 链进行边氧化修饰边切断而发挥抑癌作用。多被用于实体癌及血液恶性肿瘤的治疗，但如果过量又会引起心脏毒性，这就限制了给药量。与阿霉素的抑癌作用机制一样，本药的氧化还原循环产生活性氧族而攻击心肌细胞从而引起副作用。半苯醌基可产生多种活性氧族，与此同时失去氨基糖的阿霉素的甙元（非糖部分）则聚集于线粒体内膜引起呼吸障碍。众所周知，如果心脏线粒体功能低下，心肌就会受损。阿霉素也可与线粒体的细胞色素 C 氧化酶反应，阻碍其酶活性。阿霉素可氧化修饰心肌线粒体 DNA，导致 8-OH dG 蓄积。线粒体如果进一步受损就会引起 DNA 缺失。因此，在组织和细胞内，就会由于

阿霉素引起线粒体膜功能损伤及其 DNA。

4 活性氧（reactive oxygen species, ROS）与抗癌治疗

活性氧（reactive oxygen species, ROS）是机体氧化应激时产生的主要分子，一直以来被认为是肿瘤发生、发展和复发的重要因素。然而近年来对 ROS 的研究发现，ROS 可以通过加速肿瘤细胞死亡而达到治疗的目的。目前，以增加肿瘤细胞内 ROS 水平为目的的药物渐渐应用于临床。现就 ROS 在肿瘤治疗中的研究进展做简要综述。肿瘤细胞内 ROS 水平在正常细胞内，氧化与抗氧化系统维持在相对平衡的状态，促氧化水平的升高或者抗氧化能力的减弱都会导致体内 ROS 含量的升高，从而引起一系列变化。肿瘤细胞内 ROS 水平较正常细胞高，所以肿瘤细胞处于氧化应激状态，肿瘤细胞对 ROS 的敏感度较正常细胞高，这为三氧化二砷、吉西他滨等促氧化性药物治疗癌症提供了理论依据。

ROS 在肿瘤治疗中的功能 一直以来，人们普遍认为 ROS 能够促进肿瘤的发生、发展，但是，DeNicola 等第 1 次利用小鼠模型表明 ROS 能够缓解某些特定的癌症，发现细胞中氧化还原状态的调节在决定他们的肿瘤形成潜力中似乎是一个重要因素，所以细胞的氧化还原状态很可能成为潜在的治疗目标。因此，越来越多的人开始关注 ROS 在肿瘤防治中的作用，通过近年来的研究发现，ROS 主要通过以下几个方面发挥抑瘤作用。

ROS 通过促进肿瘤细胞凋亡发挥抑瘤作用 细胞凋亡的死亡受体途径 Fas-FasL 和线粒体途径在很大程度上都依赖于 ROS。并且这两种途径是相互联系的，也与 ROS 水平有关。FasL 诱导细胞内 ROS 的产生，有研究表明，FasL 激活 Rac1 蛋白的表达，这种激活由 Ras 信号调节，而 Rac1 蛋白能够将电子从烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸中传递到分子氧（O₂）形成 O₂⁻，而产生的 ROS 通过泛素化下调凋亡调控蛋白半胱天冬酶（caspase）-8 样抑制蛋白的表达，caspase-8 样抑制蛋白的减少能够激活下游分子 caspase-8，进而引起细胞凋亡。另外，ROS 作用于细胞膜上的磷脂酶 A₂，引起细胞内 Ca²⁺ 释放或 Ca²⁺ 内流，Ca²⁺ 的增加反过来促进 ROS 的产生，ROS 能够激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号传导通路，进而参与 Fas-FasL 介导的细胞凋亡，而这种凋亡同时受 p38 丝裂原活化蛋白激酶的下游分子 c-Jun 的调节。Cox 等研究发现 H₂O₂ 通过增加 Fas 和 FasL mRNA 的表达诱导细胞凋亡，这种过程是由 cAMP 调节的。线粒体是产生活性氧的主要部位，ROS 的增加能够导致线粒体膜通透性转运孔（MPT）开放，MPT 的开放引起线粒体跨膜电位（ $\Delta\psi_m$ ）降低，细胞色素 C 释放，继而激活一系列 caspase 酶，诱导细胞凋亡的发生。另一方面，在细胞凋亡过程中，ROS 的增加与 Ca²⁺ 浓度增加也存在着密切关系，Cao 等研究发现在表面活性肽所诱导的乳腺癌细胞 MCF-7 凋亡途径中，ROS 的产生引起内质网和线粒体中的 Ca²⁺ 释放，两者的增加导致 MPT 开放和 $\Delta\psi_m$ 降低，MPT 开放和 $\Delta\psi_m$ 降低反过来引起细胞质 Ca²⁺ 的增加，继而使线粒体中 Ca²⁺ 增加，由此形成循环促进线粒体途径的细胞凋亡。既往的研究曾经证明抗凋亡基因 Bcl-2 的过度表达减少氧自由基的产生，但现有研究表明，某些化疗药物诱导产生的 ROS 能够下调 Bcl-2、上调 Bax 的表达，引起 Bax/Bcl-2 比例增加，进而参与线粒体途径的细胞凋亡。

ROS 导致肿瘤细胞坏死 细胞坏死和细胞凋亡是细胞死亡的两种方式，已有研究表明，细胞内过量的 ROS 诱

导细胞凋亡,大量的 ROS 就会引起细胞坏死,当然,在相同的组织中坏死和凋亡也会同时发生。HYDI 是一种 D-氨基酸肽,研究表明 HYDI 以 ROS 依赖性方式导致多发性骨髓瘤细胞的坏死。由于肿瘤细胞对 ROS 的敏感性较正常细胞高,所以 ROS 能够选择性杀伤肿瘤细胞。为了阐明 p53 基因在应对氧化应激时所诱导的细胞凋亡或是细胞坏死的分子机制,Gogan 等用金纳米颗粒 Au-NP10 和 Au-NP80 作用于人结直肠癌 HCT (p53+/+) 细胞,观察两种不同粒径的金纳米颗粒对细胞凋亡或是坏死的影响以及分子机制,发现不同的金纳米颗粒激活不同水平的 ROS,ROS 又激活不同的蛋白激酶和乙酰基转移酶,进而导致 p53 基因的翻译后修饰不同,从而介导细胞凋亡或是坏死,因此,p53 依赖性的肿瘤细胞凋亡或是坏死由细胞内 ROS 水平决定。细胞凋亡转向细胞坏死是由 ROS 在肿瘤细胞中的含量所决定的。近来研究发现,线粒体在 ROS 所导致的细胞坏死中同样起着重要作用。H₂O₂ 导致的成神经细胞瘤坏死依赖于线粒体膜电位的变化和 ROS 的产生,同时,这种坏死由 c-Jun 磷酸化和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 -1 (PARP-1) 调节。

ROS 参与自噬性细胞死亡过程 自噬 (autophagy) 是一种细胞程序性死亡方式,氧化应激在某些特定条件下能够诱导细胞产生自噬现象。近年的研究发现,产生于线粒体中的 ROS 作为信号分子在自噬过程中起着重要作用。由 ROS 所诱导产生的细胞自噬对细胞自身有着双重作用,一方面可以减轻氧化应激进而起到自我保护作用,另一方面,又可以通过刺激自噬性细胞死亡对细胞起到毁灭性作用。Chen 等用实验证明电子传递链复合物 I 和 II 的抑制剂鱼藤酮和噻吩甲酰三氟丙酮 (TTFA) 诱导神经胶质瘤细胞株 U87 发生自噬,并且这个过程是由 ROS 所调节的;Chen 等还发现 H₂O₂ 和 2- 甲氧雌二醇 (2-ME) 同样也是通过增加肿瘤细胞内 ROS 水平诱导发生自噬性细胞死亡。线粒体是细胞内 ROS 的主要来源,所以有人认为线粒体在自噬过程中是不可缺少的,认为细胞内 ROS 的增加导致 $\Delta\psi_m$ 的变化,继而引发细胞发生自噬。Khan 等用氧化铁纳米颗粒作用于人肺癌 A549 细胞株,发现纳米颗粒诱导细胞内 ROS 水平明显增加、 $\Delta\psi_m$ 减小,进而导致线粒体损伤。可能的机制是线粒体去极化能够迅速减少细胞内 ATP 水平,ATP 的消耗激活腺苷酸活化蛋白激酶,使其发生磷酸化,腺苷酸活化蛋白激酶的磷酸化能够通过抑制雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的表达诱导发生自噬。Essick 等研究发现 ROS 通过自噬相关蛋白 beclin-1 依赖性方式诱导自噬性细胞死亡,可能的机制是增加的 ROS 激活泛素化蛋白酶系统,进而降解抗凋亡蛋白 Bcl-2,导致 beclin-1 的激活,引发细胞发生自噬现象,此外,被氧化的低密度脂蛋白也能够上调 beclin-1 的表达。同样,细胞自噬的发生反过来影响 ROS,有可能抑制 ROS 水平,也有可能进一步增加氧化应激水平,但是,也有人认为来源于线粒体中的 ROS 并不是细胞发生自噬所必需的。所以,ROS 在自噬性细胞死亡过程中所产生的作用需要进一步的研究。

以 ROS 为靶点的抗肿瘤药物治疗 许多药物是通过促氧化来治疗肿瘤,大致可以分为两类:一类是增加细胞内 ROS 水平,诱导肿瘤细胞的死亡;另一类是抑制细胞内的抗氧化酶系统。

以增加 ROS 水平为目的的抗肿瘤药物 最近的研究表明,三氧化二砷提高细胞内 ROS 的水平,增加 Bax 基因表达,同时抑制核转录因子 κ B 的活性和 GTP 诱导的微管蛋白的聚合,进而诱导肿瘤细胞的凋亡;另一方面,

它还能够通过抑制呼吸链、诱导 Ca^{2+} 依赖性的 MPT 的开放促进肿瘤细胞坏死。褐藻糖胶是在褐藻中提取的低分子量化合物。抑制各种肿瘤细胞株如 MCF-7、MDA-MB-231、HeLa 以及 HT1080 等的生长，褐藻糖胶所介导的细胞凋亡与产生的 ROS 有关，ROS 增加引起 $\Delta\psi_m$ 的降低，同时影响自然杀伤细胞、p38 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 的磷酸化。吉西他滨目前应用于胰腺癌晚期的治疗，Donadelli 等研究发现，将吉西他滨与大麻素联合应用治疗胰腺癌，能够明显抑制胰腺癌细胞的增殖，两者具有协同作用，吉西他滨和大麻素的联合应用是通过 ROS 介导的细胞自噬抑制胰腺癌增长，与细胞凋亡等其他机制无关。光动力治疗主要是应用单态氧和其他活性氧种类通过光敏性的可见光聚集于肿瘤组织治疗肿瘤。最新研究表明，光动力治疗可以通过细胞凋亡或非凋亡两种途径直接杀伤肿瘤细胞，即通过肿瘤细胞坏死或是程序性死亡来介导肿瘤死亡。

以抑制细胞内抗氧化酶系统为目的的抗肿瘤药物 2-ME 是 17β -雌二醇的天然代谢产物，由于具有低毒性和广谱抗癌活性，成为最具有前景的抗癌药物之一。研究表明，2-ME 抑制超氧化物歧化酶活性，增加细胞内 ROS 的产生，同时上调 Bax 基因表达，下调 Bcl-2 基因表达，通过多种途径介导细胞凋亡。聚乙二醇化锌卟啉是血红素氧合酶 -1 的抑制剂，血红素氧合酶 -1 是一种不同于过氧化氢酶和超氧化物歧化酶作用机制的抗氧化酶。研究发现，聚乙二醇化锌卟啉通过抑制血红素氧合酶 -1 活性影响血管内皮生长因子的表达，从而抑制肿瘤新生血管生成，另一方面，能够增强实体瘤组织的高通透性和滞留效应（EPR 效应），进而增加药物药效并减少不良反应。丁硫氨酸亚砷胺是谷胱甘肽合成酶抑制剂，通过减少谷胱甘肽合成酶表达进而增加 ROS，以磷脂酰肌醇 3 激酶依赖性方式通过氧化应激发挥抑制肿瘤的作用。

5 瘤内或动脉三氧注射氧化治疗

肿瘤瘤内注射最先起源于日本，1983 年日本学者用于小肝癌的瘤内无水乙醇注射治疗肝癌。当时，肝癌外科治疗及其它治疗技术比较落后，一度瘤内无水乙醇治疗因其简单方便易行安全，在一定的范围内得到大的发展，并应用到的肝脏肿瘤以及其它部位的实体肿瘤的综合治疗方案中，同时，带动超声或 CT 引导下的经皮介入治疗，出现瘤内乙酸、热水、及各种免疫药物等方法的应用。作者自上世纪九十年代，曾广泛应用瘤内药物注射，治疗各种实体肿瘤，两年前，作者在三氧消融技术的启发下，开始应用三氧水或气体，直接瘤内注射，使用三氧瘤内注射，直接缓解肿瘤压迫疼痛，多次注射，可促使肿瘤完全消融。作者共实施三氧瘤内注射病例主要包括肝癌、胆管癌、胰腺癌、腹膜后转移淋巴结等实体肿瘤，初步结果显示，治疗安全性高，疗效确切，操作简单，值得进一步深入研究和应用。



动脉氧化灌注栓塞治疗

动脉灌注是肿瘤介入治疗的重要方法之一。介入治疗是利用现代高科技技术进行的一种微创性治疗,是在医学影像设备的引导下,将特制的导管/导丝等精密器械引入人体,对体内病变进行诊断和局部治疗。介入治疗中应用数字显像技术,扩大了医生的视野;可以治疗许多过去无法治疗/必须手术治疗或内科治疗疗效欠佳的疾病。目前,介入治疗已经成为现代医院临床治疗的主要手段之一,并将成为 21 世纪最有发展前途的临床医学专科之一。分为直接推注法、输液泵加压输注法及微量注射泵持续注射法。根据药物种类,设备条件选择不同的方法。(1) 直接推注法:方法简便、快速,尤其是栓塞剂必须采用此法,缺点是患者反应较大,易引起血管痉挛性疼痛、恶心、呕吐等症状。操作时导管接头处及周围皮肤严格消毒,操作者需戴手套。先从导管内注射 1%利多卡因防止血管痉挛。继而依次注射化疗药物,注射速度不能太快,以免药物刺激血管内膜引起痉挛性疼痛,每种药一般需用 5~10min 推注完毕。(2) 输液泵加压滴注法:此泵是利用旋转压轮上的若干滚珠,持续地滚压嵌在导向托架上的输液管,将药液缓慢地加压滴注入动脉内。具体操作方法为:将化疗药加在 50~100ml 输液瓶中,接上输液管,将输液管嵌在蠕动泵转盘上,调节蠕动泵转速,使输液管滴速控制在每小时 25~30ml,再将输液管连接于动脉导管,开动机器化疗药持续输入导管内。滴注完毕后用 1%肝素液 3~5ml 充填导管,消毒并封闭导管。此种输注方法优点为化疗药能缓慢输入,患者反应较小,缺点是患者在输注药物期间须卧床,不能自由活动。(3) 便携式微量注射泵持续注射法:此类注射泵又分机械泵和电子泵,前者靠发条机械传送,后者靠电脑控制速度。其优点是可持续注射 24~48h,尤其是后者能随意调节速度,最慢速度可达 0.2ml/h,使药液能缓慢匀速注入,患者几乎无任何不适,药物输完后会自动报警。输注期间患者可自由活动,不影响日常生活,因此可在门诊使用。输注方法为将药物抽取在注射器内置于输液泵的支架上,设置输液速度,将注射器与动脉导管连接而固定,启动开关,则输注泵按照预先设定的速度持续将药物输入动脉内。药物输完后即自动报警,更换注射器后又继续输注,不需重新调整速度 (Fig.6.3)。

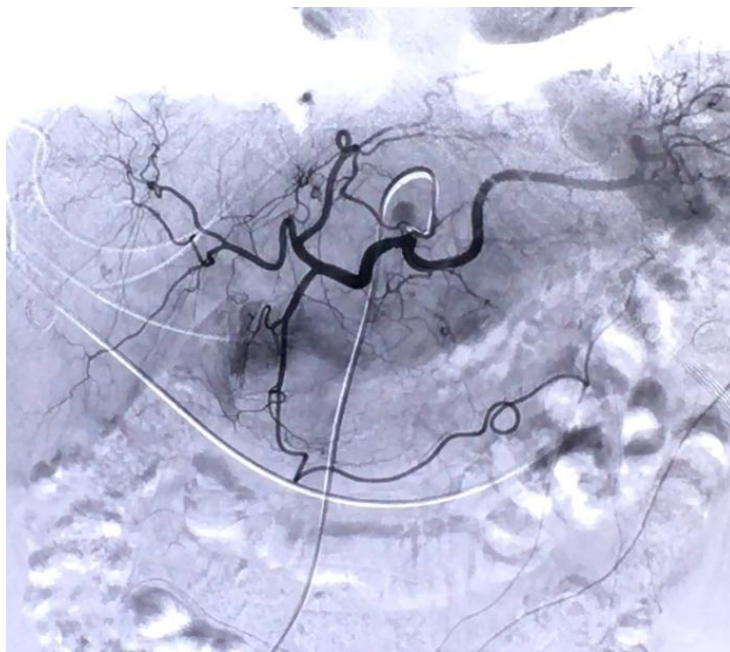


Fig.6.3 肿瘤动脉氧化介入治疗

作者近两年采用小剂量化疗联合三氧、维生素 C、蔗糖铁等氧化剂，选择适合的浓度，进行动脉灌注，可使各种晚期肿瘤局部得到完全或部分缓解，对于巨大肿瘤患者，微导丝直接导入肿瘤瘤体内，并直接采用三氧气体间断栓塞，间歇 10 分钟，获得良好治疗效果。值得进一步临床基础研究，有望成为攻克肿瘤的利器。

6 氧化还原稳态与网络治疗

在现实临床中，还原剂或抗氧化疗法，远比氧化剂使用普遍得多，更受医者的欢迎。人们在大自然中找寻众多的抗氧化剂，用于临床实践中，在肿瘤临床中，被广泛用于“抗肿瘤”，从对肿瘤细胞的攻击角度来看，还原剂并不利于癌细胞的凋亡，但对于机体氧化还原平衡的恢复，又是不可或缺的物质。导致抗氧化剂抗癌的“错觉”。氢气近年来被认为最强的抗氧化剂，被应用于癌症的治疗。还原态氢是还原型辅酶II(NADPH)的简称，学名烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，在很多生物体内的化学反应中起递氢体的作用，具有重要的意义。2007 年，日本一名教授的课题组进一步发现，呼吸 2%氢气能显著抑制氧化应激损伤，保护细胞免疫氧化损伤，为研究氢气控癌的机理开创了道路。NADPH 是最终电子受体 NADP^+ 接受电子后的产物。 NAD^+ 和 NADP^+ 即烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+ ，辅酶 I)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP^+ ，辅酶 II，是 NADPH 的氧化形式)。 NAD^+ 和 NADP^+ 主要作为脱氢酶的辅酶，在酶促反应中起递氢体的作用。NADPH 通常作为生物合成的还原剂，并不能直接进入呼吸链接受氧化。只是在特殊的酶的作用下，NADPH 上的 H 被转移到 NAD^+ 上，然后以 NADH 的形式进入呼吸链。NADPH 是在光合作用光反应阶段形成的，与 ATP 一起进入暗反应，参与 CO_2 的固定。NADPH 的形成是在叶绿体囊状结构薄膜上完成的。还原离子疗法能够除去过剩的活性氧，解除 DNA 的损伤。还原离子具有极好的消除活性氧的功能，能将氢离子转换为氢原子，从而高效率的清除活性氧⁵⁸。还原离子通过将氢离子转换为氢原子，对癌细胞以及巨噬细胞排泄的活性氧、乳酸等具有抑制作用。对于像乳酸这样强烈的酸性物质投入还原离子后，能够将其中和，变得没有毒性，预防了癌肿瘤周围的炎症，消除了成为癌细胞增殖恶性循环的因素物质。于是就形成一个具有平衡的免疫活

性、癌细胞难以生长繁殖的身体环境。并且,如果能够持续维持这种状态,对于癌症的预防和改善会带来可靠的效果。抗氧化剂治疗有益于多种疾病包括癌症的报道不少。但抗氧化剂促使肿瘤生长,相关有害的研究也不少。来自中国第三军医大学等机构的研究人员通过对小鼠研究发现,糖尿病药物中的抗氧化剂或可促进癌症扩散;来自瑞典的科学家在国际学术期刊 *science translational medicine* 上发表了一项最新研究进展,他们指出一种用于帮助慢性阻塞性肺病(COPD)病人祛痰的人造抗氧化剂药物--N-乙酰半胱氨酸可能会加速小鼠皮肤癌的扩散,这一研究结果对该药物的安全性提出了新的质疑。该药物除了用于帮助 COPD 病人祛痰,还有一些人将其用作保健品,他们认为抗氧化剂可以减少运动相关肌肉损伤,还可以燃脂以及降低疲劳。抗氧化补充剂虽好,多则不宜。受补充剂供应商的鼓吹,公众似乎一直误认为自由基对身体有害,而抗氧化物则为佳品。当然,就像影响我们健康的众多其他因素一样,事情远非那么简单。自由基是含有未配对电子的分子或原子。未配对电子处处惹是生非。它们生性不喜落单,因而一直在寻找其它电子,也因此异常活跃。来自美国德州大学西南医学中心儿童研究所的研究人员进行了一项研究,他们发现相比于正常细胞,癌细胞从抗氧化物得到的获益更多,这一发现增加了人们对于癌症病人食用饮食中抗氧化物的担心。在一些试验中抗氧化剂补品与特定癌症的发生率增加相关联。在一项试验中,吸烟者吸取额外的 β -胡萝卜素会患有更高风险的肺癌发生率。

氧化治疗的灵活运用

生命活动背后实质为氧化与还原运动,各种治疗肿瘤方法在于干扰肿瘤细胞氧化还原代谢,最终通过产生过量的氧自由基杀死肿瘤细胞。在引起癌细胞凋亡或死亡过程中,氧化还原电位失衡,同时对生命活动过程产生多步骤的影响,产生多种多样的毒副作用,与其通过干扰人体多步骤的氧化还原干预,还不如直接使用三氧或二氧化氯氧化治疗。现实中,我们一味强调还原剂对癌症患者的调理作用,已发现过度的还原剂治疗,反而促使肿瘤的发展和转移,应根据网络状态特点,在促使系统过氧化作用,杀死肿瘤细胞的同时,控制好氧化治疗“度”,利用机体局部或全身,短暂的氧化还原失衡,达到治疗目的后,迅速使用还原剂促使机体的修复,如此循环往复,不能机械使用氧化剂和还原剂治疗肿瘤,通过网络治疗学实现个性化、量化。

肿瘤的防治已成为医学界所关注的重要课题。近几年来,随着自然科学的发展,恶性肿瘤的临床与基础研究取得了可喜的成就,形成了手术治疗、放射治疗、化学治疗、生物疗法、中医药治疗等五大治疗体系,使部分患者有了治疗的希望。但是放化疗治疗肿瘤在杀伤肿瘤细胞的同时,也将正常细胞和免疫(抵抗)细胞一同杀灭,所以化疗是一种“玉石俱焚”的治疗方法,所以放化疗导致病人身体衰弱、周身疲乏无力、精神萎靡、出虚汗、嗜睡、免疫功能下降、食欲下降、饮食量减少、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻或便秘。甚至部分药物可产生心脏、肾脏毒性及神经系统毒性,降低患者生活质量,甚至会导致病情迅速恶化,更会加速病人的死亡。而新开展的臭氧自血疗法配合臭氧直肠灌注疗法,能明显增强患者自身免疫力⁵⁶,降低放化疗后的副作用,延长生存时间,降低病人的痛苦,也能为医院赢得了更多的患者,为医院带来更多的经济效益。

参考文献

1. 张祖德. 无机化学(修订版). 中国科技大学出版社. 2010. 3.
2. 吴国庆等. 无机化学(第四版)上册. 高等教育出版社. 2002.
3. Schafer FQ, Buettner G R. Redox state and redox environment in biology [M] //Forman HJ, Fukuto J, Torres M. Signal transduction by reactive oxygen and nitrogen species: pathways and chemical principles. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2003: 1-14.
4. 王秋林, 王浩毅, 王树人. 氧化应激状态的评价. 中国病理生理杂志, 2005, 21(10): 2069-2074.
5. May JM, de Haan C. Insulin-stimulated intracellular hydrogen peroxide production in rat epididymal fat cells [J]. J Biol Chem, 1979, 254(7): 2214-2220.
6. Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, et al. The Keap1-Nrf2 pathway: mechanisms of activation and dysregulation in cancer [J]. Redox Biol, 2013, 1: 45-49.
7. Gillies RJ, Gatenby RA. Hypoxia and adaptive landscapes in the evolution of carcinogenesis[J]. Cancer Metastasis Rev, 2007,26(2):311-317.
8. Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. Science, 1956, 123(3191): 309-314.
9. Koppenol WH, Bounds PL. The Warburg effect and metabolic efficiency: crunching the numbers[EB/OL]. (2009-09-14)[2011-04-16].
10. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(11): 891-899.
11. Zhao FQ, Keating AF. Functional properties and genomics of glucose transports[J]. Curr Genomics, 2007, 8(2): 113-128.
12. Mathupala SP, Colen CB, Parajuli P, et al. Lactate and malignant tumors: a therapeutic target at the end stage of glycolysis[J]. Bioenerg Biomembr, 2007, 39(1): 73-77.
13. Gottlieb RA, Giesing HA, Zhu JY, et al. Cell acidification in apoptosis: granulocyte colony-stimulating factor delays programmed cell death in neutrophils by up-regulating the vacuolar H⁺-ATPase[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(13): 5965-5968.
14. Goel A, Mathupala SP, Pederson PL. Glucose metabolism in cancer. Evidence that demethylation events play a role in activating type II hexokinase gene expression. J Biol Chem, 2003; 278(17): 15333-15340.
15. Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype[J]. Curr Opin Genet Dev, 2007, 17(1): 71-77.
16. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, et al. HIF-1 mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia [J]. Cell Metab, 2006, 3(3): 177-185.

17. Lopez-Rios F, Sanchez-Arago M, Garcia-Garcia E, et al. Loss of the mitochondrial bioenergetic capacity underlies the glucose avidity of carcinomas [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19):9013-9017.
18. Yun J, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells [J]. *Science*, 2009, 325(5947):1555-1559
19. Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis [J]. *Cell*, 2006, 126(1):107-120.
20. Luo xiangjian, Cao ya. *Progress in Biochemistry and Biophysics* [J]. 2011, 38(7):585-592.
21. McLaughlin L. 1975 War-on-cancer is called 'sham', 'wishful thinking' by Nobel winner. *Boston Herald American*, March 7.
22. Jones S, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. 2008 Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 321, 1801. (doi:10.1126/ science.1164368)
23. Lemmon MA, Schlessinger J. 2010 Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 141, 1117 – 1134. (doi:10.1016/j.cell.2010.06.011)
24. Zeng Q et al. 2012 CD146, an epithelial-mesenchymal transition inducer, is associated with triple-negative breast cancer. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 1127–1132. (doi:10.1073/pnas.1111053108)
25. Nusse R, Varmus H. 2013 Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed. *Wnt Signaling* 1– 23. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
26. Wu Z-Q, Li X-Y, Hu CY, Ford M, Kleer CG, Weiss SJ. 2012 Canonical Wnt signaling regulates Slug activity and links epithelial-mesenchymal transition with epigenetic breast cancer 1, early onset (BRCA1) repression. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 16 654 – 16 659. (doi:10.1073/pnas. 1205822109)
27. Tamm I, Krueger JG. 1994 Cell-adhesion disrupting action of interleukin 6 in human ductal breast carcinoma cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 91, 3329 – 3333. (doi:10.1073/pnas.91. 8.3329)
28. Lin CY, Love'n J, Rahl RB, Paranal RM, Burge CB, Bradner JE, Lee TI, Young RA. 2012 Transcriptional amplification in tumor cells with elevated c-Myc. *Cell* 151, 56– 67. (doi:10.1016/j.cell. 2012.08.026)
29. Soucek L et al. 2008 Modelling Myc inhibition as a cancer therapy. *Nature* 455, 679– 683. (doi:10. 1038/nature07260)
30. Filippakopoulos P et al. 2010 Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* 468, 1067 – 1073.
31. Goga A, Yang D, Tward AD, Morgan DO, Bishop JM. 2007 Inhibition of CDK1 as a potential therapy for tumors over-expressing MYC. *Nat. Med.* 13, 820– 827.
32. Ko YH, Smith BL, Wang Y, et al. 2004 Advanced cancers: eradication in all cases using 3-bromopyruvate therapy to deplete ATP. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 324, 269– 275.

33. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsiichlis PN, Struhl K. 2009 Metformin selectively targets cancer stem cells and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res.* 69, 7507– 7511. (doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-2994)
34. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. 2011 Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types. *Cancer Res.* 71, 3196– 3200. (doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-3471)
35. Cameron E, Pauling LC. 1979 *Cancer and vitamin C*. Philadelphia, PA: Camino Books.
36. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L, Simonetti R, Gluud C. 2007 Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention. *JAMA* 297, 842 – 857. (doi:10.1001/ jama.297.8.842)
37. 54. Kolata G. 2012 A treatment’s tantalizing promise: heartbreaking ups and downs in fighting a rare cancer. *The New York Times*, 9 July 2012. 55. Kaelin WG. 2012 Use and abuse of RNAi to study mammalian gene function. *Science* 337, 421 – 422. (doi:10.1126/science.1225787)
38. Achanta G, Huang P. Role of p53 in sensing oxidative DNA damage in response to reactive oxygen species-generating agents[J]. *Cancer research*, 2004, 64(17): 6233-6239.
39. Barzilai A, Yamamoto K I. DNA damage responses to oxidative stress.DNA repair, 2004, 3(8-9): 1109-1115.
40. Ozben T. Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy[J]. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2007, 96(9): 2181-2196.
41. Raj L, Ide T, Gurkar A U, et al. Selective killing of cancer cells by a small molecule targeting the stress response to ROS[J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 231.
42. Zhang W, Zheng X, Wang X. Oxidative stress measured by thioredoxin reductase level as potential biomarker for prostate cancer[J]. *American journal of cancer research*, 2015, 5(9): 2788.
43. Estrela J M, Ortega A, Obrador E. Glutathione in cancer biology and therapy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 2006, 43(2): 143-181.
44. Sheng Y, Abreu I A, Cabelli D E, et al. Superoxide dismutases and superoxide reductases. *Chemical reviews*, 2014, 114(7): 3854-3918.
45. Poynton R A, Hampton M B. Peroxiredoxins as biomarkers of oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2014, 1840(2): 906-912.
46. Wang H, Bouzakoura S, De Mey S, et al. Auranofin radiosensitizes tumor cells through targeting thioredoxin reductase and resulting overproduction of reactive oxygen species[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22): 35728.

47. Magda D, Miller R A. Motexafin gadolinium: a novel redox active drug for cancer therapy[C]//Seminars in cancer biology. Academic Press, 2006, 16(6): 466-476.
48. Baker A F, Dragovich T, Tate W R, et al. The antitumor thioredoxin-1 inhibitor PX-12 (1-methylpropyl 2-imidazolyl disulfide) decreases thioredoxin-1 and VEGF levels in cancer patient plasma[J]. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 2006, 147(2): 83-90.
49. **Baidoo KE, Yong K, Brechbiel MW.** Molecular pathways: targeted alpha-particle radiation therapy. Clin Cancer Res 2013; 19:530-537.
50. Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. Cancer letters 2012; 327:48-60.
51. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. Cell 2017; 171:273-285.
52. Doll S, Proneth B, Tyurina YY et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. Nature chemical biology 2017; 13:91-98.
53. Jiang, L., Kon, N., Li, T. et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. Nature 520, 57–62 (2015) doi:10.1038/nature14344