

超氧化物歧化酶与恶性肿瘤的治疗和预防

中国中医研究院广安门医院 张培彤 张 莹

自1968年发现超氧化物歧化酶(SOD)以来对其在癌组织中的含量进行了大量而且详细的研究,已经得到较为肯定的结果。无论是物理、化学、病毒因素诱发的,生长在人或动物体内的,移植或自发生长的,活体内或离体生长的癌,与相应的正常组织比较,CuZn-SOD 常常低于正常,而 MnSOD 低于正常更为显著,甚至根本无法测到。因此,人们把 CuZnSOD 的降低看做恶性肿瘤的一般特征,而把 MnSOD 的降低看做是一个普遍特征。在肿瘤患者的血液中不仅发现其中含有有活性与无活性的 SOD,还发现活性保持而免疫学性质改变的 CuZnSOD。这种免疫学性质改变的 CuZn-SOD 含量显著高于那些健康人及非肿瘤病人,手术治疗可使它下降。有资料表明,恶性肿瘤的 MnSOD 的表达基因缺陷。资料表明,恶性肿瘤的 MnSOD 的表达基因缺陷。人们希望通过对 SOD 或拟 SOD 活性物质的调节,来达到抑制癌肿生长,并在可能的范围内对癌的发生、发展进行预防和治疗的目的。

一、SOD 与恶性肿瘤的治疗

1. 抑制 SOD 活性以增加癌细胞对活性氧的敏感性:在正常组织中所含的 CuZnSOD 和 MnSOD 比肿瘤细胞高很多, MnSOD 的差异则更为明显。如设法使癌细胞中 CuZnSOD 活性受到抑制,癌细胞对活性氧的毒性将比正常细胞更加敏感,从而达到抑制肿瘤生长的目的。用 CuZnSOD 的抑制剂 DDC 抑制其活性,可使高度癌变的叙利亚地鼠成纤维细胞的集落形成率、细胞增殖率及 DNA 的合成明显下降,细胞倍增时间延长。0.25~0.5mg/g 体重的 DDC 即能抑制鼠肿瘤的生长,并增加瘤宿主的存活率。SOD 活性的高低似乎是癌细胞中毒后能否继续生存的重要因素。使用葡萄糖氧化酶(GDL)催化糖和氧的反应,无害地将 H_2O_2 传递到活体动物的肿瘤部位,发现肿瘤细胞被破坏,瘤宿主的生存期明显延长。BCNU 与 GOL 合用能使荷 P_{415} 鼠的治愈率达86%,而单一使用 BCNU 则远不能达到这个效果。这可能与增加活性氧,减低 SOD 或 Cat 的活性有关。DDC 除能直接抑制癌细胞的生长外,还能增加抗癌药物的细胞毒性。预先使用 DDC 处理 V_{79} 细胞,可使 Bleomycin 的杀伤能力提高20多倍。DDC 和 H_2O_2 还能提高细胞对辐射的敏感性。这对提高放疗的效果可能会有帮助。

2. 向癌细胞补充 SOD, 改变癌的生长特性: SOD 减少是癌细胞的共同特征,如果外加 SOD,使这个生长特征发生变化,则能使癌细胞发生改变。MnSOD 失活后,可以使 WI-38 肺成纤维细胞恢复分裂能力,并失去生长控制,而外加 MnSOD 后则可使实验结果相反。CuDIPS 是脂溶性小分子拟 SOD 活性物质,可以进入细胞内起作用,使荷艾氏腹水瘤小鼠的肿瘤缩小,转移推迟,并能使存活率增加85%。Oberley 等也发现 CuDIPS 有抗肿瘤作用,并且提出这种作用与产生 H_2O_2 有关。CuDIPS 还能减轻由于自由基造成的 DNA 损伤。也许它既能产生抗癌效果,又能保护正常细胞。

二、SOD 能对抗放疗产生的毒副作用

1. 对抗放射治疗的毒副作用: SOD 可减轻离子辐射对 DNA、蛋白和细胞膜的损害,使离子照射后产生的脂质过氧化大为减轻。采用使 SOD 失活的办法,可极大增加离子辐射的破坏作用。放射能够诱导鼠脾和心肌细胞 SOD 的活性增加,从侧面说明 SOD 的保护作用。SOD 可减低血液系统和造血系统的放射毒性,保护 RBC、WBC、淋巴细胞及其骨髓造血干细胞,促进血细胞及骨髓造血干细胞损伤的恢复。无论将 SOD 注射给供体还是受体小鼠,它的保护作用都很明显。照射前后给予 SOD 比只在疗前或疗后给予 SOD 的效果要好。静注、腹腔注射或皮下注射 SOD 均有不同程度的防护效果。授予 $35\mu\text{g/g}$ 的 SOD 可极大提高受辐射小鼠的存活率,如果照射前给予 $200\mu\text{g/g}$ 的 SOD,照射后1小时再给 $35\mu\text{g/g}$ 可获最佳疗效。

将 SOD 运用于临床,可使膀胱癌、宫颈癌、头颈部癌放疗过程中造成的急性炎症, WBC 减少有明显缓解作用。据报告, SOD 的有效剂量为 $30.4(10-90)\text{mg}$, 每次平均剂量为 $11.3(7-30)\text{mg}$ 。早期注射 SOD, 临床效应期平均可达 $2.2(3.5-5.4)$ 个月。

2. 对抗化学治疗的毒副作用: 在常用的含有醌式结构的抗癌药物中, 蒽环类抗生素、丝裂霉素、链黑霉素等可通过活性氧自由基发挥它们的细胞毒作用。预先使用 SOD, 可以减少博来霉素引起的细胞毒和生殖毒性, 并抑制博来霉素引起的细胞突变。加热失活的 SOD 没有这个作用。MMC 导致的脱氧核糖降解也可被 SOD 抑制。抑制内源性 SOD 可大大加强博来霉素的毒性。在临床工作中, 以 SOD 配合头颈部癌的放化

疗过程,确有保护外周 WBC 的作用。对放化疗所造成的 WBC 减少迟迟不能回升至正常范围者则有很好的治疗作用。

三、SOD 与肿瘤宿主的免疫功能

人体的免疫功能通过多形核白细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞、K 细胞、NK 细胞等起作用。当抗体与肿瘤细胞同时存在时,多形核白细胞可被激活,释放的 O_2^- 显著增多,可以杀死肿瘤细胞。给肿瘤病人静注浓缩的 WBC,可使病情好转。注射卡介苗后,受酵母聚糖、PMA 等刺激的巨噬细胞释放的 O_2^- 的量,显著高于那些未注射卡介苗者。卡介苗可促使免疫抑制动物的巨噬细胞进入肿瘤组织对肿瘤进行杀伤。卡介苗可能是通过提高巨噬细胞释放 O_2^- 的能力而达到杀伤癌细胞的目的。NK 细胞与白细胞的杀伤能力与 O_2^- 也有密切关系。活性氧对肿瘤细胞具有杀伤能力,而肿瘤细胞内抗氧化酶体系的缺陷,尤其是 SOD 的缺乏,则使其更易受到活性氧的攻击。

肿瘤宿主体内增强的脂质过氧化反应与肿瘤宿主的免疫水平普遍低下有关。这个观点似乎可以由不少抗氧化剂可使免疫机能增强的事实得到反证。抗氧化剂的免疫增强效应与其所具有的抗氧化能力有直接关系。Vit E 和 α -巯基乙醇可以多方位阻断脂质过氧化的形成过程,故二者的免疫增强效果最好, SOD 只对 O_2^- 进行清除,它的免疫增强效果就较弱。

四、SOD 与肿瘤的预防

从进化的角度看,地球上的原始生命起源于分子氧出现之前的还原性环境中,由于只有氧出现后进化为高级生命的动物才会患癌,所以人们推测在癌与氧之间存在着某种特殊关系。在肿瘤的诱发与促进阶段,活性氧自由基的作用受到高度重视。凡是能加强活性氧和脂质过氧化反应的物质,都能加剧哺乳动物细胞 DNA 的损伤,诱发或促进癌的发生;而抑制活性氧的产生的物质,都能减轻这种损伤。实验表明, SOD 和拟 SOD 活性物质可以对抗由化学毒剂与离子照射诱导的细胞转化。TRA、大戟二萜醇和非 Phorbol 促进剂蕙三酚、吸瑞香脂等在促癌过程中确实可以降低组织内 SOD 及 Cat 的活性,从反面证实 SOD 等的降低可导致活性氧自由基积聚,产生毒害作用。Werts 等则证明 PHA 诱导的乳腺癌易感性与乳腺上皮细胞 SOD 活性

呈负相关。Phorbol 酯可刺激多形核白细胞、淋巴细胞、巨噬细胞产生 O_2^- ,因而考虑内源性活性氧也可能有致癌作用。在最常见的致癌物烟草的烟雾里也能产生 O_2^- 与 H_2O_2 。流行病学的调查则显示,由于老年人血清内包括 SOD 在内的抗氧化酶活力下降,使老年人对有害的活性氧自由基的清除能力大为减少,中老年人癌症的高发可能与此有关。

在对癌症发生理论的研究中,有人认为 Cat 表达基因的改变与细胞分化类型有关,而 MnSOD 基因的改变则影响着细胞最大分化程度的获得。只有二组基因同时读出,才能使细胞获得最适宜的分化。当超氧自由基诱导 MnSOD 与 Cat 表达基因开放时,二者极易受到超氧自由基等物质的损伤,导致基因突变,致 MnSOD 和 Cat 的产生和含量下降。事实证明癌组织中 SOD,尤其是 MnSOD 的降低是极其明显的。而恶性肿瘤细胞分化程度的高低,视这种损害发生的早晚和严重程度。目前已证实有四种恶性肿瘤含 MnSOD 基因的染色体缺陷。方允中等的发现也从侧面证实了 SOD 的基因表达发生了改变,这种改变直接影响了 SOD 抗氧化作用的发挥,导致体内氧化和还原反应过程的失调,促使癌症的发生。

活性氧自由基与癌症的发生关系密切,我们应重视 SOD 及其它抗氧化剂在癌症预防作用方面的研究。

五、结语

活性氧自由基与恶性肿瘤的发生、发展和防治有着十分密切的联系,从而也就决定了 SOD 在恶性肿瘤治疗和预防中的特殊研究地位。采用抑制 SOD 或加强 SOD 活力的方法,都可做为我们治疗和预防肿瘤研究的思路和方法。如果我们能够补充或增加肿瘤细胞内的 SOD,也许会使这些细胞重新获得正常细胞的某些特征,并产生一定的治疗作用。由于天然的 SOD 分子较大,不能穿过细胞膜,研究开发小分子、脂溶性、半衰期长的拟 SOD 活性的物质是很有必要的。由于癌细胞所特有的某些损伤是不可逆的,所以不能只是期待通过增加 SOD 或 SOD 样活性物质来使肿瘤细胞完全变成正常的细胞。实现这个目标的重要途径,可能应当是运用遗传工程的方法对损伤的 DNA 实行修复,修正对 SOD 基因的错误表达当然这是一项艰巨的工作。(本文参考文献 46 篇从略)