

氧化应激在非小细胞肺癌中的研究进展

刘睿¹, 刘晓霞², 霍忠超¹

1. 河北工程大学附属医院肿瘤科, 河北 邯郸 056000; 2. 河北工程大学临床医学院, 河北 邯郸 056000

摘要: 氧化与抗氧化机制在人体内正常存在,并处于相互平衡的状态。氧化应激则是指体内氧化与抗氧化机制处于失衡状态,其在肿瘤发生发展、治疗等过程中扮演着重要角色。肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均居恶性肿瘤之首。其中非小细胞肺癌(NSCLC)作为肺癌的一种分型,约占肺癌总数的80%。本文就氧化应激在NSCLC治疗中的研究进展进行综述。

关键词: 非小细胞肺癌; 氧化应激; 恶性肿瘤; 治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)08-1117-04

目前,肺癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率均居高不下,5年生存率不到30%^[1-4]。依据病理类型,肺癌可分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)及非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中NSCLC约占肺癌患者总数的80%^[5-6],因其病例数目巨大,故对NSCLC的相关研究也更为广泛。氧化应激(oxidative stress)预示着人体内氧化与抗氧化作用的失衡。已有研究表明,癌症、衰老或其它疾病大都与氧化产生的过量自由基有关^[7]。近年来,对于恶性肿瘤氧化应激的相关研究不断深入,发现氧化应激在肿瘤发生发展等关键过程中扮演着重要角色。也有研究发现活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累可诱导肺癌细胞凋亡,清除细胞内的ROS能够阻止癌细胞死亡,认为肺癌细胞的存活依赖于肺癌细胞本身的氧化应激防御能力^[8]。而肺组织因其特殊的功能,往往呈现出高氧化的环境,更易影响细胞的氧化应激状态,因此氧化应激在NSCLC的发病、治疗过程中的作用备受重视^[9]。本文将对以往氧化应激在NSCLC发病、治疗过程中的作用的研究进行总结,并探讨其意义。

1 关于NSCLC发病机制的最新研究

Xiang等^[10]研究显示,对比NSCLC患者和健康人血清中的氧化应激参数[总抗氧化状态(TAS)、总氧化状态(TOS)和氧化应激指数(OSI)],发现其在两组对象中差异均有统计学意义,提示氧化应激的发生可能是导致肺癌发生原因之一,并可能提供更利于肿瘤细胞生存的微环境^[11-13]。而吸烟、饮食可能是影响或参与此过程的重要因素,并与NSCLC的发生与发展有相关性^[14-15]。关于NSCLC的发病机制,Nigro等^[16]在肺腺癌A549细胞模型实验中发现,脂联素(Acrp30)可能通过诱导脂质过氧化增加、干扰氧化状态从而参与肺癌的发生过程。这一发现为NSCLC发生的病理生理机制提供了新见解。

诸多学者的研究提示,氧化应激参与了NSCLC的发生发展过程,且受生活习惯及体内血清胆红素、脂联素等因素的影响^[17]。

2 在NSCLC传统治疗方法中的新应用

2.1 NSCLC的手术治疗 目前,对于NSCLC的治疗方法主要为手术、放疗、化疗、免疫治疗、中医治疗等方法。对于早期NSCLC,手术为首选方案。随着胸腔镜的应用,手术的创伤及术后恢复速度较前得到明显改善。并且通过对单孔、双孔及三孔胸腔镜的术后氧化应激情况对比研究发现,单孔胸腔镜手术在治疗效果及减少氧化应激的发生方面更优于其他两种手术方式^[18-19]。随着研究的深入,NSCLC患者腔镜手术同样在不断改善,邹斌^[20]运用预先肺复张+非纯氧通气与单纯预先肺复张两种不同的方式,对58例胸腔镜NSCLC根治术患者术后氧化应激肺损伤进行观察发现,术后丙二醛(MDA)水平前者显著低于后者,超氧化物歧化酶(SOD)水平前者显著高于后者。孔岚等^[21]就右美托咪定在胸腔镜NSCLC根治术患者围手术期对炎症反应及氧化应激反应的影响进行观察,得出实验组血清SOD活性更高,MDA、IL-6及IL-8浓度更低,结果显示右美托咪定可以减轻胸腔镜下肺癌根治术患者围手术期炎症反应及氧化应激反应。对七氟烷联合麻醉术后的氧化应激变化进行的研究,结果同样证实七氟烷能有效缓解机体氧化应激状态^[22-23]。以上研究提示,运用不同的手术方案、不同的麻醉方案可减轻患者手术相关的炎症反应及氧化应激反应。故在NSCLC手术治疗中,氧化应激指标能够以量化的结果提示不同手术方案和不同麻醉方案的优势及劣势,为手术方案的改进提供依据。

2.2 NSCLC的化疗及放疗 化疗是包括NSCLC在内的恶性肿瘤常用的治疗方法。针对传统化疗方法,吴军等^[24]将蜜环

菌多糖应用在34例NSCLC化疗患者中,结果显示口服蜜环菌保健饮料能够提高多西他赛化疗患者的SOD、谷胱甘肽(GSH)、GSH过氧化物酶(GSH-PX)水平,降低MDA水平。这项研究仅应用有多西他赛一种化疗药物,未应用与其他化疗药物对比;且未对化疗期间患者饮食以及可能影响实验结果的因素进行监测,因为已有研究表明肺癌患者氧化应激状态与膳食水平存在明显关联^[25-26]。尽管如此,通过氧化应激指标的对比也不难看出,蜜环菌多糖在减少应用多西他赛化疗的NSCLC患者带来的氧自由基损害方面有一定作用,也进一步提示肿瘤内环境的营养水平影响着癌细胞的代谢^[27]。D-青霉胺(DPEN)是一种氨基硫醇和铜螯合剂,在特定情况下DPEN可以通过氧化还原生成H₂O₂。针对这一特点,Sciegienka等^[28]在MB231和H292肺癌细胞中应用DPEN+CuSO₄,结果显示肿瘤细胞对卡铂显示出不同的敏感性,提示其可能通过提高肿瘤细胞H₂O₂水平,发挥具有化疗增敏的作用。这为临床提高化疗敏感性、降低化疗耐药性提供了实验依据,对于提高化疗方案的敏感性有着很大作用。

与化疗并行,放疗作为经典的治疗方法被运用在多种恶性肿瘤的治疗中,当放疗应用于包括NSCLC在内的胸部肿瘤患者时,在要求精确靶区的同时,对保护患者残存肺功能的保护同样尤为重要。尽管随着放疗技术不断发展,对正常肺组织的保护程度较前已有明显提高。但受到肿瘤部位及病灶范围的影响,依然不可避免的出现正常肺组织不同程度的放射性损伤,这些副反应损伤严重影响肺癌患者生活质量及后续的治疗^[29]。

对于放射性肺损伤的发生机制,Yin等^[29]观察了Beagle犬放射性肺损伤模型的血清及组织活检检测结果,结果显示ROS呈动态变化并在开始放疗后4周达到高峰;锰超氧化物歧化酶2(MnSOD)主要表达于8周时的II型肺泡上皮;外周血MDA含量和还原酶活性无明显变化,从而得出放射性肺损伤主要与局部活性氧的相互作用有关,与外周血中氧化应激水平无关。上述研究证实了放射性肺炎的发生存在局部的氧化应激,但实验所用Beagle犬仅为4例,且取样的时间存在间隔过长,可能出现数据检测的删失,得出进一步结论需要更完善的样本数据。许东风等^[30]通过观察肉苁蓉苷A应用于放射性肺损伤的小鼠模型后体内氧化应激指标的变化发现,肉苁蓉苷A能降低该模型小鼠模型体内氧化产物的浓度,提示其存在抑制放射性肺炎氧化应激水平的作用,其机制可能与TGF-1 β /VEGF通路有关。这项研究结果可以为放射性肺炎的预防提供一些思路。

而在利用氧化应激来提高放疗敏感性的方面,也有学者进行相关的研究。Zahra等^[31]利用NSCLC细胞的慢性线粒体氧化应激这一不同于正常细胞的代谢特点,将生酮饮食应用于NSCLC放疗小鼠模型及NSCLC放疗患者,虽然在小鼠模型中体现为生存期的延长,但应用于患者时出现依从性及耐受性差等问题,目前仅有2例患者完成实验,后续的深入研究应重点改善这些问题来获得更多实验数据。Cho等^[32]则通过转染G3BP1 siRNAs的A549和H460肺癌细胞,并利用G3BP1

siRNAs产生的G3BP1结合蛋白证实G3BP1耗竭使的NSCLC细胞对放射线敏感度增加,其作用与ROS有关,但实验结果仅停留在转染细胞,仍需动物实验及临床试验进一步证实。

随着传统治疗手段进展遇到瓶颈,随着研究者以及对肿瘤细胞基因层面更深的研究,靶向治疗的方式应运而生。其中以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)为代表的一类靶向药物,为EGFR突变的NSCLC患者提供了新的治疗方法,并逐渐成为了标准的一线治疗^[33]。影响靶向药物治疗效果的因素有很多,药物的副反应就是因素其中之一。已有报道一些药物(如吉非替尼)可能在治疗的同时引起间质性肺炎的发生。对此,有研究在动物实验中发现富含H₂O的水可以作为一种治疗性和预防性的抗氧化剂,减少肺部炎症和支气管肺泡灌洗液中的炎性细胞且不会影响药物的疗效^[34],而具体的研究结果有待进一步临床试验的证实。尽管研究还大多停留在基础层面,但上述研究提示,未来可将NSCLC细胞氧化应激特点与现有的治疗方法相结合。

3 基于氧化应激的治疗新方法

影响NSCLC治疗效果的首要问题是耐药性。靶向药物将与传统化疗药物一样产生耐药性。尽管针对T790M耐药的第三代TKIs药物已问世,但仍迫切需要找到治疗耐药的EGFR阳性NSCLC患者的方法。研究发现肿瘤抗氧化能力异常是肿瘤恶性发生的潜在机制之一,而氧化应激状态的调节正在成为一种辅助抗癌的新方法^[35-36],可能为后续靶向治疗耐药的NSCLC患者带来新希望。Dai等^[37]研究发现,将ROS诱导剂WZ35(姜黄素的单羰基类似物)应用于耐吉非替尼和埃罗替尼耐药的H1975细胞系后,使得ROS增加从而诱导了H1975的凋亡。Cheng等^[3]同样通过NSCLC细胞研究发现,海绵甾烯BA6通过可以调节线粒体活性氧(MiROS)和氧化磷酸化(OXPHOS),使肿瘤细胞内ROS和MiROS显著增加,从而诱导肺癌细胞凋亡。BA6对肺癌细胞在内的多种癌细胞具有细胞毒活性,但对非肿瘤细胞无影响,可以作为治疗的潜在选择。肝激酶B1(LKB1)基因是一种肿瘤抑制基因,在NSCLC中经常发生突变,Zulato等^[38]发现肝激酶B1(LKB1)基因缺失的肺癌细胞会出GSH水平异常,从而使细胞内ROS水平和对ROS诱导的细胞死亡的敏感性显著增加,同时发现这类细胞对顺铂和 γ 辐射表现出更高的敏感度,提示LKB1可作为氧化应激诱导治疗的靶点。也有研究证实,3,5-二甲基苯胺的代谢产物3,5-二甲氨基酚(3,5-DMAP)可引起不同细胞的高水平氧化应激,Lin等^[39]观察3,5-DMAP在NSCLC A549细胞及其转染小鼠中的作用,结果显示3,5-DMAP可诱导SOD的产生,并导致肿瘤细胞的生长周期改变,从而抑制肿瘤细胞的生长。ROS,尤其是H₂O₂通过调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路诱导癌细胞凋亡,Park等^[40]针对这一信号通路,利用MAPK抑制剂对H₂O₂处理的CALU-6和A549肺癌细胞生长和死亡以及ROS和GSH水平进行观察,发现MAPK抑制剂对H₂O₂诱导的肺癌细胞的死亡具有增强作用,其机制同样可能与GSH耗竭有关。这些研究结果均为靶向治

疗耐药的后续治疗提供了可能的方向。

4 结 语

通过梳理近年的诸多研究成果总结发现,多个研究都以 ROS 为突破点,调节 NSCLC 细胞氧化应激,从而达到抑制肿瘤细胞的目的。同时,ROS 作为重要的氧化应激指标,还可能参与着更多机制,如耐药机制的产生^[41],所以围绕 ROS 为代表的氧化应激有待更加深入的研究。目前学者对于放疗及靶向治疗与氧化应激靶点的研究,大多集中在细胞及动物实验,缺少临床试验的证据,这可作为 NSCLC 氧化应激相关研究的重点。相信在未来,基于氧化应激的研究会给 NSCLC 的治疗带来更多价值。

参考文献

[1] Thor M, Deasy J, Iyer A, et al. Toward personalized dose-prescription in locally advanced non-small cell lung cancer: validation of published normal tissue complication probability models [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 138:45-51.

[2] Tang J, Ramis-Cabrer D, Wang XJ, et al. Immunotherapy with monoclonal antibodies in lung cancer of mice: oxidative stress and other biological events [J]. *Cancers*, 2019, 11(9): 1301.

[3] Cheng MH, Huang HL, Lin YY, et al. BA6 induces apoptosis via stimulation of reactive oxygen species and inhibition of oxidative phosphorylation in human lung cancer cells [J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1-21.

[4] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.

[5] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.

[6] Sakashita S, Sakashita M, Sound Tsao M. Genes and pathology of non-small cell lung carcinoma [J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(1): 28-39.

[7] Zabłocka-Słowińska K, Płaczkowska S, Skórska K, et al. Oxidative stress in lung cancer patients is associated with altered serum markers of lipid metabolism [J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0215246.

[8] Takahashi N, Chen HY, Harris IS, et al. Cancer cells co-opt the neuronal redox-sensing channel TRPA1 to promote oxidative-stress tolerance [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(6): 985-1003. e7.

[9] Best SA, de Souza DP, Kersbergen A, et al. Synergy between the KEAP1/NRF2 and PI3K pathways drives non-small-cell lung cancer with an altered immune microenvironment [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4): 935-943.

[10] Xiang M, Feng JF, Geng LD, et al. Sera total oxidant/antioxidant status in lung cancer patients [J]. *Medicine*, 2019, 98(37): e17179.

[11] Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 297-308.

[12] LeBoeuf SE, Wu WL, Karakousi TR, et al. Activation of oxidative stress response in cancer generates a druggable dependency on exogenous non-essential amino acids [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 339-350.

[13] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-1033.

[14] Zabłocka-Słowińska K, Płaczkowska S, Prescha A, et al. Systemic redox status in lung cancer patients is related to altered glucose metabolism [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0204173.

[15] Hussain T, Al-Attas OS, Alamery S, et al. The plant flavonoid, fisetin alleviates cigarette smoke-induced oxidative stress, and inflammation in Wistar rat lungs [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(8): e12962.

[16] Nigro E, Stiuso P, Matera MG, et al. The anti-proliferative effects of adiponectin on human lung adenocarcinoma A549 cells and oxidative stress involvement [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 55: 25-30.

[17] 刘利东, 马梓欣, 林琪英, 等. 血清胆红素在肺癌患者中的抗氧化作用 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(10): 1716-1719, 1724.

[18] 照日格吐, 周凌云, 孙志刚. 单孔胸腔镜手术对治疗肺癌的临床效果及对机体创伤程度分析 [J]. *中国现代医生*, 2018, 56(21): 55-58.

[19] 曹洋, 刘涛, 王鹏飞. 单孔与三孔胸腔镜手术治疗肺癌的机体疼痛程度、创伤程度比较 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(8): 1095-1098.

[20] 邹斌. 预先肺扩张和非纯氧通气对胸腔镜肺癌根治术患者术后氧化应激肺损伤的影响 [J]. *中国实用医药*, 2020, 15(4): 40-41.

[21] 孔岚, 白玉. 右美托咪定对胸腔镜肺癌根治术患者围手术期炎症反应及氧化应激反应的影响 [J]. *医药导报*, 2019, 38(7): 910-913.

[22] 朱志峰, 徐锦娟, 雷超, 等. 七氟烷联合丙泊酚对非小细胞肺癌胸腔镜切除术后患者血清炎症因子及氧化应激情况的影响 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(4): 517-518, 521.

[23] 杨雪梅, 罗晓琴, 胡赵, 等. 七氟醚预处理对肺癌胸腔镜手术中单肺通气氧化应激反应及炎症反应的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(1): 105-108.

[24] 吴军, 李君哲, 黄聪聪, 等. 蜜环菌多糖对肺癌患者 SOD、GSH-Px、GSH 和 MDA 水平的影响及原因分析 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(8): 115-116, 119.

[25] Zabłocka-Słowińska K, Skórska K, Płaczkowska S, et al. The relationships between glycemic index and glycemic load of diets and nutritional status and antioxidant/oxidant status in the serum of patients with lung cancer [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(8): 1027-1036.

[26] Zhang C, Zong X, Han Y. Effect of butein and glucose on oxidative stress and p38 activation marker in non-small cell lung cancer cell [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(10): 1155-1167.

[27] Birsoy K, Possemato R, Lorbeer FK, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides [J]. *Nature*, 2014, 508(7494): 108-112.

[28] Sciegienka SJ, Solst SR, Falls KC, et al. D-penicillamine combined with inhibitors of hydroperoxide metabolism enhances lung and breast cancer cell responses to radiation and carboplatin via H2O2-mediated oxidative stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 108: 354-361.

[29] Yin ZY, Yang GH, Deng SS, et al. Oxidative stress levels and dynamic changes in mitochondrial gene expression in a radiation-induced lung injury model [J]. *J Radiat Res*, 2019, 60(2): 204-214.

- endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal tumor [J]. *Dig Endosc*, 2014, 26(Suppl 2):50-56.
- [32] Probst A, Freund S, Neuhaus L, et al. Complication risk despite preventive endoscopic measures in patients undergoing endoscopic mucosal resection of large duodenal adenomas [J]. *Endoscopy*, 2020, 52(10):847-855.
- [33] Maruoka D, Matsumura T, Kasamatsu S, et al. Cold polypectomy for duodenal adenomas: a prospective clinical trial [J]. *Endoscopy*, 2017, 49(8):776-783.
- [34] Maruoka D, Kishimoto T, Matsumura T, et al. Underwater cold snare polypectomy for colorectal adenomas [J]. *Dig Endosc*, 2019, 31(6):662-671.
- [35] Yamamoto T, Suzuki S, Kusano C, et al. Histological outcomes between hot and cold snare polypectomy for small colorectal polyps [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2017, 23(4):246-252.
- [36] Takeuchi Y, Yamashina T, Matsuura N, et al. Feasibility of cold snare polypectomy in Japan: a pilot study [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7(17):1250-1256.
- [37] Zhang Q, Gao P, Han B, et al. Polypectomy for complete endoscopic resection of small colorectal polyps [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(3):733-740.
- [38] 谢娇, 王雯, 李达周, 等. 冷圈套联合黏膜下注射对结肠(微)小息肉的完整切除率的研究 [J]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2019, 6(1):1-6.
- [39] Shimodate Y, Itakura J, Takayama H, et al. Impact of submucosal saline solution injection for cold snare polypectomy of small colorectal polyps: a randomized controlled study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2020, 92(3):715-722.
- 收稿日期:2021-01-14 修回日期:2021-01-31 编辑:王宇
-
- (上接第 1119 页)
- [30] 许东风, 杨东明, 冯云枝, 等. 肉苁蓉苷 A 通过 TGF- β 1/VEGF 通路对放射性肺炎小鼠肺部氧化应激和炎症指标影响的研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(4):429-434.
- [31] Zahra A, Fath MA, Opat E, et al. Consuming a ketogenic diet while receiving radiation and chemotherapy for locally advanced lung cancer and pancreatic cancer: the university of Iowa experience of two phase 1 clinical trials [J]. *Radiat Res*, 2017, 187(6):743-754.
- [32] Cho E, Than TT, Kim SH, et al. G3BP1 depletion increases radiosensitisation by inducing oxidative stress in response to DNA damage [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(11):6087-6095.
- [33] 曾益新, 张晓实, 刘强. 分子靶向治疗: 肿瘤治疗的里程碑 [J]. *癌症*, 2008, 27(8):785-787.
- [34] Terasaki Y, Suzuki T, Tonaki K, et al. Molecular hydrogen attenuates gefitinib-induced exacerbation of naphthalene-evoked acute lung injury through a reduction in oxidative stress and inflammation [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(6):793-806.
- [35] Wang JC, Lu QY, Cai JY, et al. Nestin regulates cellular redox homeostasis in lung cancer through the Keap1-Nrf2 feedback loop [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1-17.
- [36] Abbas HHK, Alhamoudi KMH, Evans MD, et al. MTH1 deficiency selectively increases non-cytotoxic oxidative DNA damage in lung cancer cells; more bad news than good? [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):423.
- [37] Dai XX, Zhang JR, Guo GL, et al. A mono-carbonyl analog of curcumin induces apoptosis in drug-resistant EGFR-mutant lung cancer through the generation of oxidative stress and mitochondrial dysfunction [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:3069-3082.
- [38] Zulato E, Ciccarese F, Agnusdei V, et al. LKB1 loss is associated with glutathione deficiency under oxidative stress and sensitivity of cancer cells to cytotoxic drugs and γ -irradiation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 156:479-490.
- [39] Lin PY, Chang YJ, Chen YC, et al. Anti-cancer effects of 3,5-dimethylaminophenol in A549 lung cancer cells [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10):e0205249.
- [40] Park WH. MAPK inhibitors, particularly the JNK inhibitor, increase cell death effects in H2O2-treated lung cancer cells via increased superoxide anion and glutathione depletion [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2):860-870.
- [41] Zhang WC. microRNAs tune oxidative stress in cancer therapeutic tolerance and resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23):6094.
- 收稿日期:2020-11-24 修回日期:2021-02-01 编辑:石嘉莹