

· 共识、指南与标准 ·

DOI:11.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2024.02.006

肿瘤大剂量维生素 C 治疗专家共识 (2024 年)

¹饶本强,¹王诗婉,¹石汉平,¹曲晋秀,¹路 帅,¹王 冰,¹何 嘉,¹赵 媛,²唐华臻,¹王 林,¹王 欣,¹张展志,¹陈永兵,¹朱乾坤,¹张骁玮(¹首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤营养与代谢中心,国家肿瘤市场监管重点实验室,北京 100038;²首都医科大学附属北京天坛医院普外科,北京 100070);中国抗癌协会营养治疗专业委员会;中国抗癌协会中西整合控瘤新药研究专业委员会;中国老年保健协会营养代谢分会

摘要: 肿瘤大剂量维生素 C (HDVC) 治疗疗效并不稳定,需要精准强化治疗。然而,目前在全世界范围内缺乏肿瘤 HDVC 规范化治疗方案,对肿瘤 HDVC 精准强化治疗也缺乏共识,严重影响肿瘤 HDVC 治疗效果和临床应用。中国抗癌协会营养治疗专业委员会、中国抗癌协会中西整合控瘤新药研究专业委员会和中国老年保健协会营养代谢分会部分对肿瘤 HDVC 治疗具有较丰富经验的专家,对肿瘤 HDVC 治疗机制、HDVC 药代动力学特征进行了深入讨论,并就肿瘤 HDVC 适应证和禁忌证、临床治疗优势方案、不良反应预防和治疗、敏感性精准治疗代谢分子表型、强化治疗策略和疗效监测等形成了共识。肿瘤 HDVC 治疗专家共识将有助于提高肿瘤 HDVC 治疗规范化水平和疗效。

关键词: 大剂量维生素 C; 肿瘤; 治疗; 专家共识

Expert consensus on high-dose vitamin C therapy for Cancer (2024)

¹Rao Benqiang, ¹Wang Shivan, ¹Shi Hanping, ¹Qu Jinxu, ¹Lu Shuai, ¹Wang Bing, ¹He Jia, ¹Zhao Yuan, ²Tang Huazhen, ¹Wang Lin, ¹Wang Xin, ¹Zhang Zhanzhi, ¹Chen Yongbing, ¹Zhu Qiankun, ¹Zhang Xiaowei

¹Center for Oncology Nutrition and Metabolism, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University / Key Laboratory of Cancer FSMP for State Market Regulation, Beijing 100038, China; ²Department of General Surgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; Chinese Society of Nutritional Oncology (CSNO); Specialized Committee of Chinese and Western Integrated Tumor Control Drugs of China Anti Cancer Association; Nutrition Metabolism Branch of Chinese Aging Well Association

Abstract: The efficacy of high-dose vitamin C (HDVC) treatment for tumors is fragile and requires precise and intensified treatment. However, there is not only an absence of standardized therapeutic schedule of HDVC for cancers, but also a lack of high-quality guidelines for precise and intensive treatment of HDVC for tumors, which seriously affects the therapeutic effect and clinical application of HDVC. Based on in-depth discussions on the anti-tumor mechanisms and the pharmacokinetic characteristics of HDVC, experts with rich experience in the Nutrition Therapy Professional Committee of China Anti-Cancer Association, the Research Committee of New Anti-Cancer Drugs for Chinese and Western Integrated Tumor Control and the Nutrition Metabolism Branch of China Elderly Care Association have reached a consensus on the indications and contraindications of HDVC, clinical advantage administration, the prevention and treatment of side effects, the sensitivity and precision treatment of metabolic molecular phenotype, the intensive treatment strategy and efficacy monitoring. This consensus will help improve the the standardization and efficacy of of high dose vitamin C treatment against cancer.

Key words: High dose vitamin C; Cancer; Treatment; Expert consensus

肿瘤大剂量维生素 C (high-dose vitamin C, HDVC) 治疗已有 50 多年历史^[1], 临床应用之初争议颇大^[2]。随着肿瘤 HDVC 治疗研究进展及临床经验不断积累, 肿瘤 HDVC 治疗显现出一定治疗效果, 作为一种较为廉价、安全的治疗方法逐渐引起肿瘤医师重视, 尤其肿瘤 HDVC 精准强化治疗概念和策略的提出, 显著提高了肿瘤 HDVC 治疗效

果^[3]。然而, 维生素 C 是一种具有还原性且不稳定、半衰期仅 2 h 的药物, 多种因素可以影响 HDVC 治疗肿瘤效果, 肿瘤 HDVC 治疗需要规范化应用才能获得更为稳定的疗效^[4]。

1 大剂量维生素 C 治疗肿瘤机制

HDVC 治疗肿瘤主要机制: ①促氧化应激; ②DNA 损伤; ③抗氧化物消耗; ④线粒体应激和 ATP 耗竭; ⑤表观遗传修饰; ⑥酶活性降低; ⑦p53 过度激活; ⑧免疫调节; ⑨铁增加等, 见图 1^[5]。HD-

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2022YFC2009601)

通信作者: 饶本强, 电子邮箱: raobenqiang@bjsjth.cn

VC 治疗肿瘤生物学效应^[6]:①促进肿瘤细胞凋亡;②诱发肿瘤细胞铁死亡;③直接杀死肿瘤细胞。无论是治疗机制还是引发生物学效应,HDVC 治疗肿瘤具有剂量依赖性^[7-9]:生理剂量维生素 C 对肿瘤

无明显抑制作用甚至促进肿瘤生长,200 $\mu\text{mol/L}$ ~ 1 mol/L 的药理学浓度主要产生表观遗传修饰和促凋亡效应,而大于 1 mol/L 血药浓度产生铁死亡或直接导致肿瘤坏死。

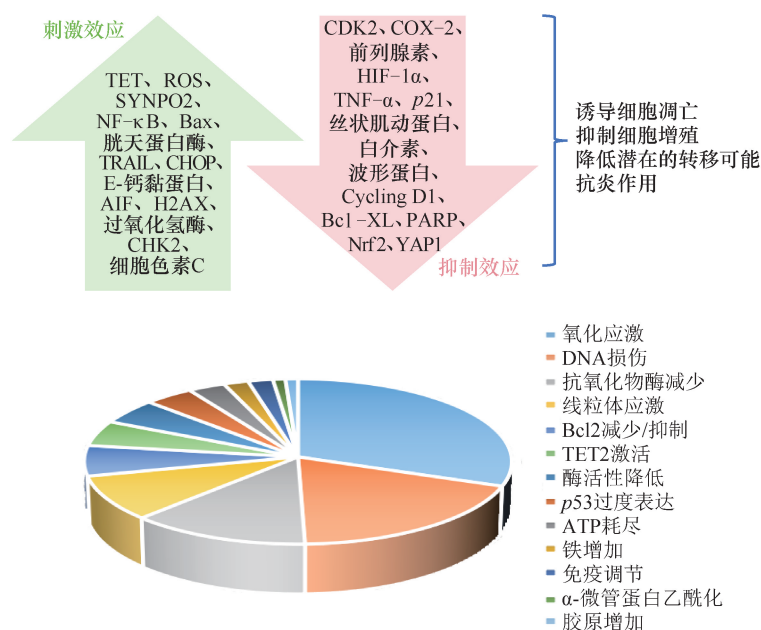


图 1 肿瘤 HDVC 治疗肿瘤机制及其研究占比

注:TET, 10, 11 translocation enzymes, 10, 11 转位酶; ROS, reactive oxygen species, 活性氧簇; SYNPO2, synaptopodin 2, 突触极蛋白 2; NF- κ B, nuclear factor kappa-B, 核因子 κ B; Bax, Bcl-2 associated X protein, B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白; TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand, 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; CHOP, C/EBP homologous protein, C/EBP 同源蛋白; AIF, apoptosis inducing factor, 凋亡诱导因子; H2AX, H2A histone family member X, H2AX 变体组蛋白癌基因; CHK2, checkpoint kinase 2, 细胞周期检测点激酶 2; CDK2, cyclin-dependent kinases 2, 周期蛋白依赖性激酶 2; HIF-1 α , hypoxia inducible factor-1 α , 缺氧诱导因子-1 α ; COX-2, cyclooxygenase-2, 环氧化酶 2; TNF- α , tumor necrosis factor- α , 肿瘤坏死因子- α ; p21, p21 基因; Bcl-XL, B-cell lymphoma-extra large, 人 B 细胞淋巴瘤特大型; PARP, poly ADP-ribose polymerase, DNA 修复酶; Nrf2, nuclearfactor erythroidderived 2-like 2, 核因子红系 2 相关因子 2; YAP1, Yes-associated protein 1, Yes 相关蛋白 1。

2 大剂量维生素 C 药代动力学

(1) 维生素 C 口服血浆浓度受到肠道吸收、组织积累和肾脏消除调控, 摄取量在 60 mg、90 mg、1.5 g 和 12 g 时吸收率分别为 100%、80%、49% 和 16%, 血药浓度平台期为 50 ~ 60 $\mu\text{mol/L}$, 一般无法超过 220 $\mu\text{mol/L}$, 如口服 200 mg 时血浆浓度约 80 $\mu\text{mol/L}$ ^[15]。维生素 C 口服后, 85% 在小肠经由钠依赖性维生素转运体 (sodium dependent vitamin C transporter, SVCT) 吸收入血液循环, 15% 先与胃酸结合成为脱氢抗坏血酸 (dehydroascorbic acid, DHA), 然后在小肠经葡萄糖载体吸收入血^[11]。维生素 C 可以通过血脑屏障、胎盘和乳汁, 也能进入各种类型组织和细胞, 在白细胞、组织细胞、血小板和肿瘤细胞内浓度高于红细胞和血浆。在体外, 浓

度为 1 ~ 5 mmol/L 的维生素 C 可产生对肿瘤选择性细胞毒性, 静脉给药能绕过肠道 SVCT 对维生素 C 摄取的调节, 使血浆抗坏血酸水平比最高口服剂量高 100 倍而达到 mmol/L 水平^[12]。维生素 C 的过氧化应激效应在 mmol/L 水平才被激发, 肿瘤 HDVC 治疗必须静脉给药。维生素 C 完全经肾以一级动力学消除, 排泄快, 有效血药浓度持续时间仅数小时。给药期间口服维生素 C 预防停用血药浓度骤然下降引起的反应性坏血病, 而非延续静脉注射的抗肿瘤效应。

(2) 维生素 C 极易被氧化, 水溶液中半衰期 ($T_{1/2}$) 仅 30 min (DHA 仅几分钟), 配置时应密封、避光, 随用随配^[13]。HDVC 在血液循环内 $T_{1/2}$ 受注射剂量、给药速度影响, 静脉注射维生素 C 2 g, 10 min 达到血浆峰值浓度, 半衰期 2.5 h, 当静脉快

速滴注维生素 C 60 g(90 min 滴完), 15 min 达到血浆峰值, 半衰期为 8 h^[14]。1.5~2.2 g/kg 剂量和 1 g/min 定速给药安全、可耐受。维生素 C 30 g 单次给药不足以杀伤体内肿瘤细胞, 60 g 输注血浆峰浓度可达 24 mmol/L^[10]。在一定范围内提高输注的维生素 C 剂量, 血浆峰浓度对应升高。当剂量在 70~110 g/m² 时, 能够维持维生素 C 血药浓度在 10 mmol/L 5~6 h; 定速给药可延长有效浓度持续时间, 90 g 在 90 min 内以恒定速率输注, 血浆浓度超过 5 mmol/L 时间长达 7 h, 超过 10 mmol/L 时间长达 4.5 h, 但超过 15 mmol/L 时间短暂而多变, 建议 1 g/min 定速给药效果最好, 再快将引起心悸、一过性高血压、局部刺痛等不适^[15]。维生素 C 最大血浆浓度和血药浓度-时间曲线下面积随剂量成比例增加, 但在 90 g/m² 时停止增加存在最佳剂量范围。峰值浓度(g/L)可用算式 3.75 D/W(D 为维生素 C 剂量, W 为体重)估算^[16]。维生素 C 纳米制剂可改善其药物代谢特点进而提高 HDVC 抗肿瘤疗效^[17]。谷胱甘肽和 α-硫辛酸具有增加维生素 C 活性和维持体内浓度作用, 有时被列入肿瘤 HDVC 治疗处方。

(3) 维生素 C 易被机体抗氧化物系统尤其还原型谷胱甘肽代谢, 其抗肿瘤效应与还原型谷胱甘肽与氧化型谷胱甘肽 (glutathione/oxidized glutathione, GSH/GSSG) 密切相关, 化疗药调控机体内抗氧化物代谢, 协同降低比值或许是联合用药增效的

基础。人体正常细胞内存在维生素 C 循环, 人体粒细胞外的维生素 C 被氧化后, 形成脱氢抗坏血酸, 通过 Na⁺和能量依赖通道进入细胞内重新生成维生素 C, 参与细胞生化代谢。在细菌感染情况下, 中性粒细胞内维生素 C 浓度可升高 30 倍且仅需 20 min, 粒细胞中的维生素 C 再循环功能有利于机体免疫力的增强, 是维生素 C 辅助抗肿瘤药理之一^[18]。大剂量静脉注射维生素 C 时, 维生素 C 先可逆性的氧化为 DHA, 然后不可逆氧化为草酸和苏阿糖酸, 有效成分逐渐减少, 直至丧失细胞杀伤力。在细胞外, 抗坏血酸向 DHA 的转化产生过氧化物杀伤细胞膜, 这种效应随着 DHA 生成增多而减弱, 且在细胞外加入 DHA 不仅无抗肿瘤作用, 直接给予 DHA 还将引起剂量依赖性肿瘤细胞保护作用, 对抗他莫昔芬 (tamoxifen, TAM) 治疗引起的脂质过氧化, 凋亡相关因子配体和肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 的 mRNA 显著升高、线粒体跨膜电位降低, 从而拮抗其肿瘤杀伤力, 保证肿瘤细胞外足够的还原型维生素 C 浓度对其抗肿瘤极其重要^[19]。维生素 C 的排泄经肾脏以一级动力学快速清除, 碳酸氢钠碱化尿液可加速排泄, 降低肿瘤 HDVC 疗效。肾脏排泄维生素 C 阈值为 14 μg/ml, 维生素 C 血药浓度越高, 尿中维生素 C 水平也越高, 提示维生素 C 血药浓度超过组织利用上限, 抗癌效果越好。维生素 C 尿检间接反映维生素 C 血药浓度, 但并不呈简单线性关系。

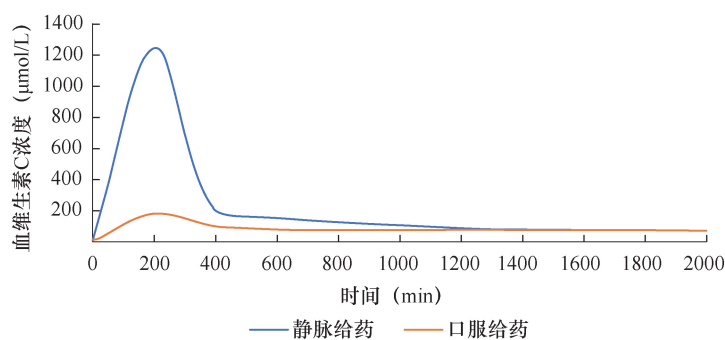


图 2 口服或静脉注射相同剂量维生素 C 后血浆维生素 C 峰值浓度与时间的关系示意图

3 肿瘤大剂量维生素 C 治疗专家共识

(1) 肿瘤 HDVC 治疗适应证和禁忌证^[20-22]: 肿瘤 HDVC 治疗是一种广谱抗肿瘤方法, 无 HDVC 治疗禁忌证晚期肿瘤患者, 如一、二线治疗方案失败可以考虑 HDVC 作为辅助治疗, KRAS/BRAF 基

因突变晚期肿瘤患者推荐一线联合用药。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD) 缺乏症和维生素 C 过敏患者为肿瘤 HDVC 治疗绝对禁忌证, 肾功能不全及泌尿系结石、活动性心脏病或心力衰竭、中重度体腔积液、重

度贫血、严重电解质平衡紊乱、孕妇或哺乳期及儿童患者为 HDVC 相对禁忌证。

(2) 肿瘤 HDVC 治疗敏感代谢分子表型: ①HIF-1 α 过表达^[23]; ②GLUT1 高表达和 KRAS/BRAF 基因突变^[24-25]; ③TET2、IDH1/2、L2HGDH 或 WT1 等表观遗传调控基因突变^[26-28]; ④“富铁”肿瘤^[29]; ⑤ OMM Cytb5R3 高表达^[30]; ⑥错配修复基因突变^[31]。上述是肿瘤 HDVC 精准治疗代谢表型, 但需要更多临床试验验证。

(3) 肿瘤 HDVC 治疗前常规检查包括 G-6-PD 活性、血常规、生化、出凝血时间、肿瘤标志物、尿分析、Heinz 体分析(氧化损伤晚期迹象, 是血红蛋白降解最终产物)等, 同时检查患者有无伴发疾病以及心、肝、肾、肺功能状态^[32]。正电子发射断层成像-计算机断层(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)检查可了解肿瘤葡萄糖代谢情况, 有利于判断肿瘤 HDVC 治疗反应。

(4) 肿瘤 HDVC 治疗原则是“足剂量, 长疗程”。维生素 C 常用剂量为 1.5 g/kg, 推荐单次滴注剂量是 75~100 g 或 1.5~2.2 g/kg, 超过推荐范围并不能提升疗效。首次接受 HDVC 治疗患者, 为了减少未预见毒性, 序贯给予 0.2 g/kg、0.4 g/kg 和 0.8 g/kg 试验剂量, 每个剂量 1 d, 安全时才用目标剂量^[14]。

(5) 维生素在 90 min 内以恒定速率输注 90 g, 在 120 min 内输完剂量超过 90 g 的部分, 推荐滴注速度是 1 g/min^[15]。

(6) 为达到足够血浆浓度和有效浓度持续时间, 每日治疗是最佳解决方式, 但 HDVC 单日内给药频率对血浆抗坏血酸浓度影响有限, 不必在 1 d 内进行多次注射。目前临床试验多采用每周至少 3 次注射或隔日注射, 4 周作为 1 个疗程, 3~4 个疗程进行疗效评估; 也有配合化疗连续注射 3~4 d 的治疗方案^[16]。

(7) HDVC 时, 渗透压可达到较高水平, 使用深静脉输注可减少对外周静脉的潜在损害^[15]。腹腔注射 HDVC 可以增加肿瘤细胞内抗坏血酸浓度(约 10 倍), 但需要更多临床证据。

(8) 肿瘤 HDVC 治疗患者停药后每日口服补充维生素 C 目的是降低停药后出现维生素 C 反弹性不足而引起的坏血病风险和维持维生素 C 表观遗传所需要血药浓度^[17]。

(9) 维生素 C 易氧化、水溶液不稳定、半衰期

短, 从配制至输入人体有多个环节或因素影响治疗效果。注射用维生素 C 制成一次性 50 ml 玻璃安瓿, 每毫升含 500 mg 抗坏血酸(2.84 mmol)、0.025%依地酸二钠和用碳酸氢钠调节 pH 为中性水(理论渗透压为 570 mmol/L), 配制好的溶液 4℃冰箱保存。

(10) 肿瘤 HDVC 单药治疗疗效“脆弱”^[33], 与放疗、化疗、程序性死亡-1(programmed cell death-1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)抗体联合应用是常用强化治疗方案^[34-36]。常用化疗药物有铂类、5-氟尿嘧啶、三氧化二砷等, 推荐在实施常规抗肿瘤治疗之前 1 d 开始肿瘤 HDVC 治疗^[37-39]。

(11) HDVC 联合 PARP 抑制剂治疗是目前临床应用较多的联合靶向药物方案之一, 对于同源重组修复系统缺陷为特征的肿瘤患者采用 HDVC 静脉注射与 PARP 抑制剂(尼拉帕尼、奥拉帕尼)联合使用具有协同抗肿瘤作用^[40-41]。

(12) 维生素组合治疗是一种安全有效的抗肿瘤治疗方案, 包括 HDVC 静脉注射联合维生素 K₃ 口服治疗、HDVC 静脉注射联合维生素 E 和维生素 K₃ 口服治疗等^[42-43]。推荐 400 U α -生育酚, 每日 2 次, 随餐服用, 同时 1:50 剂量(维生素 K₃: 维生素 C)口服维生素 K₃^[44]。

(13) 肿瘤 HDVC 治疗是一种代谢调节方法, 中医药具有多靶点协同调控肿瘤、脏腑、机体代谢重编程的优势, 基于肿瘤病机代谢重编程理论和“代谢配伍”原则遴选合适的方药可提高肿瘤 HDVC 治疗效果^[45-46]。

(14) 水电解质和酸碱平衡紊乱、贫血及微量元素缺乏等因素可以影响肿瘤 HDVC 治疗效果, 治疗前应给予纠正^[47]; 维生素 C 纳米化、溶瘤病毒联合肿瘤 HDVC 治疗等均显示有协同抗肿瘤作用, 鼓励开展临床研究^[48-49]。

(15) 能量限制可以提高肿瘤 HDVC 治疗疗效, 模拟禁食通过逆转维生素 C 介导的血红素氧合酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)上调, 选择性增强 HDVC 对 KRAS 突变肿瘤的抑制作用^[50-51]。

(16) HDVC 需现用现配, 配置后将抗坏血酸用不透明袋盖着送到床边, 加热到环境温度, 并通过校准的输液泵给药; 给患者提供水和软饮料, 鼓励患者在注射之前、其间和之后自由饮用; 进行血浆抗坏血酸浓度分析、血糖测定等检查时, 需要从远

离输注导管的肘前静脉或中心静脉导管抽血。

(17) 肿瘤 HDVC 治疗可出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻、头晕、口干、疲劳、出汗、寒战、面红、失眠、眩晕、上腹部不适和虚弱等症状,一般较轻微且可被患者耐受,进食或饮水后缓解,与输注过程中渗透负荷相关。部分患者可发生一定程度水肿,需警惕药物过敏导致的血管性水肿。高血压、低钾血症、高钠血症、高钙血症、急性草酸盐肾病、血栓形成、血糖检测误差是肿瘤 HDVC 治疗较为常见不良反应,部分需要药物治疗甚至停用 HDVC 治疗。

(18) 溶血是 HDVC 治疗严重并发症,主要发生在 G-6-PD 缺乏患者。呼吸急促、尿色变深、严重贫血是 HDVC 治疗溶血典型临床表现。给药过程中一旦出现溶血征象(如黄疸、血尿等),须立即停药并行血涂片检查,静脉补液避免破碎红细胞堵塞肾小管引起急性肾损伤,必要时输血或给予大剂量激素治疗,输血或血液置换是抢救中重度溶血患者的主要方法。

(19) 血清碱性或酸性脱氧核糖核酸酶活性可作为肿瘤 HDVC 治疗疗效监测指标。对治疗有积极反应的患者血清碱性脱氧核糖核酸酶活性具有特征性变化:治疗后最初几天下降,然后在治疗后几周内上升到等于或高于治疗前水平,并伴随着肿瘤缓解;突然下降预示肿瘤复发,预警效率较常规方法早几天甚至数周,治疗阴性患者不会出现这种特定的变化^[52]。

参考文献

- [1] CAMERON E, PAULING L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1976, 73(10): 3685-3689.
- [2] CREAGAN E T, MOERTEL C G, O'FALLON J R, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial [J]. *N Engl J Med*, 1979, 301(13): 687-690.
- [3] 王欣, 饶本强. 肿瘤大剂量维生素 C 精准强化治疗[J/CD]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2023, 10(3): 307-312.
- [4] NGO B, VAN RIPER J M, CANTLEY L C, et al. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(5): 271-282.
- [5] MARKOWSKA A, ANTOSZCZAK M, MARKOWSKA J, et al. Role of vitamin c in selected malignant neoplasms in women [J]. *Nutrients*, 2022, 14(4): 882.
- [6] TESTA U, PELOSI E, CASTELLI G. New promising developments for potential therapeutic applications of high-dose ascorbate as an anticancer drug [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2021, 14(3): 179-191.
- [7] PADAYATTY S J, LEVINE M. Vitamin C: the known and the unknown and goldilocks [J]. *Oral Dis*, 2016, 22(6): 463-493.
- [8] VISSERS M C M, DAS A B. Potential mechanisms of action for vitamin c in cancer: reviewing the evidence [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 809.
- [9] KAŻMIERCZAK-BARAŃSKA J, BOGUSZEWSKA K, ADAMUS-GRABICKA A, et al. Two faces of vitamin C—antioxidative and pro-oxidative agent [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1501.
- [10] STEPHENSON C M, LEVIN R D, SPECTOR T, et al. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(1): 139-146.
- [11] NIELSEN T K, HØJGAARD M, ANDERSEN J T, et al. Elimination of ascorbic acid after high-dose infusion in prostate cancer patients: a pharmacokinetic evaluation [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 116(4): 343-348.
- [12] DE GROOTH H J, MANUBULU-CHOO W P, ZANDVLIET A S, et al. Vitamin C pharmacokinetics in critically ill patients: a randomized trial of four iv regimens [J]. *Chest*, 2018, 153(6): 1368-1377.
- [13] MUSSA A, MOHD IDRIS R A, AHMED N, et al. High-dose vitamin C for cancer therapy [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(6): 711.
- [14] DOSEDĚL M, JIRKOVSKY E, MACÁKOVÁ K, et al. Vitamin C—sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 615.
- [15] LYKKESFELDT J, TVEDE-NYBORG P. The pharmacokinetics of vitamin C [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2412.
- [16] GONZALEZ M J, MIRANDA MASSARIJ R, DUCONGEJ, et al. Schedule dependence in cancer therapy: intravenous vitamin c and the systemic saturation hypothesis [J]. *J Orthomol Med*, 2012, 27(1): 9-12.
- [17] PAL S, JANA N R. Pharmacologic vitamin C-based cell therapy via iron oxide nanoparticle-induced intracellular fenton reaction [J]. *ACS Applied Nano Materials*, 2020, 3(2): 1683-1692.
- [18] FISCHER S, VON SCHACKY C, SIESS W, et al. Uptake, release and metabolism of docosahexaenoic acid (DHA, c22:6 omega 3) in human platelets and neutrophils [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 120(3): 907-918.
- [19] CAMPBELL E J, VISSERS M C M, WOHLRAB C, et al. Pharmacokinetic and anti-cancer properties of high dose ascorbate in solid tumours of ascorbate-dependent mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 99: 451-462.
- [20] HOFFER L J, ROBITAILLE L, ZAKARIAN R, et al. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: a phase I-II clinical trial [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0120228.
- [21] POLIREDDY K, DONG R, REED G, et al. High dose parenteral ascorbate inhibited pancreatic cancer growth and metastasis: mechanisms and a phase I/IIa study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17188.
- [22] RIORDAN H D, CASCIARI J J, GONZÁLEZ M J, et al. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients [J]. *P R Health Sci J*, 2005, 24(4): 269-276.
- [23] TIAN W, WANG Y, XU Y, et al. The hypoxia-inducible factor renders cancer cells more sensitive to vitamin C-induced toxicity [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(6): 3339-3351.
- [24] MUÑOZ-MONTESINO C, PEÑA E, ROA F J, et al. Transport of Vitamin C in Cancer [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(1): 61-74.
- [25] WANG F, HE M M, XIAO J, et al. A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of high-dose vitamin c plus folfox ± bevacizumab versus folfox ± bevacizumab in unresectable untreated metastatic colorectal cancer (VITALITY Study) [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(19): 4232-4239.
- [26] GUAN Y, GREENBERG E F, HASPEK M, et al. Context dependent effects of ascorbic acid treatment in TET2 mutant myeloid

- neoplasia [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 493.
- [27] MINGAY M, CHATURVEDI A, BILENKY M, et al. Vitamin C-induced epigenomic remodelling in IDH1 mutant acute myeloid leukaemia [J]. *Leukemia*, 2018, 32(1): 11-20.
- [28] DAS A B, KAKADIA P M, WOJCIK D, et al. Clinical remission following ascorbate treatment in a case of acute myeloid leukemia with mutations in TET2 and WT1 [J]. *Blood Cancer J*, 2019, 9(10): 82.
- [29] UETAKI M, TABATA S, NAKASUKA F, et al. Metabolomic alterations in human cancer cells by vitamin C-induced oxidative stress [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13896.
- [30] HALL R, YUAN S, WOOD K, et al. Cytochrome b5 reductases: redox regulators of cell homeostasis [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(12): 102654.
- [31] BRABSON J P, LEESANG T, MOHAMMAD S, et al. Epigenetic regulation of genomic stability by vitamin C [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 675780.
- [32] HOPPE C, FREUDING M, BÜNTZEL J, et al. Clinical efficacy and safety of oral and intravenous vitamin C use in patients with malignant diseases [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(10): 3025-3042.
- [33] CABANILLAS F. Vitamin C and cancer: what can we conclude--1, 609 patients and 33 years later? [J]. *P R Health Sci J*, 2010, 29(3): 215-217.
- [34] PARK H, KANG J, CHOI J, et al. The effect of high dose intravenous vitamin c during radiotherapy on breast cancer patients' neutrophil-lymphocyte ratio [J]. *J Altern Complement Med*, 2020, 26(11): 1039-1046.
- [35] ABDEL-LATIF M M M, BABAR M, KELLEHER D, et al. A pilot study of the impact of Vitamin C supplementation with neoadjuvant chemoradiation on regulators of inflammation and carcinogenesis in esophageal cancer patients [J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(1): 185-191.
- [36] ZAHER A, STEPHENS L M, MILLER A M, et al. Pharmacological ascorbate as a novel therapeutic strategy to enhance cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 989000.
- [37] FURQAN M, ABU-HEJLEH T, STEPHENS L M, et al. Pharmacological ascorbate improves the response to platinum-based chemotherapy in advanced stage non-small cell lung cancer [J]. *Redox Biol*, 2022, 53: 102318.
- [38] WELSH J L, WAGNER B A, VAN T ERVE T J, et al. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(3): 765-775.
- [39] BAEL T E, PETERSON B L, GOLLOB J A. Phase II trial of arsenic trioxide and ascorbic acid with temozolomide in patients with metastatic melanoma with or without central nervous system metastases [J]. *Melanoma Res*, 2008, 18(2): 147-151.
- [40] NOORDERMEER S M, VAN ATTIKUM H. PARP inhibitor resistance: a tug-of-war in BRCA-mutated cells [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(10): 820-834.
- [41] DEMIRAY M. Combinatorial therapy of high dose vitamin C and PARP inhibitors in DNA repair deficiency: a series of 8 patients [J]. *Integr Cancer Ther*, 2020, 19: 1534735420969812.
- [42] REN X, SANTHOSH S M, COPPO L, et al. The combination of ascorbate and menadione causes cancer cell death by oxidative stress and replicative stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 134: 350-358.
- [43] TAREEN B, SUMMERS J L, JAMISON J M, et al. A 12 week, open label, phase I/IIa study using apatone for the treatment of prostate cancer patients who have failed standard therapy [J]. *Int J Med Sci*, 2008, 5(2): 62-67.
- [44] TOMASETTI M, STRAFELLA E, STAFFOLANI S, et al. alpha-Tocopheryl succinate promotes selective cell death induced by vitamin K3 in combination with ascorbate [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(8): 1224-1234.
- [45] DE FRANCESCO E M, ÓZSVÁRI B, SOTGIA F, et al. Dodecyl-TPP targets mitochondria and potently eradicates cancer stem cells (cscs): synergy with FDA-approved drugs and natural compounds (vitamin C and berberine) [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 615.
- [46] 曲晋秀, 王欣, 饶本强. 中医药强化大剂量维生素 C 治疗肿瘤作用[J/CD]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2023, 10(3): 319-324.
- [47] JANKOWSKI C S R, RABINOWITZ J D. Selenium modulates cancer cell response to pharmacologic ascorbate [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(19): 3486-3498.
- [48] PAL S, JANA N R. Enhanced therapeutic applications of vitamin C via nanotechnology-based pro-oxidant properties: a review [J]. *ACS Applied Nano Materials*, 2022, 5(4): 4583-4596.
- [49] MA J, ZHANG C, SHI G, et al. High-dose VitC plus oncolytic adenoviruses enhance immunogenic tumor cell death and reprogram tumor immune microenvironment [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(2): 644-661.
- [50] VUYUYURI S B, RINKINEN J, WORDEN E, et al. Ascorbic acid and a cytostatic inhibitor of glycolysis synergistically induce apoptosis in non-small cell lung cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67081.
- [51] DI TANO M, RAUCCI F, VERNIERI C, et al. Synergistic effect of fasting-mimicking diet and vitamin C against KRAS mutated cancers [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2332.
- [52] TAPER, H. S. ET AL. In vivo reactivation of DNases in implanted human prostate tumors after administration of a vitamin C/K(3) combination[J]. *J Histochem Cytochem*, 2001, 49(1): 109-120.
- [53] BÖTTGER F, VALLÉS-MARTÍ A, CAHN L, et al. High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 343.

收稿日期: 2023-12-01

本文编辑: 张艳