小苏打能打败癌细胞吗?

张洪涛*

Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia PA 19104, USA

* 联系人, E-mail: zhanghon@mail.med.upenn.edu

收稿日期: 2016-11-30; 接受日期: 2016-12-06; 网络版发表日期: 2017-01-04

美国乳腺癌研究基金会、美国国立卫生研究院(批准号: R01CA089481, R01CA149425)和DOD IDEA基金(批准号: W81XWH-15-1-0362)资助。

Chao等人^[1]报道了一个改进的肝动脉插管化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)疗法, 用于治疗肿瘤较大但未扩散的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 这个治疗方法是在动脉插管化疗的基础上, 使用5%碳酸氢钠(小苏打)直接注射入肿瘤中. 该文献报道了两部分的临床试验, 在其中一项小型的随机对照试验中, 接受TACE联合碳酸氢钠治疗的病人在治疗后达到了100%的客观缓解率(objective response rate, ORR), 与TACE对照组的63.6% ORR相比有显著改善.

这种优化的方法被称为“靶向肿瘤内乳酸性酸积累的TACE”(targeting intratumoral lactic acidosis, TILA-TACE), 作者期望碱性的碳酸氢钠能中断肿瘤的乳酸性酸积累. 之前的体外研究表明, 代谢性乳酸性酸积累可以有效地保护癌细胞免于葡萄糖饥饿^[2]. 乳酸性酸积累包括两个特征: 酸性增加(acidosis)和乳酸盐累积(lactosis). 严格来说TILA-TACE通过直接将碳酸氢钠注射到肿瘤中的办法, 应该只是改变酸碱性, 但不能改变肿瘤微环境中的乳酸盐浓度, 因此不是完全改变乳酸性酸积累. 然而, 体外研究表明, 在葡萄糖缺乏的条件下, 癌细胞存活主要依赖于酸积累而非乳酸盐的浓度^[2], 所以, 在TILA-TACE治疗过程中, 碳酸氢钠能够通过调节肿瘤微环境的pH, 从而促进肝肿瘤细胞的凋亡, 这与体外实验的结果是一致的.

1 TILA-TACE的局限性

正如Chao和他的同事指出的, 作为TACE的替代方案, TILA-TACE也只能用于局部的HCC, 对于已发生转移的肿瘤将无效. 在文章所涉及的两部分试验中, 非随机试验部分TACE的客观缓解率为44%, 而在随机试验部分, TACE的客观缓解率达到了66%. 作为参考, 历史文献中TACE治疗的客观缓解率为35%. 相比之下, TILA-TACE的客观缓解率可以达到100%^[1], 这说明对于目标病人, 碳酸氢钠的使用可以大大提高客观缓解率. 同时, 如果比较对治疗有完全应答的病人比例, TACE预期值小于5%, 但是TILA-TACE的治疗可以达到23%~30%. 此外, 如果比较治疗后的有活性的肿瘤残余物(viable tumor residues, VTR)时, TILA-TACE能比TACE进一步将肿瘤残余物降低约80%, 而且这个效果在非随机和随机试验中都一致.

然而, 如果比较总生存率(overall survival), 由于试验入组病人人数比较少, 而且在随机试验治疗结束后有病人从TILA组最后交叉换入了TILA-TACE继续接受治疗, 导致在观察期TILA-TACE没有体现出总生存率的优势. 不过, 非随机试验的结果显示TACE的3年生存率为25.9%, TILA-TACE的数据为61.8%, 表明TILA-TACE应该可以提高治疗后病人的生存率. 考虑到增加使用碳酸氢钠注射不会带来太多的医疗成本,

引用格式: 张洪涛. 小苏打能打败癌细胞吗? 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 236-239, doi: [10.1360/N052016-00348](https://doi.org/10.1360/N052016-00348)

英文版见: Zhang H T. Will cancer cells be defeated by sodium bicarbonate? Sci China Life Sci, 2017, 60, doi: [10.1007/s11427-016-0373-3](https://doi.org/10.1007/s11427-016-0373-3)

任何能延长患者生命数月或甚至数周的生存获益都毫无疑问会给患者带来极大的利益! 但需要明白的是, TILA-TACE远不能作为一种治愈癌症的办法。

随着TILA-TACE在各种媒体中的广泛报道, 尤其是很多新闻标题中突出显示了其100%的客观缓解率, 小苏打的临床益处已经被新闻媒体放大了, 已经有患者向医生提出要求使用碳酸氢钠注射剂治疗, 不管自己是哪种癌症, 癌细胞是否已经有转移。很多听到这些新闻报道的人甚至不了解接受了TILA-TACE治疗的患者也使用了化疗药物, 误认为这报道的100%客观缓解率都是小苏打的功劳, 甚至据说已经有计划将开展单独使用碳酸氢钠来治疗癌症的临床试验, 以证实小苏打的“神奇”功效。虽然癌症患者对廉价且高效的癌症治疗的渴望可以理解, 但是对小苏打单独作为癌症治疗的期望是没有充分的科学依据的, 同时, 用小苏打取代TACE等常规的治疗方法来进行癌症治疗也是违法医学伦理的, 因为没有任何证据可以预示小苏打的单独使用能够在临床治疗中取得任何可以和TACE相比的治疗效果, 如果贸然使用小苏打来替代常规治疗, 只会耽误HCC患者获得有效治疗的机会。

一个疑问是为什么TILA-TACE 100%的客观缓解率没有转化为明显的生存获益? 在原文报道中, 对TILA-TACE治疗效果的评估是通过测量治疗30天后

活性肿瘤残留物来衡量的, 这是一个符合EASL标准的办法, 但该指标并不能对癌症的复发做出理想的预测。例如, 如果一个患者的活性肿瘤残留物在治疗后降低至10%, 该患者将被定义为完全应答(complete response, CR)。然而, 这残留的10%的癌细胞可以在短时间内快速扩张, 患者将不得不又再需要进行另一次治疗。类似的情况, 就像是在手术切出肿瘤组织后, 在边缘组织中发现阳性的肿瘤细胞, 只是, 能够抵抗TILA-TACE而存活的癌细胞可能是更为恶性的细胞, 可以在治疗暂停时更快地发生复发。

2 癌细胞和Warburg效应

癌细胞具有一个称为Warburg效应的特异性代谢途径, 能够快速进行糖酵解, 在细胞质中将葡萄糖代谢为乳酸以产生能量, 供应癌细胞的大量增殖。与此相对的是正常细胞中的缓慢糖酵解所导致的线粒体中丙酮酸的代谢反应(图1)。除了快速获得能量, 癌细胞特殊的糖酵解产生的乳酸盐被释放入微环境后可以增强免疫抑制, 有助于肿瘤细胞逃避免疫监视[3]。

针对癌细胞的特殊糖酵解, 已经有多种癌症治疗方法在开发[4]。但是, 由于几乎所有这些相关的治疗靶标在正常细胞中也起着作用, 作为肿瘤治疗的糖酵解

图1 癌细胞中的糖酵解(网络版彩图)

癌细胞依赖于糖酵解获得能量, 并同时产生代谢物乳酸盐和酸性氢离子(H⁺)。这些代谢物被泵出细胞后造成有免疫抑制性的酸性肿瘤微环境。通过中和氢离子, TILA-TACE治疗方法中的碳酸氢钠可以提高对肝癌的疗效

抑制剂对正常细胞的毒性总是一个问题,即便是对于那些在肿瘤组织中相对选择性地高表达的靶标。例如,氯尼达明(lonidamine)是吡唑-3-羧酸的脱氯衍生物,是负责第一步糖酵解反应的HK II酶的抑制剂。该化合物在1980~1990年进行了临床试验,在一项试验中,在5名患者中观察到对氯尼达明治疗有效果,但是它所带来的毒性也使7名患者不得不中止治疗^[5]。氯尼达明随后与其他化疗药物联合进行了进一步的临床试验,但由于缺乏显著的疗效,其临床研究已经基本停止。

值得注意的是,乳酸累计确实会在癌症患者中发生,严重的患者会有血液乳酸性中毒症状,需要进行干预性治疗。事实上,注射碳酸氢钠就是校正乳酸性酸中毒的主要医疗措施。在碳酸氢钠治疗无效果的患者中,也可以使用二氯乙酸(dichloroacetic acid, DCA)来抑制丙酮酸脱氢酶激酶2(pyruvate dehydrogenase kinase 2, PDK2),促进丙酮酸进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA),从而减少乳酸形成。即便如此,这些辅助药物并没有被认为是治疗癌症的药物。事实上,DCA被称为致癌物,至少在动物中如此^[6]。

CD147是一个在肝癌上过量表达的受体,可以与MCT1/MCT4(乳酸盐进入和离开肿瘤细胞的转运蛋白)发生相互作用。针对CD147的一个放射性标记的治疗性抗体(metuximab)已经在中国进行了临床试验,该抗体与TACE联合能够显著改善晚期HCC患者的存活率^[7]。如果TILA-TACE对肝癌患者的存活益处能够通过更多的试验进一步证实并且成为常规的临床实践,那CD147抗体由于抗体药物的昂贵成本将无法同

TILA-TACE竞争中期肝癌(未扩散)的市场,但它可以用于已经扩散到肝外的癌症患者。

3 辅助癌症治疗的饮食

虽然目前针对肿瘤特异性糖酵解还没有任何正式的临床治疗方式,但是已经有一些专门用来调节葡萄糖代谢的饮食方式,如高脂肪、低碳水化合物/蛋白质的生酮饮食(ketogenic diet, KD),这种饮食控制了葡萄糖的来源,导致细胞不得不把能量代谢的主要来源从葡萄糖改变为酮。在医学上,KD主要用于治疗儿童难治性癫痫。顺势疗法也采用KD来治疗癌症,但根据发表的与KD有关的临床试验结果,没有确凿的证据可以支持KD作为一种真正的癌症治疗方式,尽管它可能在某些类型的癌症中起到辅助治疗的作用,如胶质瘤^[8]。事实上,最近的研究发现,免疫细胞也依赖于糖酵解来维持功能,因此限制糖酵解的任何方法也会干扰免疫细胞的正常功能,阻碍免疫系统对肿瘤的监控与清除。此外,目前的研究认为免疫检查点抑制剂的一个功能就是拯救处于因糖酵解受到抑制而功能衰竭的免疫细胞^[9]。

显然,需要更多的努力才能开发出针对糖酵解来癌症治疗的策略,几乎不可能有简单的方法可以“饿死”癌细胞。不过,有研究表明化疗前的短时间禁食可以保护白细胞免受化疗诱导的DNA损伤,并因此可以减少化疗的副作用^[10]。在真正有效的糖酵解抑制剂作为临床治疗方式开发出来之前,希望有更多的简单的辅助治疗或饮食方法,可以用来帮助和促进癌症的治疗。

参考文献

- 1 Chao M, Wu H, Jin K, et al. A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis. *eLife*, 2016, 5: e15691
- 2 Wu H, Ding Z, Hu D, et al. Central role of lactic acidosis in cancer cell resistance to glucose deprivation-induced cell death. *J Pathol*, 2012, 227: 189-199
- 3 Marchiq I, Pouyssegur J. Hypoxia, cancer metabolism and the therapeutic benefit of targeting lactate/H⁺ symporters. *J Mol Med*, 2016, 94: 155-171
- 4 Ganapathy-Kanniappan S, Geschwind J F H. Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: progress and prospects. *Mol Cancer*, 2013, 12: 152
- 5 Band P R, Maroun J, Pritchard K, et al. Phase II study of lonidamine in patients with metastatic breast cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Cancer Treat Rep*, 1986, 70: 1305-1310
- 6 Deangelo A, Daniel F B, Stober J A, et al. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fundam Appl Toxicol*, 1991, 16: 337-347
- 7 He Q, Lu W S, Liu Y, et al. ¹³¹I-labeled metuximab combined with chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J*

- [Gastroenterol](#), 2013, 19: 9104
- 8 Schwartz K, Chang H T, Nikolai M, et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. [Cancer Metab](#), 2015, 3: 3
 - 9 Qorraj M, Bruns H, Böttcher M, et al. The PD-1/PD-L1 axis contributes to immune metabolic dysfunctions of monocytes in chronic lymphocytic leukemia. [Leukemia](#), 2016, in press doi: 10.1038/leu.2016.214
 - 10 Dorff T B, Groshen S, Garcia A, et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. [BMC Cancer](#), 2016, 16: 360