

通过调控超氧化物歧化酶发挥抗肿瘤作用的药物研究进展

王 艳, 刘欣宇, 陈大忠*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150000

摘要: 超氧化物歧化酶(SOD)是广泛存在于生物体内的主要生物酶类之一,能够有效清除活性氧(ROS),对维持机体氧化抗氧化平衡起到至关重要的作用。近年来,随着对SOD的深入研究,发现其活性表达与恶性肿瘤的发生、发展及防治有十分密切的联系。现代药理研究发现,药物调控SOD的表达能够影响肿瘤细胞的增殖、转移以及侵袭,还能够促进肿瘤的死亡。SOD在不同肿瘤中表现出差异化表达,在前列腺癌、肺癌、宫颈癌、鼻咽癌中SOD的表达升高,通过SOD抑制剂抑制这些肿瘤中SOD的表达,能够促进癌细胞的凋亡,抑制肿瘤生长;而在胃癌中发现SOD的活性降低,采用SOD模拟物增加胃癌中SOD的活性,能够诱导胃癌细胞的凋亡;在结直肠癌和鼻咽癌中发现了SOD的高表达,采用药物下调结直肠癌和鼻咽癌中SOD的表达能促进结直肠癌和鼻咽癌细胞的凋亡,其中下调结直肠癌中SOD表达还能够抑制癌细胞的转移和侵袭。药物可以通过调控SOD表达发挥抗肿瘤作用,而这主要与SOD清除ROS的作用有关。梳理药物调控SOD的表达抗肿瘤药理作用以及临床研究现状,以期开发新型抗肿瘤药物及辅助治疗手段提供参考。

关键词: 超氧化物歧化酶; 抗氧化; 抗肿瘤; 信号通路; 凋亡

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)12-2946-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.12.024

Research progress on drugs playing anti-tumor effects by regulating superoxide dismutase

WANG Yan, LIU Xinyu, CHEN Dazhong

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, China

Abstract: Superoxide dismutase (SOD) is one of the major biological enzymes widely present in living organisms, which can effectively scavenge reactive oxygen species (ROS) and plays a crucial role in maintaining the oxidative and antioxidant balance of the body. In recent years, with the in-depth study of SOD, it is found that the expression of its activity has a very close relationship with the occurrence, development and prevention of malignant tumors. Modern pharmacological studies have found that pharmacological modulation of SOD expression can affect the proliferation, metastasis and invasion of tumor cells, and also promote tumor death. SOD shows differential expression in different tumors, and SOD expression is elevated in prostate, lung, cervical, and nasopharyngeal cancers, and inhibition of SOD expression in these tumors by SOD inhibitors can promote apoptosis and inhibit tumor growth. While in gastric cancers, the inhibitor can promote apoptosis and inhibit tumor growth. In gastric cancers, the activity of SOD was found to be decreased, and the use of SOD mimics to induce apoptosis of gastric cancer cells. In colorectal and nasopharyngeal cancers, the high expression of SOD was found, and the use of drugs to down-regulate the expression of SOD was able to promote the apoptosis of colorectal and nasopharyngeal cancers, in which down-regulation of the expression of SOD in colorectal cancers was also able to inhibit the metastasis and invasion of cancer cells. Drugs can exert antitumor effects by regulating SOD expression, which is mainly related to the role of SOD in scavenging ROS. The antitumor pharmacological effects of drugs modulating SOD expression and the current status of clinical research were sorted out, with a view to providing reference for the development of novel antitumor drugs and adjuvant therapeutic means.

Key words: superoxide dismutase; antioxidant; antitumor; signaling pathway; apoptosis

收稿日期: 2024-03-17

基金项目: 黑龙江应用技术与开发计划项目(GA19C107)

第一作者: 王 艳(1999—),女,硕士研究生,研究方向为药剂学。E-mail: 17828091334@qq.com

*通信作者: 陈大忠(1970—),男,研究员,硕士研究生导师,研究方向为中药物质基础及药剂学。E-mail: cdz89@126.com

超氧化物歧化酶(SOD)是生物体内广泛存在的一种抗氧化金属酶,可以有效清除生物体内参与多种生理反应生成的中间产物活性氧(ROS),是抵御ROS的关键酶。根据SOD与所结合金属的不同,哺乳动物(包括人类)中主要包含了3种SOD同工酶:SOD1(Cu/Zn-SOD)、SOD2(Mn-SOD)和SOD3(Fe-SOD)^[1]。近年来,随着对SOD的深入研究,发现其活性表达与恶性肿瘤的发生、发展及防治有十分密切的联系,抑制SOD或促进SOD表达会起到一定的抗肿瘤作用^[2]。而药物调控SOD的表达已经被证实能够影响肿瘤细胞的增殖、转移以及侵袭,还能够促进肿瘤的死亡^[3]。其产生肿瘤抑制主要机制是通过调节ROS信号,从而调控多种信号通路以及改善蛋白的异常氧化情况。

目前干预SOD活性表达的抗肿瘤研究多有报道,但未见药物调控SOD表达发挥抗肿瘤作用的系统阐述。因此本文在已有文献的基础上,对药物调控SOD表达的抗肿瘤药理作用研究进行归纳总结,以期以SOD为潜在调控靶点的抗肿瘤药物的研发提供更充足的证据支持。

1 SOD与肿瘤的关系

在多种人类肿瘤中发现了SOD的异常表达,并且这种异常表达能够促进肿瘤的分化进展^[4-8]。目前药物调控SOD的表达已经被证明对多种恶性肿瘤具有治疗效果^[3]。有研究显示在前列腺癌^[9]、肺癌^[10]、宫颈癌^[11]、鼻咽癌^[12]中SOD的表达升高,通过SOD抑制剂抑制这些肿瘤中SOD的表达,能够促进癌细胞的凋亡,抑制肿瘤生长;而在胃癌中发现SOD的活性降低,采用SOD模拟物增加胃癌中SOD的活性,能够诱导胃癌细胞的凋亡^[13];此外在结直肠癌和鼻咽癌中发现了SOD的高表达,采用药物下调结直肠癌和鼻咽癌中SOD的表达能促进结直肠癌和鼻咽癌细胞的凋亡,其中下调结直肠癌中SOD表达还能够抑制癌细胞的转移和侵袭^[14]。药物可以通过调控SOD表达发挥抗肿瘤作用,而这主要与SOD清除ROS的作用有关。

癌细胞与正常细胞相比通常具有更高水平的ROS。一般生理状态下细胞内ROS的产生和消除是一个动态的过程,受多种内外因素的综合影响,正常水平下ROS主要参与细胞的分化、凋亡、免疫等多种生理过程,以及多种磷酸酶、激酶的活性调控^[15]。目前受ROS调节的信号通路包括细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、核因子- κ B(NF- κ B)、c-JunN末端激酶(JNK)、黏着斑激酶(FAK)、缺氧诱

导因子(HIF)、转录因子AP-1、核因子E2相关因子2(Nrf2)、磷脂酰肌醇3-激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶(PI3K/Akt)和转录激活因子(STAT)等^[16],而这些信号通路影响着细胞的增殖和分化,是肿瘤发生和血管生成的重要通路^[17-18]。当体内ROS的产生与清除体系失衡时,会使ROS大量堆积,导致氧化应激引发肿瘤发展^[19],ROS直接氧化核酸、蛋白质、脂质和葡萄糖等大分子,导致基因突变和异常炎症促进肿瘤进展;同时受ROS调节的多种信号通路异常,从而驱动癌症进展。

SOD是一种广泛分布在细胞中的关键抗氧化酶,能够消除细胞内的ROS,被认为是抗氧化系统的第一道屏障^[20]。当细胞内的ROS产生异常时,细胞会自发改变代谢和遗传重编程调控SOD的表达,从而使ROS恢复到正常水平。SOD主要通过特异性地将超氧阴离子自由基转化为H₂O₂,H₂O₂又通过过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶代谢为无害的水和氧气^[21]。这显示了可以通过调节SOD活性来控制细胞内ROS水平(尤其是H₂O₂)。由于多种信号通路对细胞内ROS水平的依赖性,故可以通过抑制或升高SOD活性来调节ROS信号,从而调控多种信号通路。另一方面也可以通过调控SOD活性来改变ROS对多种蛋白的异常氧化情况。当前研究显示SOD活性过高和过低都会导致与恶性细胞增殖、肿瘤发生和血管生成有关的异常ROS信号的传导^[22-23],这使得该酶成为癌症治疗药物设计的关键靶标之一。

2 药物调控SOD发挥抗肿瘤药理作用

SOD1是SOD的亚型之一,是SOD的主要细胞内形式。目前SOD1在人前列腺癌、肺癌、宫颈癌、鼻咽癌等多种癌症中呈现过表达^[24-26],部分SOD1抑制剂通过抑制SOD1的活性表达已经被证明具有抑癌作用^[27-28]。SOD2主要存在于线粒体基质中^[29],有关SOD2的研究显示,其在肝癌中的活性降低^[30],而过量表达可抑制肿瘤的转移。另外发现在一些早期的肿瘤中SOD2的表达较低,而晚期肿瘤,特别是某些转移型的晚期肿瘤中SOD2的表达水平普遍偏高^[31]。这表明SOD2的表达和活性与肿瘤的类型以及肿瘤所处的阶段相关。SOD3是SOD家族中唯一1种分泌型酶,在哺乳动物中它主要位于肺、肾脏等脏器以及脂肪组织中^[32]。SOD3表达量降低会产生原癌基因效应^[33],很可能是通过调节肿瘤细胞微环境从而导致癌症。

目前关于药物调控SOD与各种肿瘤的研究中,

主要有SOD1抑制剂、SOD2模拟物以及其他通过调控SOD实现肿瘤抑制作用的药物。

2.1 前列腺癌

四硫钼酸二胆碱(ATN-224)是一种稳定性好的铜离子螯合剂,可以和SOD1结合,螯合去除SOD1活性中心的铜离子,是一种特异性的SOD1抑制剂。胡颖慧^[9]进行了ATN-224对人前列腺癌细胞DU145的体外实验,采用ATN-224(0、10、20、30、40、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理DU145细胞48 h,等体积二甲基亚砜(DMSO)为对照。水溶性四氮唑(WST-1)法测定SOD1的活性,噻唑蓝(MTT)法测定DU145细胞的活性。结果显示随ATN-224浓度逐渐增加,DU145细胞中SOD1的活性逐渐降低,DU145细胞的存活率也逐渐降低。其抑制DU145细胞的机制是通过抑制SOD1的活性,从而有效抑制DU145细胞单克隆生长,阻滞细胞周期。

林梦蛟等^[34]通过雄性裸鼠注射前列腺癌PC-3细胞建立体内异种移植模型,实验设模型组(0.9%氯化钠溶液)及益肾通癥汤低、中、高剂量(7.2、14.4、28.8 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,均ig给药,每天1次,共21 d,结果显示益肾通癥汤各剂量组均显著抑制肿瘤的生长均升高,且抑瘤率升高具有剂量相关性;Western blotting和荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测发现给药组肿瘤组织中Nrf-2、SOD1表达量均降低,表明益肾通癥汤可能是通过抑制Nrf-2、SOD1的表达,诱导癌细胞发生氧化应激反应,达到对前列腺癌的治疗作用。

2.2 肺癌

4,5-二氯-2-(3-甲基苯基)哒嗪-3-酮(LCS-1)是一种小分子化合物,其能够与SOD1结合但不能与SOD2、SOD3结合,是一种小分子SOD1抑制剂。胡新星^[10]使用4种肺癌细胞H446、PC-9、H1299、A54924进行体外细胞实验,分别设置对照组、信号转导子和转录激活子抑制剂Stattic(0、1、5、10、15、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组、Stattic(10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)与LCS-1(0、1、5、10、15、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)协同给药组,各组药物与细胞共同培养24 h。流式细胞术检测结果显示,与对照组相比,给药组均以浓度相关性方式诱导肺癌细胞凋亡,且协同给药组的肺癌细胞凋亡率比Stattic组显著升高;qRT-PCR法以及二氯荧光素染色法检测发现随着给药浓度的增加,SOD1的mRNA表达水平逐渐降低,而对SOD2、SOD3的表达无显著影响。同时,实验结果表明,LCS-1协同Stattic诱导肺癌细胞凋亡,其机制可能与其抑制SOD1的表达从而上

调ROS的水平有关。

2.3 宫颈癌

色酮基-水杨醛缩氨基硫脲化合物(LD100)是一种通过结合苯酚、硫代氨基甲酮、吡啶衍生物和色酮设计的特异性SOD1铜配位抑制剂。Dong等^[11]进行了LD100对人宫颈癌细胞HeLa和正常细胞COS-7的体外细胞实验,LD100的浓度为0、10、25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,与细胞共同培养24 h。采用流式细胞术检测细胞凋亡,结果显示随着LD100浓度的增加HeLa细胞凋亡率从5.85%显著增加到13.54%,而对正常细胞COS-7的凋亡没有影响。WST-1测定发现细胞中的SOD1的活性逐渐降低,且LD100促进人宫颈癌细胞HeLa凋亡的可能机制是通过抑制SOD1的活性改变了细胞内ROS的基础水平从而促进了癌细胞的凋亡。

2.4 鼻咽癌

Li^[12]通过体内、体外实验探讨LCS-1对人鼻咽癌细胞(5-8F、CNE2)活性的影响。体外研究中,采用0、3、6、9、12 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的LCS-1与5-8F、CNE2细胞共同培养24 h。qRT-PCR、流式细胞术检测结果显示,随着LCS-1浓度的增加,细胞SOD1活性降低,细胞的凋亡率增加。在体内研究中,通过裸鼠腋下注射人鼻咽癌CNE2细胞建立肿瘤异种移植模型,0.76 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ LCS-1 ig给药,4天1次,共28 d。结果显示与模型组相比,LCS-1治疗组肿瘤质量减轻,且生长缓慢,肿瘤组织中SOD1蛋白水平显著降低,LCS-1产生肿瘤抑制的机制是通过抑制SOD1的表达从而增加了ROS,并诱导细胞凋亡。

易世江^[35]在表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)对鼻咽癌CNE2细胞的体外实验中,采用0、40、80、160 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的EGCG分别处理细胞48 h,MTT法检测细胞的增殖、赫斯特荧光染色液染色观察细胞凋亡,结果显示,与对照组相比,随着EGCG给药浓度的增加,CNE2细胞凋亡率明显升高、增殖被明显抑制。qRT-PCR检测发现,癌细胞中SOD2的表达水平逐渐升高,EGCG可能是通过上调SOD2和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase-3)以及下调NF- κ B的表达来抑制鼻咽癌细胞CNE2的增殖,并促进其凋亡。

2.5 结直肠癌

李月等^[36]用结肠癌细胞CT-26进行体外细胞实验,并通过体内实验探究阿拉格列汀抑制结直肠癌肺转移瘤的机制,采用125、250、500、1 000、2 000、4 000 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 阿拉格列汀与CT-26细胞共同

培养24 h, MTT法分析以及流式细胞术检测结果显示, 阿拉格列汀处理后的CT-26细胞活性降低、凋亡率升高, 具有时间和浓度相关性。Western blotting实验结果发现, SOD1的表达下降, 而对SOD2无影响, 且阿拉格列汀通过SOD-1途径调控CT-26细胞内ROS生成。在体内研究中, 通过裸鼠腋下注射人CT-26细胞建立肺转移瘤模型, $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 阿拉格列汀ip给药, 每天1次, 共14 d。苏木精-伊红(HE)染色发现, 给予阿拉格列汀后肿瘤凸起与肺部组织结构异常减少。研究结果表明, 阿拉格列汀促进结直肠癌细胞凋亡及抑制肺转移瘤形成的机制与SOD1/ROS途径有关。

郑明悦等^[37]进行了附苧地芩方对结肠癌细胞CT-26的体外细胞实验, $0, 0.25, 0.50, 1.00 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 附苧地芩方分别与细胞共同培养24 h, 流式细胞术以及细胞迁移侵袭(transwell)实验结果显示, CT-26细胞的增殖和迁移被抑制, SOD活性显著降低。在体内研究中, 通过小鼠皮下注射CT-26细胞建立肿瘤异种移植模型, 设对照组、模型组、奥沙利铂($1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组及附苧地芩方低、中、高剂量($4.49, 8.97, 17.94 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组, 均ig给药, 每天1次, 共21 d。检测结果显示, 附苧地芩方显著降低了SOD活性表达, 抑制了小鼠皮下移植瘤的生长。体内外研究均证明了附苧地芩方具有抗结直肠癌作用, 机制与抑制SOD的活性表达有关。

2.6 胃癌

王艳红等^[13]进行了SOD2模拟化合物(MnSODm)对人胃癌MGC-803细胞的体外实验, 采用 $5.0, 10.0, 20.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ MnSODm处理MGC-803细胞48 h后, Western blotting结果显示, 细胞内Bcl-2蛋白表达显著降低, 肿瘤蛋白p53、凋亡蛋白cleaved Caspase-3和cleaved Caspase-9的表达显著增加。双染色结合流式细胞术检测发现与空白对照组相比, 细胞的凋亡率明显升高, 其中当MnSODm浓度为 $20.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时MGC-803细胞的凋亡率能达到69.33%, 这说明MnSODm对人胃癌MGC-803细胞的生长有显著的抑制作用, 而MnSODm导致cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9、p53表达增加而Bcl-2表达降低, 提示其可能是通过调控Caspase等蛋白诱导细胞的凋亡。

2.7 食管癌

陈发章等^[38]进行了雄黄对人食管癌细胞Eca109和KYSE150的体外细胞实验, 雄黄浓度设为 $0, 10, 20, 40, 60, 80, 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 分别与细胞共

同培养24 h, 结果显示, 与对照组相比, 雄黄组细胞的增殖均被抑制。划痕实验和Transwell小室实验检测发现Eca109、KYSE150细胞迁移数、细胞侵袭数明显降低; Western blotting检测结果显示, 雄黄各组细胞SOD蛋白表达显著升高, 且升高程度与雄黄作用浓度和时间具有相关性。表明雄黄能够抑制Eca109、KYSE150细胞的增殖、迁移和侵袭, 机制与提高人食管癌细胞SOD的表达有关。

3 药物调控SOD的临床研究

赵彬^[39]探究了知柏地黄汤加减对注射用盐酸吡柔比星膀胱灌注治疗膀胱癌的影响。将92例膀胱癌患者随机分为对照组(46例)与治疗组(46例), 两组均采用尿道膀胱肿瘤切除术(TUR-BT)治疗, 并在术后采用膀胱灌注含有30 mg盐酸吡柔比星的无菌注射用水, 7 d 1次。而治疗组在术后3周口服知柏地黄汤100 mL, 每天2次, 两组均治疗56 d。比较2组术后中医证候评分、卡氏功能状态量表(KPS)评分、细胞黏附因子44(CD44)、细胞角蛋白20(CK20)、血清中SOD水平。结果显示治疗6周后治疗组的术后中医证候评分更低, KPS评分更高, 且肿瘤标志物CD44、CK20、BTA的水平降低更显著, SOD明显升高, 这表明知柏地黄汤与注射用盐酸吡柔比星膀胱灌注结合应用能够抑制氧化应激反应, 降低肿瘤标志物表达, 缓解症状, 减少不良反应, 提高患者生活质量。

SOD1抑制剂2-甲氧基雌二醇(2-ME)以及ATN-224目前已经投入对抗肿瘤的临床研究中。其中2-ME是非螯合型SOD1抑制剂, Sweeney等^[40]在1项II期、多中心、随机、双盲、安慰剂、对照临床试验中深入探究了2-ME的抗癌作用: 选用33名男性激素抵抗型前列腺癌患者分为2-ME(400 mg)低剂量组和2-ME(1200 mg)高剂量组, 口服药物, 每天1次, 连续28 d。测定前列腺特异性抗原(PSA)来评估治疗效果。结果显示, 与低剂量组相比, 高剂量组显示PSA水平显著降低, 并且能较长时间保持PSA的低水平, 该药物的临床治疗效果还在进一步研究中。ATN-224是螯合型SOD1抑制剂, 能够螯合活性部位Cu来特异性抑制SOD1活性。Lowndes等^[41]在I期临床试验中, 通过对18名晚期实体瘤患者每天口服120 mg剂量的ATN-224, 连续服药30 d, 以血液中血浆铜蓝蛋白(Cp)的含量作为衡量ATN-224治疗效果的指标。结果显示Cp的含量降低至 $150 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 仅出现了贫血的轻微不良反应, 但ATN-224所需的作用时间过长, 治疗末期才使Cp的

含量降到预期值。

4 结语与展望

SOD是生物体内含量最为丰富的抵御ROS的一种抗氧化酶,在机体中广泛存在。其活性状况与恶性细胞增殖、肿瘤发生和血管生成有关,目前已经证实调控SOD的表达能够抑制肿瘤的生长、转移以及侵袭,还能够促进肿瘤细胞的死亡。

本文总结了药物调节SOD表达在前列腺癌、肺癌、宫颈癌、鼻咽癌、结直肠癌、胃癌、食管癌中的药理作用,发现药物调控SOD的活性表达不仅可以直接抑制肿瘤的生长、迁移,还能够通过影响ROS水平、相关蛋白表达来抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞的凋亡,具有广阔的应用前景,但是在肿瘤治疗的实际应用上仍存在有待解决的问题,总结为以下几个方面:(1)目前药物调控SOD表达发挥的抗肿瘤作用仍然处于研究的起步阶段,体外研究发现药物调控SOD表达通过调节NF- κ B通道、Bcl-2、凋亡蛋白cleaved Caspase-3以及cleaved Caspase-9的表达促进癌细胞凋亡,但多停留在细胞层面,缺少动物在体研究,需要更多的动物在体实验来明确治疗靶点、作用机制;(2)ROS作为调节多种信号转导通路的因素,药物调控SOD在肺癌、宫颈癌、鼻咽癌以及结直肠癌中发挥的抗肿瘤作用都与该途径有关,高水平的ROS被认为能够上调肿瘤蛋白p53促进肿瘤细胞死亡^[42],可以从ROS入手进一步探索在肺癌等癌症中药物调节SOD发挥肿瘤抑制的具体机制是否与ROS影响P53的表达相关;(3)现有肿瘤治疗手段及制剂具有一定程度的不良反应,且存在肿瘤耐药性,而调控SOD表达的药物在协同抗肿瘤的同时能够降低不良反应,例如:知柏地黄汤通过升高SOD活性协同增强盐酸吡柔比星疗效的同时降低不良反应;目前调控SOD药物与抗肿瘤制剂的联合应用较多,还应加强调控SOD与化疗、放疗的联合治疗效果的试验研究,为癌症治疗发展新的医疗方案及辅助手段;(4)药物调控SOD的表达已经证实能够抑制肿瘤的增殖和生长,但现有研究主要集中于药物调控SOD1的肿瘤抑制方面;与SOD1相比SOD2、SOD3仅停留在基因敲除试验阶段,例如:梁希松^[43]通过基因敲低手段抑制SOD3在胶质母细胞瘤中的表达,发现敲低SOD3能够抑制微环境巨噬细胞M2极化,从而阻断肿瘤进展。但在药物调控方面,SOD2、SOD3仍是一个相对较新的课题,所涉及的机制尚不清楚,仍需要开展相关研究,进一步探究与肿瘤微环境的关系以及其在抗

肿瘤方面的作用。

因此,未来建议就药物调控SOD抗肿瘤作用进行全面系统的探索,明确不同SOD防治肿瘤的作用机制、作用通路及治疗靶点,加强药物调控SOD探索应用的开发,为开发抗肿瘤新药提供更可靠的数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Eleutherio E C A, Silva Magalhães R S, de Araújo Brasil A, et al. SOD1, more than just an antioxidant [J]. Arch Biochem Biophys, 2021, 697: 108701.
- [2] 陈华东. SOD与肿瘤的关系及其防治研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 1996, 23(8): 587-591.
Chen H D. The relationship between SOD and tumor and its prevention and treatment research progress [J]. Clin Oncol China, 1996, 23(8): 587-591.
- [3] Che M X, Wang R, Li X X, et al. Expanding roles of superoxide dismutases in cell regulation and cancer [J]. Drug Discov Today, 2016, 21(1): 143-149.
- [4] Chang B Y, Yang H, Jiao Y, et al. SOD2 deregulation enhances migration, invasion and has poor prognosis in salivary adenoid cystic carcinoma [J]. Sci Rep, 2016, 6: 25918.
- [5] 孙国贵, 王雅棣, 于秀荣, 等. 锰超氧化物歧化酶在食管鳞癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(11): 834-837.
Sun G G, Wang Y D, Yu X R, et al. Expression of MnSOD mRNA and protein in esophageal squamous cell carcinoma and its clinical significance [J]. Chin J Oncol, 2010, 32(11): 834-837.
- [6] Govatati S, Malempati S, Saradamma B, et al. Manganese-superoxide dismutase (Mn-SOD) overexpression is a common event in colorectal cancers with mitochondrial microsatellite instability [J]. Tumour Biol, 2016, 37(8): 10357-10364.
- [7] Li S, Mao Y L, Zhou T, et al. Manganese superoxide dismutase mediates anoikis resistance and tumor metastasis in nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(22): 32408-32420.
- [8] Sheshadri P, Kumar A. Managing odds in stem cells: Insights into the role of mitochondrial antioxidant enzyme MnSOD [J]. Free Radic Res, 2016, 50(5): 570-584.
- [9] 胡颖慧. 基于DNA氧化损伤研究ATN: 224抑制前列腺癌细胞生长机理 [D]. 武汉: 华中师范大学, 2018.
Hu Y H. Study on the mechanism of ATN—224 inhibiting the growth of prostate cancer cells based on

- DNA oxidative damage [D]. Wuhan: Central China Normal University, 2018.
- [10] 胡新星. Stattic协同LCS-1诱导肺癌细胞凋亡的分子机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- Hu X X. Study on molecular mechanism of Stattic combined with LCS-1 inducing apoptosis of lung cancer cells [D]. Hengyang: University of South China, 2020.
- [11] Dong X W, Zhang Z, Zhao J D, et al. The rational design of specific SOD1 inhibitors *via* copper coordination and their application in ROS signaling research [J]. Chem Sci, 2016, 7(9): 6251-6262.
- [12] Li S, Fu L Y, Tian T, et al. Disrupting SOD1 activity inhibits cell growth and enhances lipid accumulation in nasopharyngeal carcinoma [J]. Cell Commun Signal, 2018, 16(1): 28.
- [13] 王艳红, 秦峰, 董皎, 等. 锰超氧化物歧化酶模拟化合物对人胃癌MGC-803细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(3): 141-145.
- Wang Y H, Qin F, Dong J, et al. Effects of manganese superoxide dismutase mimic on proliferation and apoptosis of human gastric carcinoma MGC-803 cells [J]. Chin J New Drugs Clin Remed, 2017, 36(3): 141-145.
- [14] Abd Al Moaty M N, El Ashry E S H, Awad L F, et al. Harnessing ROS-induced oxidative stress for halting colorectal cancer via thiazolidinedione-based SOD inhibitors [J]. ACS omega, 2022, 7(24): 21267-21279.
- [15] Forrester S J, Kikuchi D S, Hernandez M S, et al. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling [J]. Circ Res, 2018, 122(6): 877-902.
- [16] Bindoli A, Rigobello M P. Principles in redox signaling: From chemistry to functional significance [J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 18(13): 1557-1593.
- [17] Holmström K M, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(6): 411-421.
- [18] Gupta S C, Hevia D, Patchva S, et al. Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: The roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy [J]. Antioxid Redox Signal, 2012, 16(11): 1295-1322.
- [19] Canli Ö, Nicolas A M, Gupta J, et al. Myeloid cell-derived reactive oxygen species induce epithelial mutagenesis [J]. Cancer Cell, 2017, 32(6): 869-883.e5.
- [20] Zhao Y G, Wang Z B, Xu J X. Effect of cytochrome c on the generation and elimination of O_2^- and H_2O_2 in mitochondria [J]. J Biol Chem, 2003, 278(4): 2356-2360.
- [21] Lee J W, Roe J H, Kang S O. Nickel-containing superoxide dismutase [J]. Methods Enzymol, 2002, 349: 90-101.
- [22] Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: Role in redox signaling, vascular function, and diseases [J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 15(6): 1583-1606.
- [23] Kinnula V L, Crapo J D. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors [J]. Free Radic Biol Med, 2004, 36(6): 718-744.
- [24] Glasauer A, Sena L A, Diebold L P, et al. Targeting SOD1 reduces experimental non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Invest, 2014, 124(1): 117-128.
- [25] Papa, Hahn M, Marsh E L, et al. SOD2 to SOD1 switch in breast cancer [J]. J Biol Chem, 2014, 289(9): 5412-5416.
- [26] Gomez M L, Shah N, Kenny T C, et al. SOD1 is essential for oncogene-driven mammary tumor formation but dispensable for normal development and proliferation [J]. Oncogene, 2019, 38(29): 5751-5765.
- [27] Ling M, Liu Q, Wang Y F, et al. LCS-1 inhibition of superoxide dismutase 1 induces ROS-dependent death of glioma cells and degrades PARP and BRCA1 [J]. Front Oncol, 2022, 12: 937444.
- [28] 陈长凤, 谭俊, 邵雷, 等. SOD1抑制剂与癌症 [J]. 工业微生物, 2016, 46(2): 56-59.
- Chen C F, Tan J, Shao L, et al. Superoxide dismutase 1 inhibitors and cancer [J]. Ind Microbiol, 2016, 46(2): 56-59.
- [29] Schieber M, Chandel N S. ROS function in redox signaling and oxidative stress [J]. Curr Biol, 2014, 24(10): R453-R462.
- [30] Wang R, Yin C, Li X X, et al. Reduced SOD2 expression is associated with mortality of hepatocellular carcinoma patients in a mutant p53-dependent manner [J]. Aging, 2016, 8(6): 1184-1200.
- [31] Izutani R, Kato M, Asano S, et al. Expression of manganese superoxide dismutase influences chemosensitivity in esophageal and gastric cancers [J]. Cancer Detect Prev, 2002, 26(3): 213-221.
- [32] Teoh-Fitzgerald M L, Fitzgerald M P, Zhong W, et al. Epigenetic reprogramming governs EcSOD expression during human mammary epithelial cell differentiation, tumorigenesis and metastasis [J]. Oncogene, 2014, 33(3): 358-368.
- [33] Griess B, Tom E, Domann F, et al. Extracellular superoxide dismutase and its role in cancer [J]. Free Radical Bio Med, 2017, 112: 464-479.
- [34] 林梦姣, 刘德果, 赵姣, 等. 益肾通癥汤对前列腺癌裸鼠模型Nrf-2、SOD1的影响 [J]. 中医药信息, 2023, 40(1): 39-42, 56.
- Lin M J, Liu D G, Zhao J, et al. Effects of yishen

- tonglong decoction on Nrf-2 and SOD1 in nude mice model of PCa [J]. Inf Tradit Chin Med, 2023, 40(1): 39-42, 56.
- [35] 易世江. EGCG对鼻咽癌CNE2细胞增殖抑制和凋亡诱导时 MnSOD、NF- κ B、Caspase3 的表达变化 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2010.
- Yi S J. Expression changes of MnSOD, NF- κ B and Caspase3 in nasopharyngeal carcinoma CNE2 cells during EGCG's proliferation inhibition and apoptosis induction [D]. Guilin: Guilin Medical University, 2010.
- [36] 李月, 魏思萌, 武欣, 等. 二肽基肽酶-4抑制剂阿拉格列汀抑制结直肠癌肺转移瘤的形成及其机制 [J]. 解剖学报, 2024, 55(5): 582-588.
- Li Y, Wei S M, Wu X, et al. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitor anagliptin inhibiting the formation and mechanism of lung metastasis in colorectal cancer [J]. Acta Anat Sin, 2024, 55(5): 582-588.
- [37] 郑明悦, 周红光, 庄育培, 等. 基于 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路探讨附芍地芩方抗结直肠癌作用机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(5): 457-468.
- Zheng M Y, Zhou H G, Zhuang Y P, et al. Exploring the mechanism of anti-colorectal cancer action of fushao diqin decoction based on the Nrf2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2024, 40(5): 457-468.
- [38] 陈发章, 王君, 徐海珍, 等. 雄黄抑制食管癌细胞增殖、侵袭并诱导细胞铁死亡 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(1): 108-115.
- Chen F Z, Wang J, Xu H Z, et al. Realgar inhibits proliferation, invasion and induces cellular ferroptosis in esophageal cancer cells [J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(1): 108-115.
- [39] 赵彬, 索栋梁, 胡杰, 等. 知柏地黄汤加减对注射用盐酸吡柔比星膀胱灌注膀胱癌患者血清丙二醛、超氧化物歧化酶、总抗氧化活性水平的影响 [J]. 河北中医, 2023, 45(5): 727-732.
- Zhao B, Suo D L, Hu J, et al. Regulatory effects of the modified Zhibai Dihuang Decoction on serum malondialdehyde, superoxide dismutase and antioxidant activity in bladder cancer patients treated with intravesical infusion of pirarubicin hydrochloride for injection [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2023, 45(5): 727-732.
- [40] Sweeney C, Liu G, Yiannoutsos C, et al. A phase II multicenter, randomized, double-blind, safety trial assessing the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of oral 2-methoxyestradiol capsules in hormone-refractory prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(18): 6625-6633.
- [41] Lowndes S A, Adams A, Timms A, et al. Phase I study of copper-binding agent ATN-224 in patients with advanced solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(22): 7526-7534.
- [42] 张琪, 李冰, 陶月佳, 等. ROS对人胃癌细胞AGS增殖、侵袭、迁移的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2024, 46(5): 453-458.
- Zhang Q, Li B, Tao Y J, et al. Effects of ROS on proliferation, invasion and migration of human gastric cancer cells AGS [J]. J Ningxia Med Univ, 2024, 46(5): 453-458.
- [43] 梁希松. SOD3通过调控微环境巨噬细胞极化促进胶质母细胞瘤进展 [D]. 长沙: 中南大学, 2023.
- Liang X S. SOD3 promotes the progress of glioblastoma by regulating the polarization of macrophages in microenvironment [D]. Changsha: Central South University, 2023.

[责任编辑 刘东博]