

REVIEW ARTICLE

維他命C抗癌作用的回顧

林淑娟^{1,3} 陳明豐^{2,4}秀傳紀念醫院 護理部¹, 內科部²中國醫藥大學 護理研究所³ 中西醫結合研究所⁴

維他命 C 是一種重要的水溶性抗氧化劑。它曾被報告具有預防癌症及動脈硬化進行的作用，可是其抗癌作用的機轉及臨床療效卻尚未清楚。過去維他命 C 抗癌的機轉被認為與其能促進膠原蛋白的產生及抑制癌細胞產生玻尿酸酵素 (hyaluronidase) 的活性以抑制癌細胞的轉移有關。最近的研究顯示，高劑量維他命 C 可以直接抑制癌細胞的增殖。維他命 C 直接抗癌的機轉主要由於其氧化型代謝物 -dehydroascorbic acid (DHA) 可經由葡萄糖轉運器 (glucose transporter) 進入癌細胞內部，DHA 會再被還原成維他命 C，在此過程中會誘導過氧化氫 (H_2O_2) 的產生，後者進一步誘導癌細胞的凋亡 (Apoptosis)。由於癌細胞之細胞膜上的葡萄糖轉換器較正常細胞多，但細胞內部清除過氧化氫的酵素卻遠少於正常細胞，因此，癌細胞遠比正常細胞更容易受到維他命 C 的殺傷。

臨床上有些報告指出，高劑量維他命 C (每日大於或等於 10g) 可以延長末期癌症患者的存活期，並使少數患者的腫瘤縮小或消失，但有的報告則認為高劑量維他命 C (每日 10g) 對癌症患者沒有任何幫助。其最大差異在於維他命 C 的投與途徑，前者使用靜脈注射合併口服方式，後者則只單獨口服維他命 C。藥物動力學研究顯示，只有靜脈注射方式而非口服方式才能使患者血中維他命 C 濃度達到有效抗癌濃度。雖然目前尚缺乏大規模的隨機對照臨床試驗報告，但靜脈注射高劑量維他命 C 的臨床抗癌療效仍值得重新審慎評估。

關鍵詞：高劑量維他命C、抗癌作用、自我凋亡、藥物動力學、靜脈注射

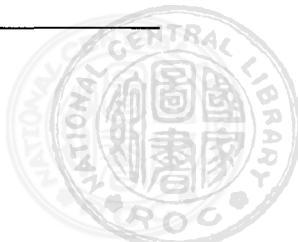
維他命 C 是重要的水溶性抗氧化劑，它在過去曾被報告對預防癌症及動脈硬化的進行有益，而且少有副作用 [1]。雖然高劑量維他命 C 被廣泛作為癌症的輔助療法，但其臨床效果則尚有很多的爭議。本文將介紹實驗管內及動物體內維他命 C 的抗癌作用及其作用機轉，同時介紹維他命 C 於臨牀上用於癌症治療之研究報告，並建議未來發展的方向。

維他命C間接抗癌的作用及機轉

大約 50 年前 McCormick 提出一個假說，認為維他命 C 可以減少癌細胞的轉移，其抗癌的作用機轉主要透過增加膠原蛋白的合成以阻止癌細胞的轉移 [2, 3]。而後於 1972 年，Ewan Cameron 提出另一個假說，認為維他命 C 抗癌主要是透過抑制癌細胞產生的 hyaluronidase 的活性，進而阻止癌細胞的轉移 [4]。

受理：94 年 9 月 19 日。 接受刊載：95 年 1 月 15 日。

抽印本索取者：陳明豐 彰化市中山路一段 542 號 彰化秀傳紀念醫院 內科部



維他命C抗癌的臨床研究報告

Cameron 及 Linus Pauling 進一步根據以上兩個觀念將維他命 C 廣泛應用於治療末期癌症患者 [5, 6]。Cameron 及 Campbell 首先發表 50 個末期癌症病患接受高劑量維他命 C 治療後，其中有部份患者病情獲得明顯改善的報告 [7]。其後 Cameron 及 Pauling 進一步發表，讓 100 名末期癌症患者每天靜脈注射 10g 維他命 C 共十天後，再持續每天口服 10g 維他命 C，其中位存活期比另外 1000 名相類似癌症及病期的患者延長 300 天之多 [8, 9]，但此為缺乏對照組而且沒有隨機取樣的回顧性（retrospective）臨床研究。

一個前瞻性（prospective）的臨床研究於 1978 年至 1982 年間展開，294 名末期癌症患者接受每天 10g 維他命 C 靜脈注射 10 天後，再持續每天口服 10g 維他命 C。結果顯示 治療組的中位存活期為 343 天，而對照組（1512 名癌症患者）的中位存活期為 180 天 [10]，此研究並沒有隨機取樣。此外，一些小規模的臨床研究也顯示，高劑量維他命 C 可以延長末期癌症患者的生存期，而少數個案則獲得腫瘤的緩解 [11, 12]。雖然以上臨床研究指出高劑量維他命 C 對末期癌症病患有益，但由於這些研究大多缺乏隨機取樣及良好的對照組設計，因此其結果並未廣泛被醫界所承認。為了證實高劑量維他命 C 治療癌症的臨床療效，Mayo Clinic 的 Charles Moertel 主導了兩個隨機對照的臨床試驗，他們讓末期癌症患者每天口服 10g 維他命 C，而對照組則口服同劑量的安慰劑。他們並未發現維他命 C 可以延長癌症患者的生命或提高生活品質 [13, 14]。自此，維他命 C 抗癌的臨床效果受到醫界的質疑。

Riordan HD 等人於 2001 年提出報告，實驗室內高濃度維他命 C 可以抑制多種癌細胞的增殖，而以靜脈注射高劑量（10g 以上）維他命 C 則可以達到抑制癌細胞的濃度 [15]。他們提出一個理論，強調維他命 C 必須以靜脈注射方式才能達到抗癌的有效濃度，而口服維他命 C 則無法達到此濃度 [15, 16]。他們認為 Charles Moertel 的臨床試驗中，維他命 C 之所以無效主要是因為採口服的方式 [13, 14]，Cameron 及 Pauling 的臨床研究則先注射使用高劑量維他命 C [8-10]。他們於 2004 年提出 7 個接受高劑量維他命 C 靜脈注射而使末期癌症患者獲得腫瘤緩解或生存期延

長的病例報告 [17]。

維他命C的藥物動力學

Padayatty SJ 等人於同年（2004 年）提出維他命 C 的藥物動力學研究報告，他們發現口服維他命 C 在低劑量時有較高的吸收率，但隨著劑量的增加其吸收率顯著降低。口服維他命 C 200mg 時其吸收率可達 80%，但劑量增加至 1g 時其吸收率降低為 20%。當口服維他命 C 劑量大於 2.5g 時其血中濃度無法繼續上升，因此無法到達足以抗癌的濃度。另一方面，注射高劑量維他命 C（10g 以上）則很容易達到抗癌的濃度 [18]。他們認為，維他命 C 抗癌的臨床療效值得再度的審慎評估 [18]。

維他命C直接抗癌的作用及機轉

維他命 C 被發現對癌細胞具有選擇性的殺傷作用，但對正常細胞則較少傷害 [15, 19]。維他命 C 直接抗癌的作用機轉（如圖 1 所示），它於血液中被轉換成氧化型維他命 C（dehydroascorbic acid，簡稱 DHA），後者經由細胞膜上的葡萄糖轉運器（glucose transporter）進入癌細胞，而後被還原成維他命 C。在 DHA 還原成維他命 C 過程中會誘導產生過氧化氫（ H_2O_2 ），後者進一步傷害癌細胞 [20]。維他命 C 對癌細胞有選擇性殺傷作用的原因是癌細胞有較多葡萄糖轉運器的表達 [21-23]，因此，較容易積蓄高濃度

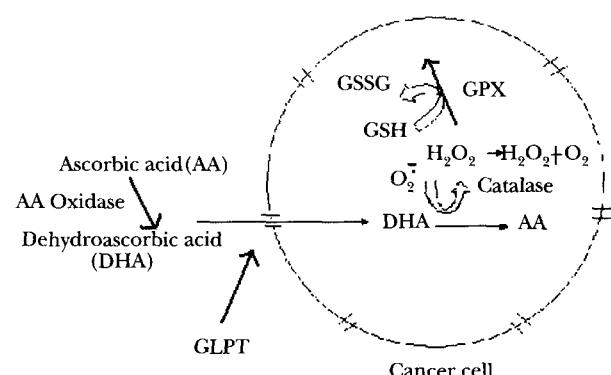
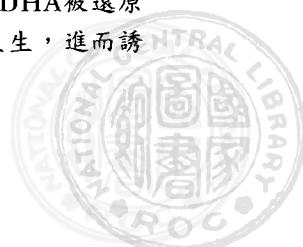


圖 1 維他命C抗癌主要機轉。維他命C（AA）在血中被轉化為氧化型維他命C（DHA）後，經葡萄糖轉運器（GLPT）進入癌細胞。DHA被還原成維他命C過程中會誘發 H_2O_2 的產生，進而誘導癌細胞的自我凋亡。



DHA 產生大量 H₂O₂。另一方面，癌細胞內部清除過氧化氯的酵素 catalase 之濃度只有正常細胞的十分之一至百分之一，因此，癌細胞比正常細胞更容易受到 H₂O₂ 的傷害 [24]。近年來的研究更進一步指出，維他命 C 可以抑制癌細胞 NF-Kappa B、COX-2 及 hypoxia-induced factor (HIF) 基因的表達，因而可抑制腫瘤的增殖及轉移 [25,26]。此外，維他命 C 處理過的癌細胞隨著其內部 H₂O₂ 的增加，不但可以誘導癌細胞的再分化及增殖抑制 [27]，而且可以促進癌細胞的凋亡 (Apoptosis) [28,29]。維他命 C 促進癌細胞凋亡的機轉與 H₂O₂ 促進 cytochrome C 由粒腺體釋出到細胞質及活化 caspase 9 及 caspase 3 有關 [28]，但與 caspase 8 無關 [30]。另一方面維他命 C 會促進細胞質內鈣離子的釋出 [31] 及抑制細胞膜表面 transferrin receptor 的表達 [32]，這些也會誘導癌細胞的凋亡。

維他命C加強化療藥物之抗癌的作用

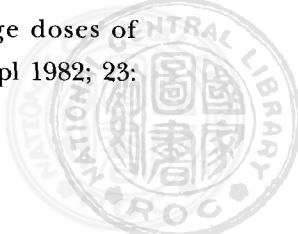
近年來的研究更進一步指出，維他命 C 在細胞實驗及動物實驗可以加強多種抗癌藥物 (5FU, Doxorubicin, Cisplatin 等) 抑制癌細胞增殖的作用 [33-37]。其機轉與提高癌細胞內 MLH1 及 P73 基因的表達 [38] 及降低癌細胞內部 glutathione 含量 [39]，以提高癌細胞對抗癌藥物之敏感度有關。

結論

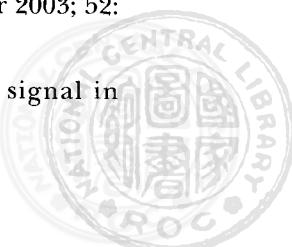
維他命 C 在高濃度時具有直接抑制癌細胞增殖的作用，其作用機轉與其氧化型衍生物 (DHA) 能誘發癌細胞內部 H₂O₂ 的產生，進而誘導癌細胞的自我凋亡有關。口服方式無法使患者血中維他命 C 達到足以抗癌的有效濃度，但靜脈注射高劑量維他命 C 達 10 公克以上則可使患者血中維他命 C 達到抗癌的有效濃度。雖然過去有些研究報告指出，口服維他命 C 對末期癌症患者無益，但仍有些研究報告指示，靜脈注射高劑量維他命 C 可使部分癌症患者的腫瘤獲得緩解或延長生命。雖然至目前為止尚缺乏大規模之隨機對照臨床試驗，但靜脈注射高劑量維他命 C 的臨床抗癌療效仍值得進一步審慎評估。

參考資料

- Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, et al. Criteria and recommendations for vitamin C intake. JAMA 1999; 281: 1415-23.
- McCormick WJ. Cancer: the preconditioning factor in pathogenesis. Arch Pediat 1954; 71: 313-22.
- McCormick WJ. Cancer: a collagen disease, secondary to a nutritional deficiency? Arch Pediat 1959; 76: 166-71.
- Cameron E, Rotman D. Ascorbic acid, cell proliferation, and cancer. Lancet 1972; 1: 542.
- Cameron E, Pauling L. Ascorbic acid and the glycosaminoglycans. An orthomolecular approach to cancer and other diseases. Oncology 1973; 27: 181-92.
- Cameron E, Pauling L. The principal trial of vitamin C in Vale of Leven Hospital. In Cameron E, Pauling L (eds): "Cancer and Vitamin C." Philadelphia: Camino Books 1993; 129-45.
- Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. Chem Biol Interact 1974; 9: 285-315.
- Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. Proc Natl Acad Sci 1976; 73: 3685-9.
- Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. Proc Natl Acad Sci 1978; 75: 4538-42.
- Cameron E, Campbell A. Innovation vs. quality control: an 'unpublishable' clinical trial of supplemental ascorbate in incurable cancer. Med Hypotheses 1991; 36: 185-9.
- Murata A, Morishige F, Yamaguchi H. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. Int J Vitam Nutr Res Suppl 1982; 23:



- 103–13.
12. Campbell A, Jack T, Cameron E. Reticulum cell sarcoma: two complete ‘spontaneous’ regressions, in response to high-dose ascorbic acid therapy. A report on subsequent progress. *Oncology* 1991; 48: 495–7.
 13. Creagan ET, Moertel CG, O’ Fallon JR, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med* 1979; 301: 687–90.
 14. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, et al. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med* 1985; 312: 137–41.
 15. Casciari JJ, Riordan NH, Schmidt TL, et al. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. *Br J Cancer* 2001; 84: 1544–50.
 16. Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Mora EM, et al. Orthomolecular oncology: a mechanistic view of intravenous ascorbate’s chemotherapeutic activity. *P R Health Sci J* 2002; 21: 39–41.
 17. Riordan HD, Riordan NH, Jackson JA, et al. Intravenous vitamin C as a chemotherapy agent: a report on clinical cases. *P R Health Sci J* 2004; 23: 115–8.
 18. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004; 140: 533–7.
 19. Bram S, Froussard P, Guichard M, et al. Vitamin C preferential toxicity for malignant melanoma cells. *Nature* 1980; 284: 629–31.
 20. Spielholz G, Golde DW, Houghton AN, et al. Increased facilitated transport of dehydroascorbic acid without changes in sodium-dependent ascorbate transport in human melanoma cells. *Cancer Res* 1997; 57: 2529–37.
 21. Kunkel M, Reichert TE, Benz P, et al. Overexpression of Glut-1 and increased glucose metabolism in tumors are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1015–24.
 22. Mineta H, Miura K, Takebayashi S, et al. Prognostic value of glucose transporter 1 expression in patients with hypopharyngeal carcinoma. *Anticancer Res* 2002; 22: 3489–94.
 23. Kato H, Takita J, Miyazaki T, et al. Glut-1 glucose transporter expression in esophageal squamous cell carcinoma is associated with tumor aggressiveness. *Anticancer Res* 2002; 22: 2635–9.
 24. Benade L, Howard T, Burk D. Synergistic killing of Ehrlich ascites carcinoma cells by ascorbate and 3-amino-1,2,4-triazole. *Oncology* 1969; 33: 43.
 25. Han SS, Kim K, Hahn ER, et al. L-ascorbic acid represses constitutive activation of NF- κ B and COX-2 expression in human acute myeloid leukemia. HL-60. *J Cell Biochem* 2004; 93: 257–70.
 26. Knowles HJ, Raval RR, Harris AL, et al. Effect of ascorbate on the activity of hypoxia-inducible factor in cancer cells. *Cancer Res* 2003; 63: 1764–8.
 27. Zheng QS, Zhang YT, Zheng RL. Ascorbic acid induces redifferentiation and growth inhibition in human hepatoma cells by increasing endogenous hydrogen peroxide. *Pharmazie* 2002; 57: 753–7.
 28. Park S, Han SS, Park CH, et al. L-Ascorbic acid induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells via hydrogen peroxide-mediated mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 2180–95.
 29. Engel RH, Evans AM. Oxidative stress and apoptosis: a new treatment paradigm in cancer. *Front Biosci* 2006; 11: 300–12.
 30. Kang JS, Cho D, Kim YI, et al. L-ascorbic acid (vitamin C) induces the apoptosis of B16 murine melanoma cells via a caspase-8 - independent pathway. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52: 693–8.
 31. Lee Y.S. Role of intracellular Ca²⁺ signal in



- the ascorbate-induced apoptosis in a human hepatoma cell line. *Arch Pharm Res* 2004; 27: 1245-52.
32. Kang J S, Cho D, Kim YI, et al. Sodium ascorbate (vitamin C) induces apoptosis in melanoma cells via the down-regulation of transferrin receptor dependent iron uptake. *J Cell Physiol* 2005; 204(1): 192-7.
33. Catani MV, Costanzo A, Savini I, et al. Ascorbate up-regulates MLH1 (Mut L homologue-1) and p73: implications for the cellular response to DNA damage. *Biochem J* 2002; 364(Pt 2): 441-7.
34. Song EJ, Yang VC, Chiang CD, et al. Potentiation of growth inhibition due to vincristine by ascorbic acid in a resistant human non-small cell lung cancer cell line. *Eur J Pharmacol* 1995; 292: 119-25.
35. Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B, et al. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett* 1996; 103: 183-9.
36. Nagy B, Mucsi I, Molnar J, et al. Chemosensitizing effect of vitamin C in combination with 5-fluorouracil in vitro. *In Vivo* 2003; 17: 289-92.
37. Nakano K, Fujimoto S, Tokita H. Antitumor activity of ascorbic acid in combination with antitumor agents against Lewis lung carcinoma. *In Vivo* 1988; 2:247-52.
38. Michel L, Dupuy A, Jean-Louis F, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis of cutaneous T cell lymphoma cells: evidence for a partially caspase-independent pathway and potentiation by ascorbic acid (vitamin C). *J Invest Dermatol* 2003; 121: 881-93.
39. Bahlis NJ, McCafferty-Grad J, Jordan-McMurtry I, et al. Feasibility and correlates of arsenic trioxide combined with ascorbic acid-mediated depletion of intracellular glutathione for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2002; 8:3658-68.



A REVIEW ON THE ANTI-CANCER EFFECT OF ASCORBIC ACID

Shu-Chuan Lin^{1,3}, Ming-Feng Chen^{2,4}

Department of Nursing¹, Department of Internal Medicine², Show Chwan Memorial Hospital

School of Nursing, Graduate Institute of Nursing³,

Graduate Institute of Integration Chinese and Western Medicine⁴, China Medical University

Ascorbic acid (AA) is an important water soluble antioxidant. It's been previously reported that AA has preventive effects on the development of cancer and atherosclerosis. However, the anti-cancer mechanism and clinical therapeutic effect of AA remain unclear. Previously , consideration was given to the ability of AA to inhibit cancer metastasis by increasing collagen synthesis and inhibiting the activity of hyaluronidase from cancer cells. Recently, high concentration of AA was found to have direct inhibitory activities on the proliferation of cancer cells. The mechanism involved was thought to be due to the induction of apoptosis by hydrogen peroxide generated during the reductive process of DHA, an oxidized AA, which was taken up into cancer cells through glucose transporter. Cancer cells have larger numbers of glucose transporters but far less amounts of catalase to scavenge hydrogen peroxide than normal cells. Therefore, cancer cells are more susceptible to damage by AA than normal cells.

Some clinical studies suggested that, high dose of AA (greater than 10 g per day) may prolong the survival of some terminal cancer patients while diminishing the tumor size in some cancer patients completely or partially. However, other studies reported no benefit of AA for cancer patients from taking high dose of AA (10g per day) The difference between these studies may be from the route of AA administration. The former studies used the intravenous route in combination with oral intake. In contrast, the latter studies used the oral intake only. Previous pharmacokinetic studies had shown that the effect cytotoxic serum concentration of AA could only be achieved though intravenous injection but not by oral intake. Despite the lack of large randomized controlled clinical trials with data for establishing the role of vitamin C in cancer therapy, the clinical activity of intravenous AA in cancer patient deserves further investigation.

Key words: high dose ascorbic acid, anti-cancer effect, apoptosis, pharmacokinetics, intravenous administration

