วารสาร
เทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด
JOURNAL OF MEDICAL TECHNOLOGY AND PHYSICAL THERAPY

บทความปริทัศน์
REVIEW ARTICLE

บทบาทของสารต้านอนุมูลอิสระต่อมะเร็งปอด

กุลธิดา กล้ารอด[1], โกสินทร์ วิระษร[2], ประณิธิ หงสประภาส[2], พัชรี บุญศิริ[1]*

บทคัดย่อ

มะเร็งปอดเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขในประเทศไทย พบเป็นอันดับสองในเพศชายและอันดับสี่ในเพศหญิง สำหรับภาคตะวันออกเฉียงเหนือ จากข้อมูลสถิติปี ค.ศ.2005 ของหน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ พบว่ามะเร็งปอดเป็นอันดับสองในเพศชายและอันดับห้าในเพศหญิง ชนิดของมะเร็งปอดจำแนกตามลักษณะของเซลล์ได้ 2 ชนิดใหญ่ คือ เซลล์มะเร็งตัวเล็กและเซลล์มะเร็งที่ไม่ใช่เซลล์มะเร็งตัวเล็ก การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดทำได้โดยการผ่าตัด เคมีบำบัด รังสีรักษา สาเหตุหลัก คือ การสูบบุหรี่ซึ่งทำให้เกิดอนุมูลอิสระในร่างกาย อย่างไรก็ตามร่างกายมีระบบสารต้านอนุมูลอิสระ 2 กลุ่มใหญ่คือ กลุ่มที่ไม่ใช่เอนไซม์ เช่น บีตาแคโรทีน ไลโคปีน วิตามินอี และวิตามินซี เป็นต้น กับกลุ่มที่เป็นเอนไซม์ เช่น glutathione peroxidase (GPx) ซึ่งมีซีลิเนียมเป็นโคแฟกเตอร์ intracellular superoxide dismutase (SOD) และ extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) และ paraoxonase I (PON I) เป็นต้น มีงานวิจัยเกี่ยวกับบทบาทของสารต้านอนุมูลอิสระต่อมะเร็งปอดทั้งในมนุษย์และสัตว์ทดลอง เช่น โครงการ ATBC และ CARET ให้เสริมบีตาแคโรทีนกับชาวฟินแลนด์และอเมริกันตามลำดับ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปอดเพิ่มมากขึ้น แต่บีตาแคโรทีนช่วยลดการเกิดมะเร็งปอดในตัวเฟอร์เรท การเสริมไลโคปีนมีผลดีในการส่งสัญญาณระดับเซลล์ซึ่งเกี่ยวข้องกับ cell apoptosis และ cell proliferation บางการทดลองพบว่าการให้เสริมไลโคปีนมีผลดีต่อผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากมากกว่าผู้ป่วยมะเร็งปอด วิตามินอีช่วยลดปริมาตรเนื้องอกในสัตว์ทดลอง ส่วนอนุพันธ์ของวิตามินอีช่วยลดการอักเสบและสามารถลดสภาวะการปรับตัวของเซลล์มะเร็งปอดในมนุษย์ วิตามินซีเมื่อให้เสริมร่วมกับ N-acetylcystein พบว่าช่วยลดการเกิดมะเร็งปอด แต่เมื่อให้เสริมวิตามินซีในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งปอดที่มีสาเหตุจากพิษของโครเมียม พบว่าวิตามินซีกลับทำหน้าที่เป็นโปรออกซิแดนท์ ส่วนการให้เสริมซิลิเนียมในรูปแบบต่างๆ ให้ผลดีมากในการป้องกันมะเร็งปอด ผู้ป่วยมะเร็งปอดในระยะต่างๆจะมีระดับเอนไซม์ GPx สูงกว่าคนปกติ ผู้ที่สูบบุหรี่มีระดับเอนไซม์ SOD สูงกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ เอนไซม์ EC-SOD ในสัตว์ทดลองมีผลในการลดการอักเสบ การเกิดพังผืด และการถูกทำลายของเนื้อเยื่อปอด และเอนไซม์ PON I มีระดับลดลงในผู้ป่วยมะเร็งปอด ซึ่งอาจเป็นผลจากการตอบสนองต่อการเพิ่ม lipid peroxidation การให้เสริมสารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิดรวมกันมีผลดีต่อมะเร็งปอด อย่างไรก็ตามยังมีสิ่งที่ต้องศึกษาอีกมากเกี่ยวกับผลกระทบของสารต้านอนุมูลอิสระในระบบทางชีวภาพรวมทั้งผลดีและความเป็นพิษที่อาจเกิดขึ้นด้วย

คำสำคัญ: สารต้านอนุมูลอิสระ, มะเร็งปอด

[1]ภาควิชาชีวเคมี [2]ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
* ผู้รับผิดชอบบทความ

วารสาร
เทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด
JOURNAL OF MEDICAL TECHNOLOGY AND PHYSICAL THERAPY

บทความปริทัศน์
REVIEW ARTICLE

Role of antioxidants in lung cancer

Kultida Klarod[1], Kosin Wirasorn[2], Pranithi Hongsprabhas[2], Patcharee Boonsiri[1]*

Abstract

Lung cancer is a major health problem. In Thailand, it is the second most common in men and the fourth in women. Srinagarind cancer unit statistical data (2005) revealed that lung cancer is the second and the fifth in men and women admitted to Srinagarind hospital. Lung cancer can be classified into 2 groups, small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. It can be treated by operation, chemotherapy and radiotherapy. The major cause of lung cancer is smoking which causes free radical formation in the body. However, our body has antioxidant systems, both non-enzyme system e.g. β-carotene, lycopene, vitamin E, vitamin C and enzyme system e.g. glutathione peroxidase (GPx) which has selenium as a cofactor, intracellular superoxide dismutase (SOD), extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) and paraoxonase I (PON I). The β-carotene experiments (ATBC and CARET in the Finnish and American, respectively) showed that antioxidants may act as prooxidant in smokers. In animal model, β-carotene could decrease incidence of lung cancer in ferret depending on time and dosage. Lycopene supplementation influenced on cell proliferation and apoptosis pathway. However, lycopene supplementation is better for prostate cancer patients than lung cancer patients. Vitamin E decreases lung tumor in mice, its derivatives decrease inflammation and adaptation of Src gene. Vitamin C combined with N-acetylcystein decreased cell variability and malignant cells. It also activated lung cancer in chromium treated cells. Selenium has a chemopreventive role. GPx level was increased in lung cancer patients. SOD was higher in smoking group than non-smoking one. EC-SOD decreased inflammation, lung fibrosis and lung damage in animal. PON I level was lower in lung cancer patients than in normal people due to responded lipid peroxidation. However, combined supplementation may be a good alternative by which further study is required regarding the impact of these antioxidants in biological system, which includes beneficial as well as toxic health effect.

Key words: Antioxidant, Lung cancer

[1]Department of Biochemistry, [2]Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University
* Corresponding author (e-mail: patcha_b@kku.ac.th)

มะเร็งปอด

มะเร็งปอดเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข ปี ค.ศ. 2002 ประเทศจีนมีผู้ป่วยมะเร็งปอดร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับประชากรโลก (2.2 ล้านคน) ส่วนในทวีปอเมริกาเหนือพบร้อยละ 14.5 (1.6 ล้านคน) และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ส่วนในทวีปยุโรปพบน้อยกว่าในทวีปอเมริกาเหนือและพบอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดน้อยที่สุดในทวีปแอฟริกา[1] ข้อมูลสถิติของประเทศไทยระหว่างปี ค.ศ. 1995-1997 รายงานว่าพบมะเร็งปอดมากเป็นอันดับสองในเพศชาย (25.9 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน) รองจากมะเร็งตับ แต่พบเป็นอันดับสี่ในเพศหญิง (10 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน) รองจากมะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม และมะเร็งตับ ที่จังหวัดลำปางมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปอดมากที่สุดในประเทศไทย (53.5 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน) รองลงมาคือ เชียงใหม่และกรุงเทพ ส่วนขอนแก่นพบเป็นอันดับสี่ (19.9 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน) และสงขลาเป็นอันดับที่ห้า[2] จากสถิติผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษามะเร็งที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี ค.ศ. 2005 พบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดเป็นอันดับหนึ่ง (215 คน) ในเพศชาย แต่เป็นอันดับสี่ (110 คน) ในเพศหญิง ช่วงอายุที่มีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปอดมากที่สุดอยู่ระหว่าง 60-64 ปี[3] สำหรับภาคตะวันออกเฉียงเหนือนั้น หน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้รายงานสถิติของปี ค.ศ. 2005 ว่ามะเร็งปอดพบเป็นอันดับสองในเพศชาย (ร้อยละ 14.1 จากจำนวนผู้ป่วยมะเร็งทุกประเภทที่เข้ารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์) และในเพศหญิงเป็นอันดับที่ห้า (ร้อยละ 5.4)[4] สาเหตุใหญ่ของมะเร็งปอดมาจากการสูบบุหรี่ มลพิษ ฯลฯ นอกจากนั้นยังมีสาเหตุจากปัจจัยอื่นๆ เช่น พันธุกรรม อาชีพที่ต้องมีการสัมผัสเรดอน (radon) และแร่ใยหิน (asbestos) เป็นต้น[5]

มะเร็งปอดจำแนกตามลักษณะของเซลล์ได้ 2 ชนิดใหญ่ คือ เซลล์มะเร็งตัวเล็ก (small cell lung cancer, SCLC) และ เซลล์มะเร็งที่ไม่ใช่เซลล์มะเร็งตัวเล็ก (non-small cell lung cancer, NSCLC)

1. เซลล์มะเร็งตัวเล็ก พบร้อยละ 20-25 จากมะเร็งปอดทั้งหมด ประกอบด้วยเซลล์ขนาดเล็ก มีไซโทพลาสซึมน้อย หาขอบเขตยาก มีความร้ายแรงกว่าชนิดอื่นๆ อาการรุนแรงและมีการแพร่กระจายได้เร็ว ตอบสนองต่อเคมีบำบัดได้ดี แบ่งย่อยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม **limited disease** มะเร็งปอดเกิดขึ้นในทรวงอกรวมทั้งต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือกระดูกไหปลาร้าข้างเดียวกันและ กลุ่ม **extensive** disease เป็นระยะที่มีการกระจายของมะเร็งไปทั่วทุกอวัยวะ

2. เซลล์มะเร็งที่ไม่ใช่เซลล์มะเร็งตัวเล็ก พบมากร้อยละ 75-80 ของมะเร็งปอดทั้งหมด สาเหตุมักเกิดจากการสูบบุหรี่ มีการจัดระยะของโรคที่แน่นอน ที่นิยมใช้กัน คือ การจัดระยะของโรคตามระบบ TNM (Tumor, Lymph node, Metastasis Classification) โดยแบ่งเป็น 4 ระยะ ได้แก่ ระยะที่ 1 มีก้อนมะเร็งเฉพาะที่ปอด ยังไม่มีการกระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลือง ระยะที่ 2 มีการกระจายของโรคมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองรอบๆหลอดลม (peribronchial) และต่อมน้ำเหลืองที่ขั้วปอดข้างที่เป็นมะเร็ง (ipsilateral hilar lymph node) ระยะที่ 3 มีการกระจายของรอยโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่ไกลกว่ารอยโรค แต่ยังคงอยู่ด้านเดียวกัน และระยะที่ 4 มีการกระจายของมะเร็งไปทั่วร่างกาย เซลล์มะเร็งที่ไม่ใช่เซลล์มะเร็งตัวเล็ก อาจแบ่งตามชนิดของเซลล์ ได้ดังนี้

2.1 Squamous cell carcinoma เปลี่ยนแปลงมาจากเซลล์เยื่อบุชนิด squamous epithelium พบว่าร้อยละ 70 มีตำแหน่งอยู่ใกล้กับขั้วปอดและหลอดลมขนาดใหญ่ มากกว่าจะใกล้กับเยื่อหุ้มปอด ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมีประวัติสูบบุหรี่มาก่อนและพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง

2.2 Adenocarcinoma เปลี่ยนแปลงมาจากเซลล์เยื่อบุที่เป็นต่อม (glandular epithelium) โดยแสดงลักษณะเป็นท่อ ปุ่ม สร้างสาร mucin ปริมาณมาก ทำให้เห็นหน้าตัดลักษณะลื่นมัน มักพบที่ตำแหน่งด้านนอกของปอด ใกล้เยื่อหุ้มปอด ก้อนมะเร็งมีขอบเขตชัดเจน และมักพบร่วมกับพังผืด (fibrosis)

2.3 Large cell carcinoma มีนิวเคลียสขนาดใหญ่ มีไซโทพลาซึมปริมาณมาก ขอบเขตของเซลล์ชัดเจนและต้องไม่มีลักษณะเฉพาะของมะเร็งชนิดอื่น อาการและอาการแสดงเหมือนกับมะเร็งปอดชนิดอื่นๆ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมีประวัติสูบบุหรี่ อายุโดยเฉลี่ยคือ 60 ปี[6]

การรักษามะเร็งปอดทำได้หลายวิธี เช่น การรักษาทางศัลยกรรม การรักษาทางเคมีบำบัด และการรักษาทางรังสี [5,7] ซึ่งแพทย์จะเลือกทำการรักษาให้เหมาะกับระยะและความรุนแรงของโรค

สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant)

สารต้านอนุมูลอิสระ คือ สารที่สามารถป้องกัน ยับยั้งหรือทำลายอนุมูลอิสระ ส่วนใหญ่โดยการเก็บกิน (scavenging) และการรีดิวซ์โมเลกุล[8] สารต้านอนุมูลอิสระแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ **กลุ่มที่ไม่ใช่เอนไซม์** (non-enzymatic antioxidants) และ**กลุ่มที่เป็นเอนไซม์** (enzymatic antioxidants)[9]

สารต้านอนุมูลอิสระกลุ่มที่ไม่ใช่เอนไซม์ มีกลไกในการทำงานต่างๆ กัน สารกลุ่ม **แคโรทีนอยด์** (carotenoid) มีโครงสร้างไฮโดรคาร์บอน 10-12 พันธะคู่ ละลายได้ในไขมัน จึงฝังอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์เป็นตัวยับยั้งการเปลี่ยนของออกซิเจนเป็นไฮโดรเปอร์ออกไซด์ (hydroperoxide; ROOH) ตัวอย่างของสารในกลุ่มแคโรทีนอยด์ที่รู้จักกันดี ได้แก่ บีตาแคโรทีน (β-carotene) และไลโคปีน (lycopene) **บีตาแคโรทีน** ทำหน้าที่เก็บกินอนุมูลอิสระที่เป็น lipid peroxyl radical ในสภาวะที่มีความดันของออกซิเจนต่ำ **ไลโคปีน** จะเก็บกินอนุมูลอิสระที่ถูกออกซิไดซ์ในกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอน และจากกระบวนการอื่นๆที่มีการผลิตอนุมูลอิสระขึ้นในร่างกาย **วิตามินอี** (tocopherol) มีประสิทธิภาพมากในการกำจัด peroxyl radicals ที่อยู่ในโครงสร้างฟอสโฟลิพิดสองชั้น (phospholipid bilayer) โดยวิตามินอีจะรับอนุมูลอิสระมาเก็บในโครงสร้างที่ประกอบด้วยวงแหวนอะโรมาติก แล้วตัวเองกลายเป็นอนุมูลอิสระของวิตามินอีสามารถกลับไปอยู่ในรูปที่ทำงานได้อีกครั้งด้วยความช่วยเหลือของวิตามินซีซึ่งมารับอนุมูลอิสระ **วิตามินซี** (ascorbate) กำจัดไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ที่ละลายในน้ำในสภาวะปกติของร่างกายนั้นวิตามินซีจะอยู่ในรูปคอนจูเกตเบส (conjugate base, AH-) เมื่อรับอนุมูลอิสระมาแล้วสามารถกลับไปทำงานได้โดยอาศัยความช่วยเหลือของเอนไซม์ glutathione peroxidase[8]

สารต้านอนุมูลอิสระกลุ่มที่เป็นเอนไซม์ ได้แก่ **เอนไซม์ glutathione peroxidase (GPx)** พบทั้งในไซโทพลาซึม และไมโทคอนเดรีย มีซิลิเนียม (selenium) เป็นโคแฟกเตอร์ในบริเวณเร่งของเอนไซม์ (active site) ในรูปของซิลิโนซิสเทอีน หน้าที่สำคัญคือกระตุ้นปฏิกิริยารีดักชันต่อไฮโดรเปอร์ออกไซด์ โดยจะอยู่ในรูปรีดิวซ์กลูทาไทโอน ได้น้ำเป็นผลผลิตสุดท้ายของปฏิกิริยา[8,10] **เอนไซม์ intracellular superoxide dismutase (SOD)** มีทั้งชนิดที่อยู่ในไซโทพลาซึม และไมโทคอนเดรีย SOD ในไซโทพลาซึมจะมีทองแดงและสังกะสีเป็นโคแฟกเตอร์โดยการเชื่อมต่อของกรดอะมิโนฮีสตามีนที่บริเวณเร่งมีหน้าที่หลักในการเป็นปราการด่านแรกของการต้านซุปเปอร์ออกไซด์สำหรับเซลล์ ส่วน SOD ในไมโทคอนเดรียจะมีแมงกานีสเป็นโคแฟกเตอร์ ทำหน้าที่กำจัด oxygen radical ที่เกิดจากกระบวนการหายใจ (respiratory chain)[10] **เอนไซม์ extracellular superoxide dismutase (EC-SOD)** มีโครงสร้างแบบเตตระเมอริก (tetrameric) ประกอบด้วยทองแดงและสังกะสีเป็นโคแฟกเตอร์อยู่ในแต่ละหน่วยย่อย (subunit) ส่วน c-terminal มี basic amino acid ซึ่งจะจับกับไกลโคอะมิโนไกลแคน (glycoaminoglycan) เช่น เฮปาริน (heparin) มีหน้าที่ในการเก็บกินซุปเปอร์ออกไซด์ โดยเฉพาะบริเวณที่อยู่นอกเซลล์ รวมทั้งยังช่วยควบคุมให้เหล็กอยู่ในสภาวะรีดิวซ์ และควบคุมปริมาณของไนตริกออกไซด์ ลดการแตกทำลายคอลลาเจนในเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ จะไม่ถูกเหนี่ยวนำจากซับสเตรท (substrate) การควบคุมเบื้องต้นมีการทำงานร่วมกันกับไซโทไคน์ (cytokine)[10, 11] **เอนไซม์ paraoxonase (PON I)** เป็น เอนไซม์ที่ย่อยพันธะเอสเทอร์ PON I ละลายในไขมัน จะจับอยู่กับไลโปโปรตีนชนิดที่มีความหนาแน่นสูง (high density lipoprotein, HDL) PON I ในซีรัมมักจะทำงานร่วมกับเอนไซม์ arylesterase ในการกำจัดสารประกอบฟอสเฟตอินทรีย์ (organophosphorus compound) เช่น พาราออกซอน (paraoxon) และอนุมูลอิสระก่อมะเร็งที่อยู่ในส่วนละลายในไขมัน ซึ่งได้จากกระบวนการ lipid peroxidation การทำงานของ PON I มีความแตกต่างกันไปในแต่ละคน เพราะเกิดจาก polymorphism[12]

แม้ว่าสารต้านอนุมูลอิสระจะมีความสามารถในการยับยั้งมิให้อนุมูลอิสระไปทำลายเซลล์ด้วยกลไกต่าง ๆ กัน อย่างไรก็ตามการใช้สารต้านอนุมูลอิสระในปริมาณที่ไม่เหมาะสม เช่น มากเกินไป อาจมีผลตรงข้าม คือ แทนที่จะต้านอนุมูลอิสระกลับไปส่งเสริมการสร้างอนุมูลอิสระ หรือเรียกว่าเป็นโปรออกซิแดนท์ (prooxidant) เป็นสาเหตุของการทำลายเซลล์[13]

บทบาทของสารต้านอนุมูลอิสระต่อมะเร็งปอด

เนื่องจากปอดมีหน้าที่ในการแลกเปลี่ยนก๊าซ โดยอาศัยเลือดนำออกซิเจนมาเลี้ยงปอด ดังนั้นปอดจึงง่ายต่อการถูกทำลายจากภาวะเครียดออกซิเจน (oxidative stress) ใน

ระดับโมเลกุลนั้นการเพิ่มของอนุมูลอิสระทั้งชนิด reactive oxygen และ nitrogen species เป็นสาเหตุให้เซลล์ปอดถูกทำลายและเกิดการอักเสบในปอด โดยผ่านการกระตุ้นปัจจัยที่มีผลต่อการถอดรหัสพันธุกรรม[9] อย่างไรก็ตามร่างกายมีกลไกที่จะต้านกระบวนการเหล่านี้ด้วยการทำงานของสารต้านอนุมูลอิสระ[8] มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของสารต้านอนุมูลอิสระกับมะเร็งปอดดังจะได้กล่าวต่อไปนี้

บีตาแคโรทีนกับมะเร็งปอด

การศึกษาบทบาทของบีตาแคโรทีนกับมะเร็งปอดที่น่าสนใจ มี 2 โครงการวิจัย ซึ่งเป็นการทดลองระหว่างปี ค.ศ. 1988-1997 ได้แก่ โครงการ The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Trial (ATBC) ซึ่งให้เสริมบีตาแคโรทีนในปริมาณสูงร่วมกับวิตามินอีแก่ชาวฟินแลนด์เป็นเวลา 6 ปี และโครงการ The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) ซึ่งให้เสริมบีตาแคโรทีนในปริมาณสูงร่วมกับวิตามินเอแก่ชาวอเมริกันเป็นเวลา 4 ปี โครงการวิจัยทั้งสองให้ผลการทดลองที่คล้ายคลึงกัน โดยพบว่าการให้เสริมบีตาแคโรทีนในปริมาณมากเป็นเวลานานจะเพิ่มอัตราการเกิดมะเร็งปอด ซึ่งผลการทดลองดังกล่าวไม่เป็นไปตามที่คาดว่าการให้เสริมบีตาแคโรทีนน่าจะช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งปอด ดังนั้นคณะวิจัยจึงหยุดการทดลองทั้งสองเร็วกว่ากำหนดหลังจากหยุดการทดลองพบว่าอาสาสมัครกลุ่ม ATBC มีระดับบีตาแคโรทีนในกระแสเลือดลดลงอย่างรวดเร็วจนเข้าสู่ระดับปกติ (เพศชาย 0.40 และเพศหญิง 0.47 μmol/L[14]) สำหรับกลุ่ม CARET พบอัตราการเกิดมะเร็งปอดลดลงแต่ยังคงสูงกว่าในกลุ่มควบคุม[15] สืบเนื่องจากการทดลองทั้งสองนี้ The European Union Scientific Committee on Food จึงออกประกาศในปี ค.ศ.2000 ว่าควรบริโภคบีตาแคโรทีนในปริมาณ 10 มิลลิกรัมต่อวัน และไม่ควรบริโภคมากเกิน 20 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากนี้หากรับประทานในรูปของผักผลไม้จะได้ประโยชน์สูงสุด[17] อย่างไรก็ตามกลไกที่บีตาแคโรทีนปริมาณสูงเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดนั้นยังไม่มีผู้อธิบายได้ชัดเจน

การสูบบุหรี่อาจเป็นตัวกระตุ้นให้บีตาแคโรทีนเป็นพิษได้โดยตรง[16] เพราะ reactive oxidative β-carotene metabolite ที่เกิดจากการสูบบุหรี่ร่วมกับถูกกระตุ้นจากออกซิเจนในปอดนั้นมีโครงสร้างคล้ายกับเรตินอยด์ (retinoid) จึงรบกวนการส่งสัญญาณทำให้ระดับเรตินอยด์ลดลง กดการแสดงออกของ RAR-beta gene ทำให้ไม่สามารถยับยั้งการทำงานของยีนที่ผิดปกติเกี่ยวกับการแบ่งตัวของเซลล์ได้ นอกจากนั้น Palozza และคณะ (2006) ยังพบว่าความดันออกซิเจนมีผลต่อบทบาทในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระของบีตาแคโรทีน โดยเขาศึกษาบทบาทของบีตาแคโรทีนต่อสารทาร์ที่สกัดมาจากควันบุหรี่ในเนื้อเยื่อปอดของหนู ที่ความดันออกซิเจนต่างๆ กัน พบว่าที่ความดันออกซิเจนต่ำบีตาแคโรทีนจะทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ แต่เมื่อความดันออกซิเจนเพิ่มสูงขึ้นการเกิด lipid peroxidation จะเพิ่มสูงขึ้นด้วย นั่นคือบีตาแคโรทีนทำหน้าที่เป็นโปรออกซิแดนท์[18] นอกจากนั้น Fuster และคณะ (2008) ยังได้ทดลองให้เสริมบีตาแคโรทีนแก่ตัวเฟอร์เรทที่ได้รับเบนโซพิวรีนเพื่อกระตุ้นการเกิดมะเร็งปอด พบว่าการเสริมบีตาแคโรทีนให้ผลดีในการลดปริมาณโปรตีนตัวกระตุ้น มีปริมาณ RAR-beta เพิ่มขึ้น และมีผลป้องกันการแพร่กระจายของเซลล์ จากการทดลองต่างๆ ที่กล่าวมานี้จะเห็นว่าการให้เสริมบีตาแคโรทีนต้องคำนึงถึงปริมาณที่ให้และระยะเวลาที่เหมะสมด้วย[19]

ไลโคปีนกับมะเร็งปอด

เป็นที่ทราบกันดีว่าไลโคปีนมีบทบาทในการป้องกันมะเร็งต่อมลูกหมาก มีการศึกษาบทบาทของไลโคปีนในการป้องกันมะเร็งปอดโดย Liu และคณะ ในปี ค.ศ. 2003 โดยศึกษาว่าไลโคปีนมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเซลล์ squamous ของปอดในตัวเฟอร์เรทที่ได้รับการกระตุ้นจากควันบุหรี่หรือไม่ เขาพบว่าไลโคปีนช่วยลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ลดการเติมหมู่ฟอตเฟสต่อ BAD (เป็น transcription factor เกี่ยวกับการตายของเซลล์) ทำให้เซลล์มะเร็งตายมากขึ้น[20] ต่อมาในปี ค.ศ. 2005 Palozza และคณะ ศึกษาผลของไลโคปีนต่อการเจริญของเซลล์ไฟโบรบลาสของมนุษย์ที่ถูกกระตุ้นโดยสารทาร์ในบุหรี่ พบว่ากลุ่มที่ให้เสริมไลโคปีนจะพบมีการตายของเซลล์ที่ผิดปกติเพิ่มขึ้น[21] ซึ่งงานของ Palozza เป็นการสนับสนุนผลการทดลองของ Liu

ถึงแม้ไลโคปีนจะมีผลดีต่อมะเร็งปอดดังกล่าวข้างต้น แต่ในบางสภาวะไลโคปีนก็มีโทษได้เช่นกัน Guttenplan และคณะ (2001) ทดลองให้เสริมไลโคปีนในหนูที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งลำไส้และมะเร็งปอด พบว่าการให้เสริมไลโคปีนในระยะสั้นมีผลดีต่อหนูที่เป็นมะเร็งลำไส้และมะเร็งปอด และการให้เสริมไลโคปีนไม่ว่าจะเป็นระยะสั้นหรือระยะยาวให้ผลดีต่อหนูที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก แสดง

ว่าในบางกรณีไลโคปีนอาจทำหน้าที่เป็นโปรออกซิแดนท์ อันเนื่องจากการสะสมของไลโคปีนที่เนื้อเยื่อของปอดมากกว่าเนื้อเยื่อของต่อมลูกหมาก[22]

วิตามินอีกับมะเร็งปอด

วิตามินอีช่วยป้องกันการเกิดของมะเร็งปอดได้ โดยทำให้การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งลดลง วิตามินอีในรูปของเกลือซักซิเนต (vitamin E succinate, VES) ช่วยลดปริมาตรเนื้องอกในหนูได้ แต่ยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน[23] วิตามินอีในรูปของแอลฟาโทโคเฟอรอลช่วยลดการอักเสบได้ โดยที่แอลฟาโทโคเฟอริลซักซิเนต (TOS) มีผลยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดิน แต่ไม่สามารถลดการเกิด reactive oxygen species (ROS) ได้ ในขณะที่แอลฟาโทโคเฟอรอล (TOL) และแอลฟาโทโคเฟอริลอะซิเตด (TOA) สามารถลด ROS ได้[24] การศึกษาอนุพันธ์ของวิตามินอีในการเป็นสารป้องกันการเกิดมะเร็งยังคงมีอยู่ต่อเนื่องล่าสุดในปี ค.ศ. 2008 Kashiwagi และคณะ ศึกษาอนุพันธ์ของโทโคไทรอีนอล (tocotrienol) ในรูป 6-0-carboxypropyl-α-tocotrienol (T3E) พบว่าสารนี้มีผลต่อการเติมหมู่ฟอตเฟตแก่ Src ซึ่งเป็นยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการปรับตัวเพื่อการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งในสภาวะที่ขาดออกซิเจน จึงกดการแสดงออกของยีนได้ ลดการปรับตัวเพื่อการอยู่รอดของมะเร็งปอดได้[26]

เนื่องจากวิตามินอีมีกลไกในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระโดยการรับอนุมูลอิสระที่เป็นอันตรายต่อร่างกายเข้าสู่โมเลกุลของวิตามินอีเอง ได้เป็นอนุมูลอิสระของวิตามินอี ซึ่งสามารถทำให้เกิด lipid peroxidation ได้ แต่ในสภาวะปกติจะมีสารต้านอนุมูลอิสระตัวอื่น (co-antioxidant) ช่วยเปลี่ยนอนุมูลอิสระของวิตามินอีให้กลับเป็นวิตามินอีปกติ หากเมื่อร่างกายอยู่ในสภาวะที่มีความไม่สมดุลของสารต้านอนุมูลอิสระ อนุมูลอิสระของวิตามินอีจะไม่สามารถถูกเปลี่ยนกลับเป็นวิตามินอีรูปปกติได้ จึงกลายเป็นโปรออกซิแดนท์[16] ดังนั้นจึงควรบริโภคผักและผลไม้ที่หลากหลายเพื่อให้เกิดความสมดุลของสารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิดที่อยู่ในผักผลไม้ ซึ่งจะช่วยลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอด นอกจากนี้ยังมีบางการศึกษาที่รายงานว่าการบริโภควิตามินอีเสริมแต่เพียงอย่างเดียวไม่มีผลต่อการป้องกันความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปอด[25]

วิตามินซีกับมะเร็งปอด

วิตามินซีทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีสมบัติละลายน้ำได้ และทำหน้าที่ช่วยเปลี่ยนอนุมูลอิสระของวิตามินอีให้กลับเป็นวิตามินอีรูปปกติ ซึ่งสามารถเห็นผลได้ชัดเจนเมื่อให้เสริมวิตามินซีร่วมกับวิตามินอีแก่ผู้สูบบุหรี่[27] ในภาวะที่ร่างกายมีเหล็กที่อยู่ในรูปของเฟอร์ริกไอออน (Fe^{3+}) มาก วิตามินซีจะเป็นตัวกระตุ้นให้เปลี่ยนเป็นเฟอร์รัสไอออน (Fe^{2+}) ซึ่งก่อให้เกิดอนุมูลอิสระมากมาย หากร่างกายมีสมดุลของสารต้านอนุมูลอิสระ อนุมูลอิสระเหล่านี้ก็จะถูกยับยั้งได้โดย N-acetylcystein (NAC) และ GPx[16] การให้เสริมวิตามินซีร่วมกับ NAC มีผลลดการแพร่กระจายและการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็งปอดอย่างชัดเจน เพราะวิตามินซีนั้นสามารถควบคุมเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ส่วน NAC มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ[28]

ในบางกรณีวิตามินซีอาจทำหน้าที่เป็นโปรออกซิแดนท์ได้ ในปี ค.ศ. 2006 Martin และคณะ ได้ศึกษาผลวิตามินซีต่อมะเร็งปอดของมนุษย์ที่เกิดจากพิษโครเมียม พบว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินซีกลับมีปริมาณโครเมียมในเซลล์มากกว่าปกติแสดงว่าวิตามินซีเป็นโปรออกซิแดนซ์ โดยเป็นตัวจับ (chelating ligand)ให้โครเมียมเข้าเซลล์มากขึ้น[29]

ผลของการใช้สารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิดร่วมกันในผู้ป่วยมะเร็งปอด

เนื่องจากการสูบบุหรี่เป็นสาเหตุหลักของการเกิดมะเร็งปอด มีรายงานว่ากลุ่มผู้ไม่สูบบุหรี่มีระดับสารต้านอนุมูลอิสระทุกชนิด เช่น บีตาแคโรทีน บีตาคริปโตแซนทีน (β-cryptoxanthin) และวิตามินซี สูงกว่ากลุ่มผู้สูบบุหรี่[31] ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าการให้เสริมบีตาแคโรทีนในปริมาณสูงเพียงอย่างเดียวแก่ผู้สูบบุหรี่ มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอด ดังนั้น Kim และคณะ (2006) จึงศึกษาการให้เสริมบีตาแคโรทีนร่วมกับสารต้านอนุมูลอิสระอื่น ๆ ได้แก่ บีตาแคโรทีน แอลฟาโทโคเฟอรอล และวิตามินซี ในตัวเฟอร์เรท พบว่าตัวเฟอร์เรทกลุ่มนี้มีปริมาณกรดเรติโนอิกมากขึ้น กรดเรติโนอิกนั้นเป็นสารที่สามารถจับกับตัวรับของเรตินอยด์ (retinoid receptor) ซึ่งเป็นตัวรับของยีนที่กดการสร้างเซลล์ที่ผิดปกติของร่างกาย อาจกล่าวได้ว่าการให้เสริมแบบรวมนั้นเพิ่มประสิทธิภาพการเปลี่ยนบีตาแคโรทีนเป็นกรดเรติโนอิก จึงลดการสลายตัวของบีตาแคโรทีนจากการสูบบุหรี่ซึ่งมีผลเสียต่อร่างกาย[32]

ซิลิเนียมกับมะเร็งปอด

สารประกอบของซิลิเนียมทุกรูปแบบหากมีปริมาณมากกว่าปริมาณที่จำเป็นต้องใช้สำหรับการทำงานปกติของระบบต้าน

อนุมูลอิสระ[33] จะช่วยลดการเกิดเนื้องอกปอด โดยไปลดระดับเอนไซม์ cycloxygenase -2 (COX-2), Cyclin D1 และ NF-kB ซึ่งเป็นโมเลกุลเป้าหมายของการกระตุ้นให้เป็นมะเร็งปอด[34] แต่ยังมีสารประกอบซิลิเนียมบางตัวที่ไม่สามารถป้องกันมะเร็งปอดได้

เอนไซม์ glutathione peroxidase (GPx) กับมะเร็งปอด

ในปี ค.ศ. 2005 Kaynar และคณะ ศึกษาเกี่ยวกับระบบเอนไซม์ในผู้ป่วยมะเร็งปอดโดยวัดระดับเอนไซม์ในเม็ดเลือด และ malondialdehyde (MDA) ในมะเร็ง SCLC และ NSCLC แบ่งเป็นระยะแรก (early stage I, II) และระยะการกระจายของมะเร็ง (advance stage III, IV) พบว่าระดับของเอนไซม์ GPx, catalase (CAT), xanthine oxidase (XO), superoxide dismutase (Cu-Zn SOD), glutathione-S-transferase (GST), สาร total glutathione (TGSH) และไนตริกออกไซด์ (ntric oxide, NO) ของกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดมีระดับสูงกว่ากลุ่มคนปกติ **(ตารางที่ 1)** ซึ่งระดับเอนไซม์ที่เพิ่มสูงขึ้น เกิดจากระบบต้านอนุมูลอิสระพยายามที่จะป้องกันร่างกายจากการเพิ่มของ ROS ไนตริก-ออกไซด์ที่ทำลายเนื้อเยื่อ และต่อกระบวนการ lipid peroxidation[35]

ตารางที่ 1 ระดับของ GPx, CAT, XO, Cu-Zn SOD, GST, TGSH, NO และ MDA ในแต่ละระยะของผู้ป่วยมะเร็งปอด

Parameters	Control group (n = 16)	NSCLC (n = 24)			SCLC (n = 8)
		Early stage (I + II) (n = 8)	Advanced stage (III+IV) (n = 16)	Total patients (n = 24)	
MDA (nmol/g Hb)	4.4 ± 0.6	6.3 ± 1.3[a]	6.1 ± 1.4[a]	6.2 ± 1.3[a]	6.0 ± 0.4[b]
SOD (U/mg Hb)	2.5 ± 0.5	3.6 ± 0.4[c]	5.1 ± 2.2[a]	4.6 ± 1.9[a]	4.2 ± 0.8[d]
GSH-Px (U/g Hb)	71.6 ± 40.3	83.3 ± 40.0	91.2 ± 57.4	88.6 ± 51.5	83.5 ± 26.3
GST (U/g Hb)	16.8 ± 7.9	20.7 ± 7.5	21.4 ± 9.4	21.2 ± 8.6	20.9 ± 5.8
CAT (k/g Hb)	23.6 ± 7.4	35.3 ± 5.6[c]	40.0 ± 17.9[a]	38.5 ± 14.9[a]	44.9 ± 4.3[a]
XO (U/g Hb)	0.61 ± 0.15	0.93 ± 0.14[c]	0.87 ± 0.56[c]	0.89 ± 0.46[c]	0.92 ± 0.13[c]
TGSH (μmol/g Hb)	11.9 ± 5.0	20.1 ± 5.7[d]	18.9 ± 8.0[d]	19.5 ± 7.2[b]	20.4 ± 6.9[d]
NO• (μmol/L)	43.4 ± 9.3	57.2 ± 10.4[b]	50.9 ± 8.6[d]	53.1 ± 9.5[d]	56.4 ± 5.7[d]

(จาก Kaynar H, Meral M, Turhan H, Keles M, Celik G, Akcay F. Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, xanthine oxidase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, total glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde levels in erythrocytes of patients with small cell and non-small cell lung cancer. Cancer Lett 2005; 227:133-9.)

เอนไซม์ intracellular superoxide dismutase (SOD) กับมะเร็งปอด

เอนไซม์ intracellular SOD มีแมงกานีสเป็นโคแฟกเตอร์ มีรายงานว่ากลุ่มผู้สูบบุหรี่มีระดับ SOD สูงกว่ากลุ่มผู้ไม่สูบบุหรี่จากทั้งที่เป็นคนปกติและที่เป็นผู้ป่วย COPD (chronic obstructive pulmonary disease)[36] โดยกลุ่มผู้สูบบุหรี่จะมีการแสดงออกของเอนไซม์ SOD ที่บริเวณ central bronchial epithelium และ alveolar epithelium แต่เมื่อทำการ

ทดลองกับเซลล์มะเร็ง fibrosarcoma กลับพบว่าการแสดงออกของเอนไซม์ Mn-SOD เกี่ยวข้องกับการเพิ่มการแพร่กระจายของมะเร็ง[37]

เอนไซม์ extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) กับมะเร็งปอด

EC-SOD เป็นเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ ช่วยมิให้ปอดถูกทำลายจากภาวะเครียดออกซิเจน Fattman และคณะ (2006) ได้ศึกษาบทบาทของ EC-SOD ในด้านการบาดเจ็บ การอักเสบ การเกิดพังผืด และการทำลายของเนื้อเยื่อปอดในหนูที่ได้รับพิษจากแร่ใยหิน พบว่าหนูดังกล่าวมีการทำงานของ EC-SOD ลดลง และมีการเพิ่มของระดับโปรตีนลิมโฟไซท์ นิวโทรฟิล hydroxyproline และ nitrotyrosine แต่ระดับแมคโครฟาจลดลง[38]

เอนไซม์ paraoxsonase (PON I) กับมะเร็งปอด

ผู้ป่วยมะเร็งปอดจะมีระดับ PON I อัตราส่วน PON I/HDL (high density lipoprotein, HDL) และ HDL ต่ำกว่ากลุ่มคนปกติ การลดลงของการทำงานของ PON I นี้อาจเป็นผลมาจากการตอบสนองต่อการเพิ่มขึ้นของ lipid peroxidation นอกจากนี้เมื่อร่างกายเกิดภาวะเครียดออกซิเจนและมีการอักเสบของโรครูมาตอยด์ (rhumatoid arthritis) การทำงานของ PON I จะลดลงด้วย[12]

บทสรุป

สารต้านอนุมูลอิสระมีบทบาทช่วยป้องกันมะเร็งปอด ในทางกลับกันหากใช้ในปริมาณไม่เหมาะสม สารต้านอนุมูลอิสระจะกลับทำหน้าที่เป็นโปรออกซิแดนท์ ดังนั้นการให้เสริมสารต้านอนุมูลอิสระจึงควรศึกษากลไกการทำงานของสารต้านอนุมูลอิสระแต่ละชนิดการทำงานที่เสริมหรือควบคู่กัน ปริมาณที่ให้ผลดีที่สุด รวมถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการป้องกันโรค ซึ่งจะสังเกตได้ว่าการทดลองต่างๆ เกี่ยวกับสารต้านอนุมูลอิสระกับมะเร็งปอดนั้นได้ผลที่แตกต่างกันตามสภาวะและสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็ง อย่างไรก็ตามยังไม่มีการทดลองใดที่สามารถสรุปปริมาณที่พอเหมาะในการให้เสริมได้อย่างชัดเจน การศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับสารต้านอนุมูลอิสระต่อมะเร็งปอดจึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องทำอย่างต่อเนื่องเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจน และเกิดประโยชน์สูงสุดในการนำไปใช้ได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. http://www.cancer.org/docroot/content/med_2_1x_Global_Cancer_statistics_2002.asp. Lung cancer statistic. [retrieved June 30, 2002]
2. Martin N, Pongnikorn S. Cancer in Thailand; 1995-1997.
3. Attasara P. Hospital-based cancer registry 2005: National cancer institute department of medical service ministry of public health; 2005.
4. Waingnon S. Tumor registry cancer unit, Khon Kaen University statistical report 2005. Khon Kaen: Cancer unit, Srinagarind hospital, Faculty of Medicine, 2005.
5. สุมิตรา ทองประเสริฐ. มะเร็งปอด: ธนบรรณการพิมพ์; กุมภาพันธ์ 2542.
6. Travis WD. BE M-HH, Harris CC. WHO classification Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart: IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2004.
7. Pass HI, CD MJ. Lung cancer principles and practices: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
8. Chaudiere J, Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. Food Chem Toxicol 1999; 37: 949-62.
9. Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. Eur J Pharmacol 2006; 533: 222-39.
10. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem 1999; 32: 595-603.
11. Nozik-Grayck E, Suliman HB, Piantadosi CA. Extracellular superoxide dismutase. Int J Biochem Cell Biol 2005; 37: 2466-71.
12. Elkiran ET, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, Koca S. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. BMC Cancer 2007; 7: 48.

13. http://www.cancer.gov/Template/db_alpha.aspx?CdrID=372940. The pro-oxidant. [retrieved July 25, 2007]
14. Boonsiri P, Pooart J, Tangrassameeprasert R, Hongsprabhas P. Serum beta-carotene, lycopene and alpha-tocopherol levels of healthy people in northeast Thailand. Asia Pac J Clin Nutr 2007; 16(Suppl 1): 47-51.
15. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FLJr, Omenn GS, et al. The beta-carotene and retinol efficacy trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1743-50.
16. Rietjens I, Boersma MG, Haan Ld, Spenkelink B, Awad HM, Cnubben NHP, et al. The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids. Environ Toxicol Pharmacol 2002; 11: 321-33.
17. Redlich CA, Chung JS, Cullen MR, Blaner WS, Van Bennekum AM, Berglund L. Effect of long-term beta-carotene and vitamin A on serum cholesterol and triglyceride levels among participants in the carotene and retinol efficacy trial (CARET). Atherosclerosis 1999; 145: 425-32.
18. Palozza P, Serini S, Trombino S, Lauriola L, Ranelletti FO, Calviello G. Dual role of beta-carotene in combination with cigarette smoke aqueous extract on the formation of mutagenic lipid peroxidation products in lung membranes: dependence on pO2. Carcinogenesis 2006; 27: 2383-91.
19. Fuster A, Pico C, Sanchez J, Oliver P, Zingaretti MC, Murano I, et al. Effects of 6-month daily supplementation with oral beta-carotene in combination or not with benzo[a]pyrene on cell-cycle markers in the lung of ferrets. J Nutr Biochem 2008; 19: 295-304.
20. Liu C, Lian F, Smith DE, Russell RM, Wang XD. Lycopene supplementation inhibits lung squamous metaplasia and induces apoptosis via up-regulating insulin-like growth factor-binding protein 3 in cigarette smoke-exposed ferrets. Cancer Res 2003; 63: 3138-44.
21. Palozza P, Sheriff A, Serini S, Boninsegna A, Maggiano N, Ranelletti FO, et al. Lycopene induces apoptosis in immortalized fibroblasts exposed to tobacco smoke condensate through arresting cell cycle and down-regulating cyclin D1, pAKT and pBad. Apoptosis 2005; 10: 1445-56.
22. Guttenplan JB, Chen M, Kosinska W, Thompson S, Zhao Z, Cohen LA. Effects of a lycopene-rich diet on spontaneous and benzo[a]pyrene-induced mutagenesis in prostate, colon and lungs of the lacZ mouse. Cancer Lett 2001; 164: 1-6.
23. Quin J, Engle D, Litwiller A, Peralta E, Grasch A, Boley T, et al. Vitamin E succinate decreases lung cancer tumor growth in mice. J Surg Res 2005; 127: 139-43.
24. Lee E, Choi MK, Lee YJ, Ku JL, Kim KH, Choi JS, et al. Alpha-tocopheryl succinate, in contrast to alpha-tocopherol and alpha-tocopheryl acetate, inhibits prostaglandin E2 production in human lung epithelial cells. Carcinogenesis 2006; 27: 2308-15.
25. Galeone C, Negri E, Pelucchi C, La Vecchia C, Bosetti C, Hu J. Dietary intake of fruit and vegetable and lung cancer risk: a case-control study in Harbin, northeast China. Ann Oncol 2007; 18: 388-92.
26. Kashiwagi K, Harada K, Yano Y, Kumadaki I, Hagiwara K, Takebayashi J, et al. A redox-silent analogue of tocotrienol inhibits hypoxic adaptation

of lung cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 2008; 365: 875-81.

27. Liu C, Russell RM, Wang XD. Alpha-tocopherol and ascorbic acid decrease the production of beta-apo-carotenals and increase the formation of retinoids from beta-carotene in the lung tissues of cigarette smoke-exposed ferrets in vitro. J Nutr 2004; 134: 426-30.
28. Vanisree AJ, Shyamaladevi CS. The effect of N-acetylcysteine in combination with vitamin C on the activity of ornithine decarboxylase of lung carcinoma cells: In vitro. Life Sci 2006; 79: 654-9.
29. Martin BD, Schoenhard JA, Hwang JM, Sugden KD. Ascorbate is a pro-oxidant in chromium-treated human lung cells. Mutat Res 2006; 610:74-84.
30. Slatore CG, Littman AJ, Au DH, Satia JA, White E. Long-term use of supplemental multivitamins, vitamin C, vitamin E, and folate does not reduce the risk of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 524-30.
31. Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, et al. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. Am J Clin Nutr 2003; 77: 160-6.
32. Kim Y, Chongviriyaphan N, Liu C, Russell RM, Wang XD. Combined antioxidant (beta-carotene, alpha-tocopherol and ascorbic acid) supplementation increases the levels of lung retinoic acid and inhibits the activation of mitogen-activated protein kinase in the ferret lung cancer model. Carcinogenesis 2006; 27: 1410-9.
33. Franklin MR, Moos PJ, El-Sayed WM, Aboul-Fadl T, Roberts JC. Pre- and post-initiation chemoprevention activity of 2-alkyl/aryl selenazolidine-4(R)-carboxylic acids against tobacco-derived nitrosamine (NNK)-induced lung tumors in the A/J mouse. Chem Biol Interact 2007; 168: 211-20.
34. El-Bayoumy K, Sinha R. Molecular chemo-prevention by selenium: a genomic approach. Mutat Res 2005; 591: 224-36.
35. Kaynar H, Meral M, Turhan H, Keles M, Celik G, Akcay F. Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, xanthine oxidase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, total glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde levels in erythrocytes of patients with small cell and non-small cell lung cancer. Cancer Lett 2005; 227: 133-9.
36. Harju T, Kaarteenaho-Wiik R, Sirvio R, Paakko P, Crapo JD, Oury TD, et al. Manganese superoxide dismutase is increased in the airways of smoker's lungs. Eur Respir J 2004; 24: 765-71.
37. Connor KM, Hempel N, Nelson KK, Dabiri G, Gamarra A, Belarmino J, et al. Manganese superoxide dismutase enhances the invasive and migratory activity of tumor cells. Cancer Res 2007; 67: 10260-7.
38. Fattman CL, Tan RJ, Tobolewski JM, Oury TD. Increased sensitivity to asbestos-induced lung injury in mice lacking extracellular superoxide dismutase. Free Radic Biol Med 2006; 40: 601-7.