

STRESS OXY HÓA VỚI UNG THƯ

Nguyễn Công Khanh¹, Bùi Ngọc Lan^{1*}, Nguyễn Hoàng Nam¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.67.1

TÓM TẮT

Stress oxy hóa là tình trạng mất cân bằng giữa gốc tự do hay gốc có oxy hoạt động và chất chống oxy hóa. Cân bằng giữa sinh và loại bỏ gốc có oxy hoạt động được duy trì bởi chất chống oxy hóa. Chất chống oxy hóa có tác dụng làm chậm hay ức chế hiện tượng oxy hóa. Nguyên nhân chính của stress oxy hóa là nguyên nhân ngoại sinh, như chế độ dinh dưỡng, rượu, môi trường ô nhiễm, khói thuốc, tia xạ, thuốc điều trị, vận động thể lực quá mức, stress. Stress oxy hóa mạn tính tác động tới phân tử sinh học, peroxide lipid, oxid hóa protein, bất hoạt enzym, biến đổi DNA, rối loạn điều hòa oxy hóa khử, gây tổn hại tế bào, mô, dẫn đến viêm nhiễm, nhiều bệnh lý, và lão hóa. Stress oxy hóa liên quan khá chặt chẽ đến nhiều phương diện của ung thư, như sinh ung thư, tình trạng mang u, điều trị và dự phòng ung thư. Stress oxy hóa tác động đến sinh ung thư qua hai cơ chế, đột biến gen do DNA bị oxy hóa, và biến đổi biểu hiện gen, do DNA bị hư hại gắn vào các yếu tố sao mã. Nhiều dấu ấn của stress oxy hóa trong ung thư được coi như dấu ấn ung thư, được ứng dụng để chẩn đoán có mang ung thư. Một trong cơ chế tác dụng của thuốc chống ung thư là tạo ra tiến trình chết theo chu kỳ. Liệu pháp điều trị ung thư gây stress oxy hóa và oxy hoạt động tạo ra tiến trình chết chu kỳ qua p53 và cytochrome giải phóng từ ti lạp thể. Phản ứng chống oxy hóa quá mức có thể là cơ chế kháng thuốc trong ung thư. Tăng cường chất chống oxy hóa để điều trị giảm tổn thương oxy hóa, dự phòng stress oxy hóa, và ức chế viêm cũng có lợi ích cho dự phòng ung thư.

Từ khóa: Oxy hóa, Stress, Gốc tự do, Chống oxy hóa

ABSTRACT

OXIDATIVE STRESS AND CANCER

Nguyen Cong Khanh¹, Bui Ngoc Lan^{1*}, Nguyen Hoang Nam¹

Oxidative stress can be defined as an imbalance between free radicals or reactive oxygen species and antioxidants. The balance of reactive oxygen species generation and elimination is maintained by antioxidants. Antioxidants are molecules that significantly delay or inhibit oxidation. The main causes of oxidative stress are exogenous source such as diet, alcohol, stress, environmental pollution, smoke,

¹ Trung tâm Ung thư - Huyết học Nhi khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương - Ngày nhận bài (Received):15/12/2020; Ngày phản biện (Revised):09/01/2021;
- Ngày đăng bài (Accepted): 25/02/2021.
- Người phản hồi (Corresponding author): Bùi Ngọc Lan
- Email: ngoclankhoi@gmail.com; SĐT: 0904107323

radiation, medication and treatment, excessive of physical activity. Chronic oxidative stress affects to biological molecules, as oxidation of lipid, carbohydrate, enzymes, and damage of protein and DNA, altered redox regulation, leading to inflammation, a range of diseases and aging. Oxidative stress is closely related to all aspects of cancer, such as carcinogenesis, tumor-bearing state, treatment and prevention. Oxidative stress affects to carcinogenesis through two mechanisms, gene mutation that results from oxidized DNA, and gene expression change due to injured DNA binding to transcription factors. Some oxidative stress markers are considered as tumor markers, that are applied to diagnosis tumor-bearing state. Main mechanisms of anticancer drugs is creating apoptosis. Treatment with anticancer drugs creates oxidative stress, and active oxygen triggers apoptosis via p53 and cytochrome release from mitochondria. It is possible that excessive antioxidation mechanisms take part in anticancer drug resistance. Increasing antioxidants for protection against oxidative stress damage, inhibition of nonspecific inflammation, and prevention of oxidative stress are also useful in prevention of cancer.

Key words : Oxidative, Stress, Free radical, Antioxidant

I. STRESS OXY HOÁ

1.1. Định nghĩa

Stress oxy hóa là tình trạng mất cân bằng giữa gốc tự do hay gốc có oxy hoạt động và chất chống oxy hóa.

Bình thường tế bào cơ thể có khả năng cân bằng trong sản sinh chất oxy hóa và chất chống oxy hóa. Stress oxy hóa xảy ra khi có sự mất cân bằng do tăng nhiều gốc tự do hay gốc có oxy hoạt động và / hoặc giảm chất chống oxy hóa [1].

1.2. Gốc tự do

Gốc tự do là phân tử có chứa một hay nhiều điện tử ở vòng ngoài của phân tử. Gốc tự do được hình thành bằng cách mất đi, hoặc nhận một điện tử từ một phân tử không phải là gốc, hoặc là làm gãy một cầu nối đa hóa trị của phân tử khác. Gốc tự do có thể tồn tại độc lập, phản ứng hóa học mạnh trong cơ thể, oxy hóa hay oxy khử nguyên tử khác. Có nhiều dạng gốc tự do, hai nhóm chính là nhóm có oxygen hoạt động (Reactive Oxygen Species: ROS) và nhóm có nitrogen hoạt động (Reactive Nitrogen Species: RNS).

Bảng 1: Các dạng gốc tự do

Gốc có oxy hoạt động	Ký hiệu	Gốc có nitrogen hoạt động	Ký hiệu
Hydroxyl	OH·	Nitric Oxide	NO·
Superoxide	·O ₂ ⁻	Nitric Dioxide	NO ₂ ·
Hydrogen Peroxide	H ₂ O ₂	Peroxynitrate	OONO·
Peroxyl	RO ₂ ·	Nitroxyl Anion	NO ⁻
Singlet Oxygen	⁻¹ O ₂	Dinitrogen Trioxide	N ₂ O ₃
Hypochloric Acid	HOCl	Nitrous Acid	HNO ₂
Ozone	O ₃		

Gốc tự do có nhiều vai trò sinh lý trong cơ thể, như phản ứng xúc tác enzym, vận chuyển điện tử trong ti thể, tải nạp tín hiệu tế bào, hoạt hóa yếu tố sao mã ở nhân, biểu hiện gen, và có tác động chống vi sinh vật. Các gốc superoxide và nitric oxide sản sinh từ bạch cầu trung tính và đại thực bào tác động đến quá trình thực bào, giúp tế bào hủy diệt vi khuẩn. Tuy nhiên thừa dư nhiều gốc tự do,

cũng như gốc superoxide có thể gây tổn hại các tế bào mô xung quanh, khởi động phản ứng viêm, góp phần làm tổn thương oxy hóa phân tử, tế bào, mô, làm phát sinh nhiều bệnh tật và lão hóa [2].

Gốc có oxy hoạt động (ROS) là các phân tử có oxy phản ứng hóa học mạnh trong cơ thể. Phần lớn ROS có nguồn nội sinh trong tế bào, được sản sinh từ ti thể, peroxisome, màng huyết tương, tương

Bệnh viện Trung ương Huế

bào, qua cơ chế viêm nhiễm, hoạt hóa tế bào miễn dịch, vận động quá mức, thiếu máu cục bộ, stress tâm thần, ung thư, nhiễm trùng và lão hóa. Ngoài ra ROS còn có nguồn ngoại sinh, ngoài tế bào, do chế độ ăn, vận động thể chất, uống rượu, nước - không khí ô nhiễm, ion tia xạ, mất ngủ [3], [4]. Ở trạng thái bình thường, ROS là sản phẩm phụ, ROS có vai trò sinh lý như diệt vi sinh vật, là thể truyền tin thứ phát (H₂O₂), điều hòa tải nạp và sao mã thông tin, tăng sinh và biệt hóa tế bào. Thừa dư ROS sẽ gây tổn thương oxy hóa các đại phân tử tế bào theo cơ chế trực tiếp hay gián tiếp; oxy hóa lipid, carbohydrate và enzym; gây tổn thương protein và acid nucleic, dẫn tới làm thương tổn màng tế bào, DNA (đứt chuỗi DNA, đột biến gen, thay đổi biểu hiện gen), và protein (kết tụ, phân đoạn và ức chế enzyme) [5].

Cơ thể cần một số lượng ROS để duy trì trạng

thái bình thường. Số lượng ROS được hạn chế ở một giới hạn bình thường nhờ một số hệ thống, như hệ thống vận chuyển điện tử, di chuyển enzyme và phân hủy ROS. Bình thường, sự cân bằng về sản sinh ROS và loại bỏ ROS được duy trì do chất chống oxy hóa dạng enzyme và không enzyme [6].

1.3. Chất chống oxy hóa

Chất chống oxy hóa là những phân tử có trong tế bào, làm chậm hay ức chế tình trạng oxy hóa do các chất oxy hóa. Chất chống oxy hóa được coi như chất phân hủy (scavenger) gốc tự do. Cân bằng giữa chất chống oxy hóa và chất gây oxy hóa là cơ sở của stress oxy hóa. Thiếu hụt chất chống oxy hóa sẽ dẫn tới stress oxy hóa, gây tổn thương hay tiêu hủy nhiều tế bào cơ thể. Có thể phân các chất chống oxy hóa thành hai nhóm, chống oxy hóa dạng enzyme (enzyme chống oxy hóa) và chống oxy hóa không enzym.

Bảng 2: Các dạng chất chống oxy hóa

Enzym chống oxy hóa	Chất chống oxy hóa không enzym
Superoxide dismutase (SOD)	(1) Dưỡng chất kháng oxy hóa
Catalase (CAT)	Carotenoid
Glutathione peroxidase (GPx)	Vitamin C & E
Glutathione reductase (GR)	Selenium
Glutathione-S-transferase (GST)	(2) Chất kháng oxy hóa chuyển hóa
Thioredoxyn reductase	Glutathione
Paraoxanase	Acid uric
Hemeoxygenase	Bilirubin
	Ceruloplasmin
	Ubiquinone
	Ferritin
	Transferrin
	Albumin
	Thioredoxin

Cơ chế bảo vệ của chất chống oxy hóa khá đa dạng: (1) Kìm hãm sự hình thành gốc tự do; (2) Phân hủy chất gây oxy hóa; (3) Chuyển gốc tự do độc thành chất ít độc hơn; (4) Ức chế sản sinh chất chuyển hóa gây độc thứ phát và chất trung gian gây viêm; (5) Kìm hãm phát sinh oxy hóa thứ phát; (6) Sửa chữa các phân tử bị tổn thương oxy hóa; (7) Khởi động và kích thích hệ thống bảo vệ chất chống oxy hóa nội sinh. Như vậy, chất chống oxy hóa có vai trò kìm hãm gốc tự do, ức chế hình thành các

chất có oxy hoạt động (ROS), duy trì nội môi oxy hóa khử, và sửa chữa cơ chế phá hủy phân tử sinh học do ROS gây ra. Chất chống oxy hóa còn kiểm soát các yếu tố sao mã di truyền ở nhân, như Nrf2, AP-1, NFxB, p53, NFAT. Bằng tất cả những cơ chế trên chất chống oxy hóa bảo vệ cơ thể khỏi stress oxy hóa.

1.4. Nguyên nhân stress oxy hóa

Nguyên nhân nội sinh: Do sử dụng oxy ở cơ thể bình thường, như hô hấp, hoạt động chức năng các

cơ quan qua trung gian tế bào; trong quá trình thực hiện chức năng miễn dịch; do viêm nhiễm; stress tâm thần [7].

Nguyên nhân ngoại sinh: Do dinh dưỡng, hút thuốc; thuốc điều trị, vận động thể lực quá mức, môi trường ô nhiễm tia xạ, hoạt động thể lực không đủ... [8]

1.5. Tổn thương do stress oxy hóa

Stress oxy hóa mạn tính sẽ tác động nhiều tới phân tử sinh học, như peroxide hóa lipid, oxid hóa protein, bất hoạt nhiều enzyme, làm biến đổi DNA, giải phóng Candi ion từ kho dự trữ trong tế bào, tổn thương tế bào xương, rối loạn nội môi, tổn thương nhiều tế bào, phát sinh nhiều bệnh tật và lão hóa. Stress oxy hóa còn tác động đến mạch máu làm biến đổi trương lực mạch máu, tăng tính thấm nội mô, gây xơ hóa mạch [9].

Stress oxy hóa dễ gây ra tình trạng viêm nhiễm mạn tính, càng góp phần tăng sinh nhiều bệnh khác nhau.

Stress oxy hóa liên kết tới biến đổi điều hòa oxy hóa - khử của hệ thống thông tin tế bào, hình thành nhiều dạng tế bào ung thư, kích thích sinh ung thư. ROS gây tổn thương DNA, hoạt hóa tế bào, khởi động sinh ung thư [10].

II. STRESS OXY HÓA VỚI UNG THƯ

Stress oxy hóa liên quan khá chặt chẽ về nhiều phương diện của ung thư, như sinh ung thư, tình trạng mang ung thư, điều trị và dự phòng ung thư [11].

2.1. Stress oxy hóa với sinh ung thư

Cơ thể người luôn có xu hướng dễ phát triển ung thư, từ giai đoạn sớm đầu đời tới giai đoạn muộn cuối đời. Cho đến nay đã phát hiện trên 600 gen liên quan đến ung thư, gồm gen ức chế u (tumor suppression genes), gen sinh ung thư, gen sinh ung thư phối hợp với vi-rút, như gen *APC*, *ER*, *RAR*, *p15*, *p16*, *p73*, *DAPK1*, *E-catherine*, *GSTP1*, *LKB1*, *MGMT*, *TIMP3*, và gen *VHL*. Sinh ung thư là một quá trình phối hợp, nhiều bước: đột biến gen và biến đổi biểu hiện gen. Những biến đổi này ảnh hưởng đến điều hòa bình thường của gen, tiến trình bình thường tế bào, bao gồm chu kỳ tế bào, sửa chữa DNA, tăng trưởng tế bào, biệt hóa và chết theo chu kỳ.

Stress oxy hóa tác động đến sinh ung thư do hai

cơ chế: (1) đột biến gen, do DNA bị oxy hóa và hư hại do stress oxy hóa, và (2) biến đổi biểu hiện gen, do tác động của các gốc có oxy hoạt động qua các yếu tố tải nạp và sao mã (DNA bị hư hại gắn vào yếu tố sao mã). Đại phân tử bị tác động chính do stress oxy hóa là phospholipid, protein, DNA, carbohydrate ở màng tế bào. DNA bị oxy hóa, bị tổn hại dẫn tới đột biến gen. Một số gen tận cùng (telomere genes) rất dễ bị đột biến khi có gốc tự do. Các gen ức chế u như *p53* và gen liên kết chu kỳ tế bào (cell cycle - related genes) có thể tổn thương do DNA bị tổn hại vì stress oxy hóa, thêm vào đó, lipid bị oxy hóa phản ứng với các kim loại, sản sinh chất phản ứng (như epoxide và aldehyd) hay tổng hợp malondialdehyd gây đột biến gen. Gốc có oxy hoạt động còn tác động trực tiếp hoặc gián tiếp, qua yếu tố sao mã, làm biến đổi biểu hiện gen.

Một số chất chống oxy hóa như glutathione, thioredoxin tham gia vào cơ chế điều hòa oxy hóa - khử, cũng có vai trò trong tải nạp thông tin, góp phần hoạt hóa protein kinase, các gen ung thư *Fos*, *Jun* và yếu tố sao mã NF-KB, dẫn tới nguy cơ sinh ung thư. Thiếu hoạt tính chống oxy hóa cũng được coi là yếu tố nguy cơ phát triển ung thư. Đã có nghiên cứu thông báo, phụ nữ có MnSOD (Mn superoxide dismutase) với đột biến amino acid là nguy cơ sinh ung thư vú [12].

Đã có nhiều nghiên cứu stress oxy hóa và sinh ung thư trên thực nghiệm súc vật và trong thực hành lâm sàng. Các kim loại tự do như sắt, đồng là những kim loại gây sản sinh gốc tự do làm tổn thương tế bào. Stress oxy hóa là yếu tố khởi động gây ra viêm nhiễm mạn tính. Thực nghiệm cho chuột đã mở thông thực quản - tá tràng (esophagoduodenostomy) làm sát ứ đọng ở thực quản, oxy hóa DNA và lipid, kết quả thấy chuột phát triển ung thư thực quản [13]. Trong thực hành lâm sàng, sinh ung thư liên quan với nhiễm khuẩn do vi khuẩn hay vi-rút và với viêm nhiễm không đặc hiệu là những thí dụ rõ rệt về oxy hóa với sinh ung thư. Nhiều nghiên cứu cho thấy có sự liên quan giữa viêm gan B hay viêm gan C với carcinoma tế bào gan, giữa *Helicobacter pylori* gây viêm dạ dày với ung thư dạ dày, và

Bệnh viện Trung ương Huế

giữa viêm loét đại tràng với ung thư đại tràng. Thí dụ, *Helicobacter pylori* tự sản sinh superoxide để sinh các hợp chất nitrogen và chất gây đột biến (mutagenic active substances) như peroxy nitric qua phản ứng với nitric monoxide ở dịch vị [14]. Ngoài ra *Helicobacter pylori* còn kích thích sản sinh nitric monoxide từ đại thực bào, sản sinh gốc tự do, và tiết các cytokine từ liên bào niêm mạc dạ dày. Như vậy nhiễm *Helicobacter pylori* là một nguy cơ vừa gây viêm và sinh ung thư dạ dày.

2.2. Stress oxy hóa và tình trạng mang u (tumor-bearing state)

Nhiều sản phẩm có trong stress oxy hóa cũng là sản phẩm do oxy hoạt động từ tế bào u, bạch cầu đa nhân và đại thực bào. Do đó, những dấu ấn stress oxy hóa trong ung thư được coi như dấu ấn của ung thư, để chẩn đoán tình trạng mang u. Thí dụ, thử nghiệm 8-hydroxydeoxyguanosine, các chất oxy hóa và chống oxy hóa ở mô ung thư, ở máu và nước tiểu được tiến hành để xác định tình trạng stress oxy hóa ở mô ung thư và bệnh nhân có ung thư. Xét nghiệm nồng độ Mn-SOD trong ung thư buồng trứng được sử dụng như là dấu ấn ung thư buồng trứng [15]. Thioredoxin, một chất chống oxy hóa, có vai trò kiểm soát ung thư, cũng là chất có tác động đến biểu hiện gen kích thích tế bào. Do đó, tăng thioredoxin có nghĩa là vừa tăng chất phân hủy tế bào ung thư, lại vừa tăng chất kích thích tăng trưởng tế bào ung thư [16].

Gốc có oxy hoạt động tác động đến nhiều tiến trình dẫn tới sinh ung thư, như tiến trình tăng sinh, chống tăng sinh, sao chép vô hạn, sinh mạch liên tục, xâm lấn và di căn, thay đổi chuyển hóa tế bào, thoát khỏi tiến trình chết theo chu kỳ, thoát khỏi sự phá hủy của miễn dịch, gen không ổn định và đột biến, viêm kích thích u. Phát hiện các tiến trình này có ý nghĩa trong chẩn đoán tình trạng mang ung thư.

2.3. Stress oxy hóa và liệu pháp điều trị ung thư

Stress oxy hóa có nhiều liên quan với thuốc chống ung thư. Liệu pháp hóa trị và xạ trị đều kiến tạo nên tình trạng stress oxy hóa trong cơ thể, oxygen hoạt động trong stress oxy hóa gây ra tiến trình chết theo chu kỳ (apoptosis), qua p53 và cytochrome giải

phóng từ ti lạp thể. Những thuốc chống ung thư có cơ chế tác động chính bởi oxy hoạt động là nhóm kháng sinh chống u như actinomycin D, bleomycin, mitomycin C và cisplatin. Tình trạng kháng oxy hóa qua mức có thể là cơ chế kháng thuốc trong điều trị ung thư. Thioredoxin và glutathione đã được nêu lên có tác dụng kháng thuốc chống ung thư. Nghiên cứu của Yokomizo A và cộng sự (1995) cho thấy có sự kết hợp giữa tăng thioredoxin trong tế bào với tính nhạy cảm thuốc cisplatin, actinomycin D, doxorubicin, và etoposide [17].

Đã có nghiên cứu ung thư thứ phát với việc sử dụng thuốc chống ung thư và xạ trị. Tình trạng giảm chất chống oxy hóa (vitamin C, E, acid uric...) ở huyết tương bệnh nhân sacom xương hay u tinh hoàn được điều trị phối hợp với cisplatin đã được thông báo [18]. Nguyên nhân chính giảm chất chống oxy hóa này là do tiêu thụ nhiều chất chống oxy hóa để loại bỏ tình trạng oxy hóa, ngoài ra còn do thuốc điều trị ung thư. Tình trạng giảm chất chống oxy hóa, gây mất cân bằng về oxy hóa - khử kéo dài do thuốc điều trị ung thư này có thể là nguyên nhân gây ung thư thứ phát do thuốc chống ung thư hay xạ trị.

2.4. Stress oxy hóa với dự phòng ung thư

Liên quan giữa stress oxy hóa và ung thư còn thể hiện ở hiệu quả dự phòng ung thư của các chất chống oxy hóa và biện pháp dự phòng stress oxy hóa. Các chất chống oxy hóa như vitamin E, vitamin C, beta-caroten có lợi cho dự phòng ung thư đã được áp dụng nhiều [19]. Sử dụng chất chống oxy hóa để ức chế viêm cũng đã được nghiên cứu để giảm nguy cơ sinh ung thư liên kết với viêm nhiễm [20]. Song, liều lượng bao nhiêu để có hiệu quả dự phòng còn đang được nghiên cứu.

Nguyên lý dự phòng stress oxy hóa là tránh các nguy cơ sinh nhiều gốc tự do và tăng cường chất chống oxy hóa, như có lối sống lành mạnh (không hút thuốc, không nghiện rượu, tránh môi trường ô nhiễm hóa chất, tia xạ, luyện tập thể lực đều đặn, tránh stress...) và dinh dưỡng hợp lý, cân bằng, nhiều chất chống oxy hóa (như rau, quả...) cũng là biện pháp dự phòng hiệu quả ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Betteridge DI (2000). What is Oxidative stress? *Metabolism*; 49: 3-8.
2. Drog W (2002). Free radicals in physiological control of cell function. *Physiol Rev*; 82: 47-95.
3. Cadenas E, Davies KJ (2000). Mitochondrial free radical generation, oxidative stress and aging. *Free Radical Biol Med.*; 62: 220 - 230.
4. Valko MJ, Leibfritz D, Moncol J, et al (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem Cell Biol*; 39(1): 44 - 84.
5. Galls F, Piroddi M, Annatti C, et al (2005). Oxidative stress and reactive oxygen species. *Contrib Nephrol*; 149: 240 - 260.
6. Adwwas AA, Elsayed ASI, Azab AE, et al (2019). Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J. Appl. Biotechnol Bioeng*; 6(1): 43 - 47.
7. Amira AM Adly (2005). Oxidative Stress and Disease: An update Review. *Research Journal of Immunology*; 3: 129 - 145.
8. Ahmet A (2015). Oxidative stress and Overview of Pediatric Biomarkers. *Pediatrics*; 5: 8.
9. Avery AV (2011). Molecular targets of oxidative stress. *Biochem J*; 434(2): 201 - 210.
10. Finkel F, Holbrook NJ (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*; 408: 239 - 247.
11. Noda N, Wakasugi H (2000). Canser and oxidative stress. *Journal of Japan Medical Asociation*; 124 (11): 1571 - 1574.
12. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Thompson PA, et al. (1999). Manganese superoxide dismutase (MnSOD) genetic polymorphisms, dietary antioxidants, and risk of breast cancer. *Cancer Resp*; 59: 602 - 606.
13. Chen X., Ding JW, Yang Gy, et al. (2000). Oxidative damage in an esophageal adenocarcinoma models with rats. *Carcinogenesis*; 21: 257 - 263.
14. Pignatelli B, Bancel B, Esteve J, et al. (1998). Inducible nitric oxide synthase, anti-oxidant enzymes and Helicobacter pylori infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. *Euro J Cancer Prev*; 7: 439 - 447.
15. Ishikawa M, Tamate K, Sengoku K. (1999). Free radicals and disease. *Disease in obstetrics and gynecology. Gendai Iryo*; 31: 2579 - 2585 (in Japanese)
16. Miyazaki E, Noda N, Okada S, et al. (1998). Elevated serum level of thioredoxin in patients with hepatocellular carcinoma. *Biotherapy*; 11: 277 - 288.
17. Yokomizo A, Ono M, Nanri H, et al. (1995). Cellular levels of thioredoxin associated with drug sensitive to cisplatin, mitomycin C, doxorubicin, and etoposide. *Cancer Res*; 55: 4293 - 4296.
18. Weijl NI, Hopman GD, Wipkink-Blakker A, et al. (1998). Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. *Ann Oncol*; 9: 1331 - 1337.
19. Terry P, Lagergren J, Ye W, et al. (2000). Antioxidants and cancers of the esophagus and gastric cardia. *Int J Cancer*; 87: 750 - 754,
20. Kimura I, Kumamoto T, Matsuda A, et al. (1998). Effects of BX 661 A, a new therapeutic agent for ulcerative colitis, on reactive oxygen species in comparison with salazosulfapyridine and its metabolite sulfapyridine. *Arzneimittelforschung*; 48:1007 - 1011.