

Riordan 静脉维生素 C 注射癌症辅助治疗方案

静脉注射抗坏血酸作为化疗和生物反应调节剂

介绍

维生素 C (抗坏血酸) 是一种主要的水溶性抗氧化剂, 它还可以增加细胞外胶原蛋白的产生, 并且对于正常的免疫细胞功能很重要 (Hoffman, 1985 年; Cameron 等人, 1979 年)。它还在左旋肉碱合成、胆固醇代谢、细胞色素 P-450 活性和神经递质合成中发挥关键作用 (Geeraert, 2012)。Riordan 静脉注射维生素 C (IVC) 方案涉及按每公斤体重 0.1 至 1.0 克抗坏血酸的剂量缓慢输注维生素 C (Riordan 等人, 2003 年)。IVC 在整合医学和正分子医学从业者中的使用最近有所增加: 2006 年至 2008 年间对大约 300 名从业者进行的一项调查表明, 大约一万名患者接受了 IVC, 平均剂量为 0.5 g/kg, 没有明显的不良反应 (Padayatty 等 等人, 2010 年)。虽然 IVC 有多种可能的应用, 例如对抗感染 (Padayatty 等人, 2010 年)、治疗类风湿性关节炎 (Mikirova 等人, 2012 年), 但它因其在辅助癌症中的潜在用途而引起了最大的兴趣 关心。

维生素 C 在 1950 年代首次被建议作为癌症治疗的工具: 它在胶原蛋白生成和保护中的作用使科学家们假设补充抗坏血酸可以保护正常组织免受肿瘤侵袭和转移 (McCormick, 1959 年; Cameron 等人, 1979 年)。此外, 由于癌症患者通常缺乏维生素 C (Hoffman, 1985 年; Riordan 等人, 2005 年), 补充维生素 C 可以改善免疫系统功能并增强患者的健康和福祉 (Henson 等人, 1991 年)。Cameron 和 Pauling 观察到晚期癌症患者接受静脉输注抗坏血酸然后口服补充剂后的四倍生存时间 (Cameron 和 Pauling, 1976)。然而, 梅奥诊所进行的两项单独口服抗坏血酸的随机临床试验显示没有任何益处 (Creagan 等人, 1979 年; Moertel 等人, 1985 年)。从那时起, 大多数研究都集中在静脉注射抗坏血酸上。使用静脉内抗坏血酸输注 (IVC) 治疗癌症的基本原理可归纳如下:

- 通过 IVC 输注可以安全地达到毫摩尔范围内的血浆抗坏血酸浓度。
- 在毫摩尔浓度下, 抗坏血酸在体外对癌细胞具有优先毒性, 并且能够在体外和体内抑制血管生成。
- 维生素 C 可以在肿瘤中积累, 当肿瘤内浓度达到 1 mM 或更高时 (在豚鼠中) 可以看到显著的肿瘤生长抑制。
- 已发表的案例研究报告了抗癌功效, 改善了患者的健康状况, 并减少了炎症和肿瘤生长的标志物。
- I 期临床研究表明, IVC 可以安全使用, 副作用相对较少。Riordan 诊所使用 Riordan 方案治疗了数百名癌症患者 (图 1)。与此同时, Riordan 临床研究所 (RCRI) 三十多年来一直在研究静脉注射维生素 C 疗法的潜力。我们的努力包括体外研究、动物研究、药代动力学分析和临床试验。Riordan IVC 协议以及促使其使用的研究结果 (由 RCRI 和其他机构提供) 介绍如下。

Figure 1: Types of cancers treated with IVC by the Riordan clinic.

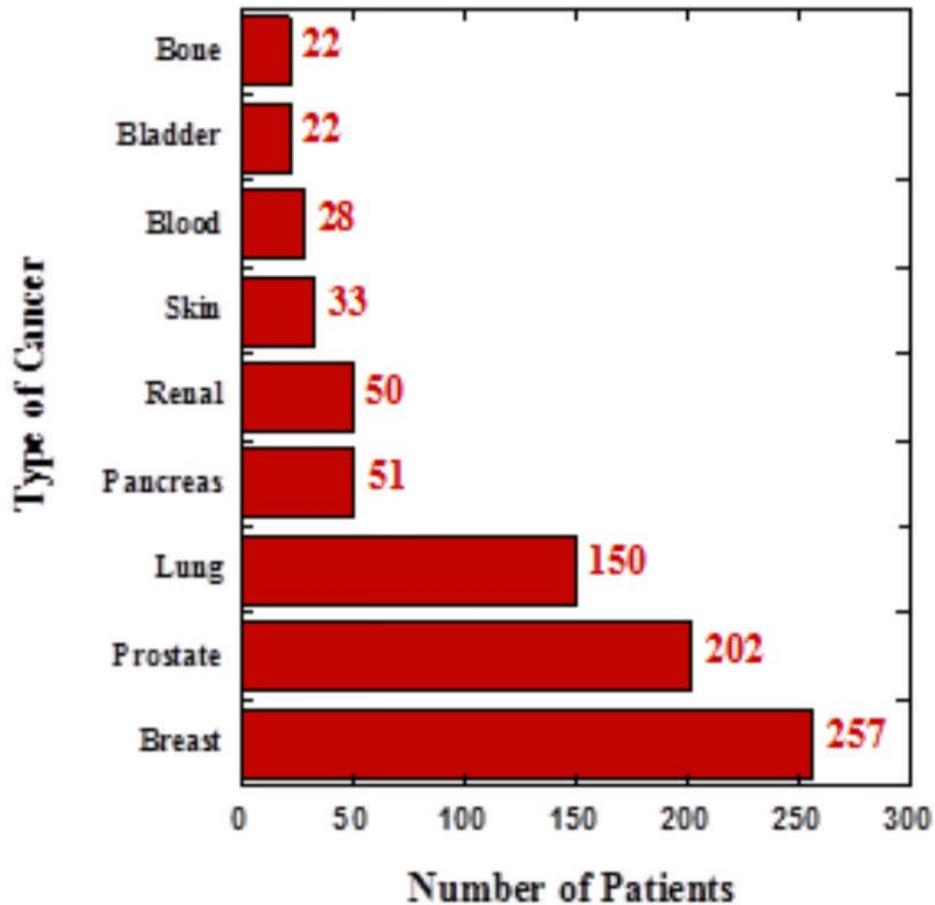


图1. Riordan Clinic 使用 IVC 治疗的癌症类型。

科学背景

药代动力学

维生素 C 是水溶性的，口服时吸收能力有限。虽然抗坏血酸倾向于在肾上腺、大脑和一些白细胞中积累，但血浆水平保持相对较低 (Hornig, 1975 年; Keith & Pelletier, 1974 年; Ginter 等人, 1979 年; Kuether 等人, 1988)。Levine 及其同事的数据表明，健康成人的血浆水平保持在 $100 \mu\text{M}$ 以下，即使每天口服一次 2.5 克。(Levine, et al., 1996)。

Figure 2: Distribution of pre-treatment plasma ascorbate levels in terminal cancer patients: Depleted ($< 10 \mu\text{M}$), Low (10 to $30 \mu\text{M}$), Normal (20 to $100 \mu\text{M}$), and High ($> 100 \mu\text{M}$) (Riordan, et al., 2005).

■ Zero ■ Low ■ Norm ■ High

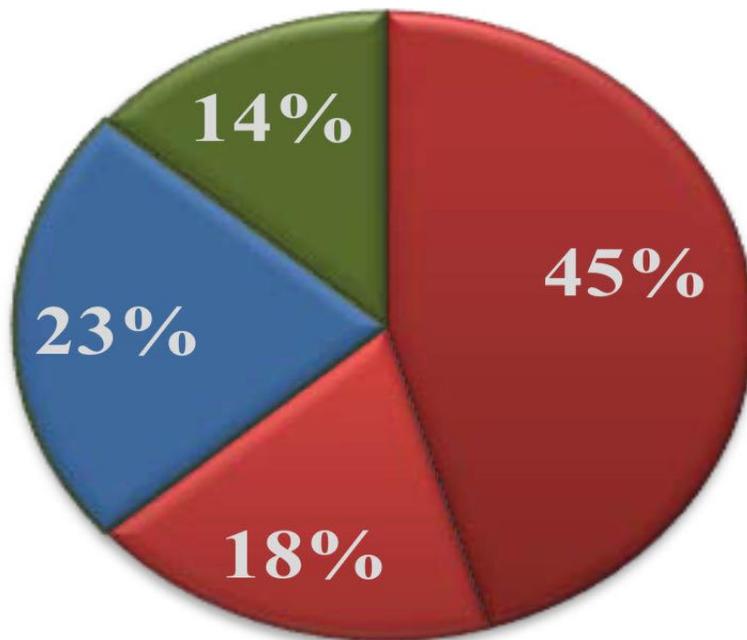


图2. 晚期癌症患者治疗前血浆抗坏血酸水平的分布:耗尽($<10 \mu\text{M}$)、低($10-30 \mu\text{M}$)、正常($20-100 \mu\text{M}$)和高($>100 \mu\text{M}$) (Riordan 等, 2005 年)

癌症患者往往缺乏维生素 C: 在 I 期研究中, 22 名晚期癌症患者中有 14 名缺乏维生素 C, 其中 10 名患者的血浆中抗坏血酸检测为零 (Riordan 等人, 2005 年)。如图 2 所示。在一项针对临终关怀癌症患者的研究中, Mayland 和同事发现百分之三十的受试者缺乏维生素 C (Mayland 等人, 2005 年)。缺乏 (低于 $10 \mu\text{M}$) 与升高的 CRP (c-反应蛋白, 一种炎症标记物) 水平和较短的存活时间相关。鉴于维生素 C 在胶原蛋白生成、免疫系统功能和抗氧化保护方面的作用, 缺乏抗坏血酸的受试者在增强抗癌防御能力方面表现不佳也就不足为奇了。这也表明, 补充维生素 C 储备的补充剂可作为这些患者的辅助治疗。

Figure 3: Peak plasma ascorbate concentrations (mM) versus IVC dose (mg/kg) for 900 subjects given treatments at the Riordan Clinic.

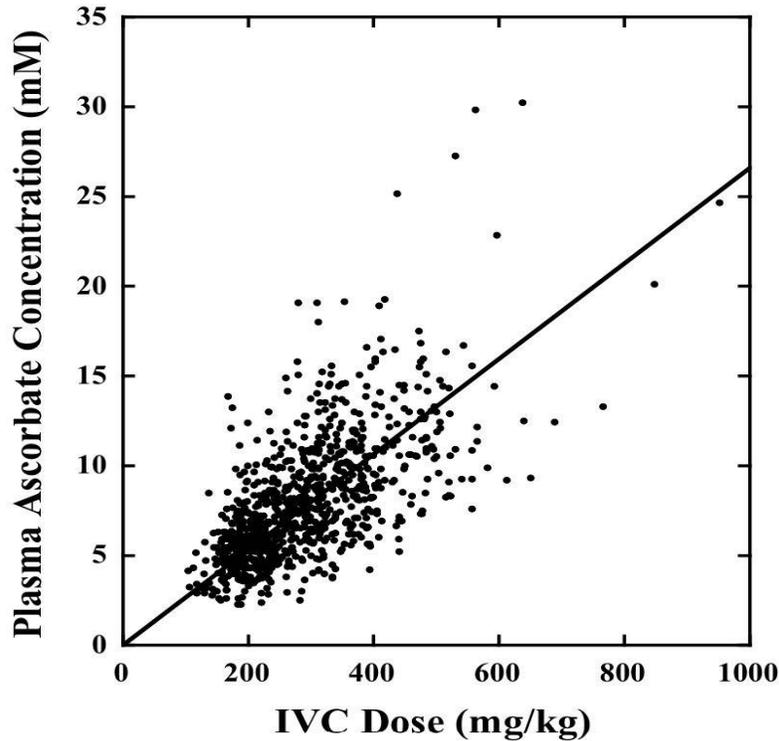


图3. 在 Riordan 诊所接受治疗的 900 名受试者的血浆抗坏血酸峰值浓度 (mM) 与 IVC 剂量 (mg/Kg) 的关系。

当通过静脉输注给予维生素 C 时, 可以达到超过 10 mM 的峰值浓度 (Casciari 等人, 2001 年; Padayatty 等人, 2004 年), 而不会对接受者产生明显的不利影响。图 3 显示了 Riordan 诊所通过 IVC 输注获得的血浆抗坏血酸浓度, 而图 4 显示了两名受试者接受 80 分钟 IVC 输注的药代动力学数据。这些峰值血浆浓度比口服补充剂观察到的浓度高两个数量级。这表明 IVC 在恢复癌症患者耗尽的抗坏血酸储备方面可能比口服补充剂更有效。Riordan 诊所的医生观察到:(a) 癌症患者 IVC 输注后达到的血浆峰值浓度往往低于健康志愿者, 这表明他们维生素 C 耗尽的组织充当维生素 C 的“汇”(sink); (b) 在接受多次 IVC 治疗的癌症患者中, 基线血浆抗坏血酸浓度往往会随着时间的推移缓慢增加至正常水平, 因为通过足够的 IVC 剂量可以恢复维生素 C 储备。

Figure 4: Vitamin C concentrations in plasma during and after an 80 min intravenous infusion of sixty (solid circles) or thirty (open circles) grams. The curves represents fits of the data to the two compartment pharmacokinetic model pictured in the figure inset, with K_1 , K_2 , and K_E values of 0.31 min^{-1} , 0.091 min^{-1} , and 0.022 min^{-1} for the sixty gram infusion and 0.21 min^{-1} , 0.060 min^{-1} , and 0.027 min^{-1} for the thirty gram infusion (Casciari, et al., 2001).

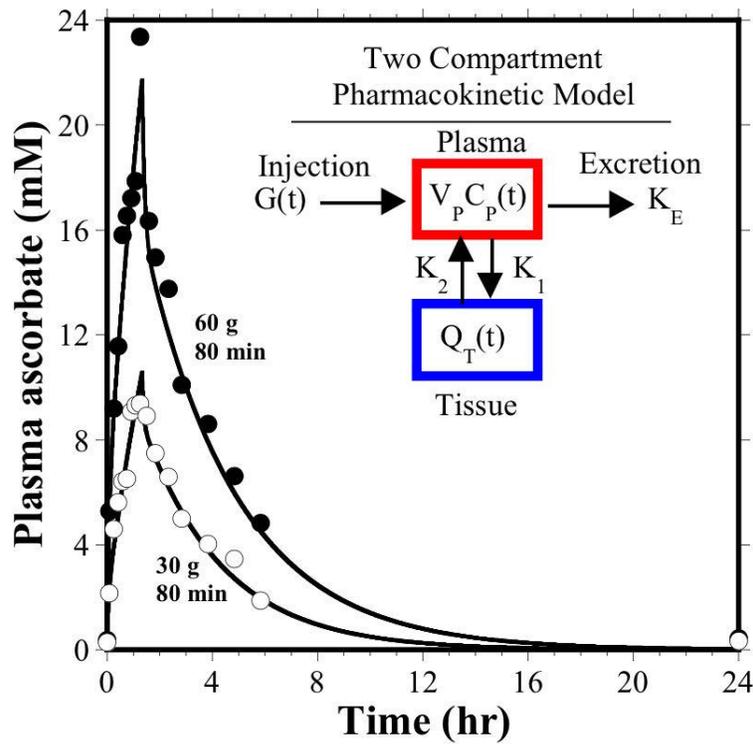


图4. 在80分钟静脉输注60(实心圆)或30(空心圆)克期间和之后血浆中的维生素C浓度。曲线表示数据与插图所示的二室药代动力学模型的拟合, 对于60克输注和0.21分钟, K_1 、 K_2 和 K_E 值分别为 0.31 min^{-1} 、 0.091 min^{-1} 和 0.022 min^{-1} 、 0.060 min^{-1} 和 0.027 min^{-1} 用于30克输注(Casciari 等人, 2001年)

除了提供抗坏血酸补充外, IVC 还可以让肿瘤学家利用一些有趣的抗癌特性, 包括高剂量 IVC 诱导肿瘤细胞凋亡、抑制血管生成和减少炎症的能力。下文讨论的支持这些潜在作用机制的体外和体内数据表明, 它们可能与 2 mM 数量级的抗坏血酸浓度相关。如图 3 和 4 所示, 使用渐进式 IVC 剂量可在血浆中达到这些浓度。2 室模型 (2-compartment) 可用于预测给定 IVC 剂量下平均体型成人的峰值和“平均”(超过 24 小时) 血浆抗坏血酸浓度。这个计算表明 50 克, 1 小时输注会产生大约 18 mM 的峰值血浆浓度和大约 2.6 mM 的积分平均值, 这是产生抗癌作用的合理目标。

Figure 5: Target IVC dose based on attaining a high enough integral average ascorbate concentration (24 hr) for anti-cancer effects.

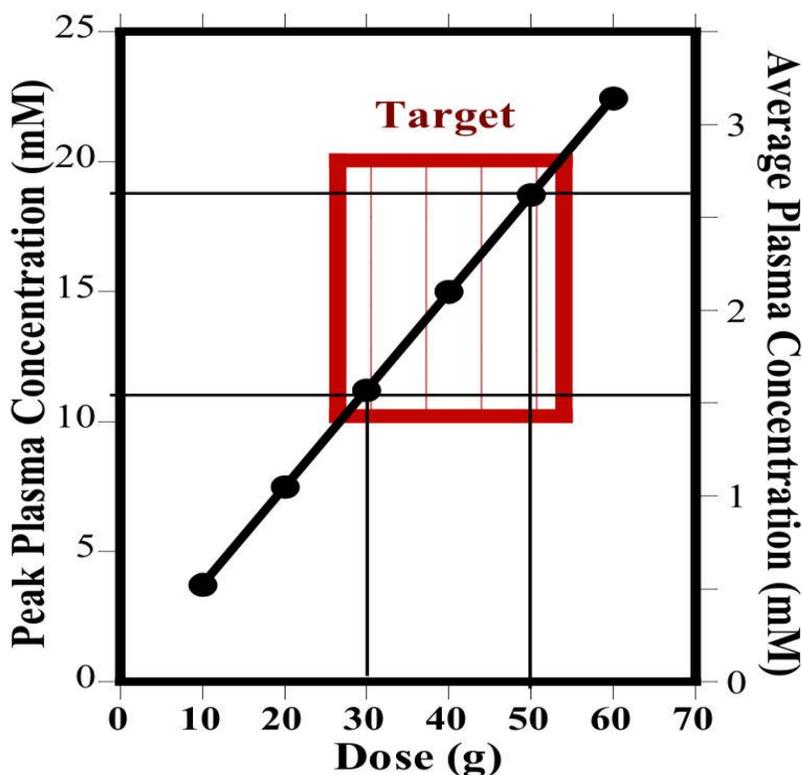


图5. 基于获得足够高的整体平均抗坏血酸浓度(24 小时)以达到抗癌效果的目标 IVC 剂量。

Figure 6: Histological cross section of an SW620 hollow fiber tumor (HFST) along with viable, apoptotic, and necrotic fractions after 2 days ascorbate treatment (Casciari, et al., 2001).

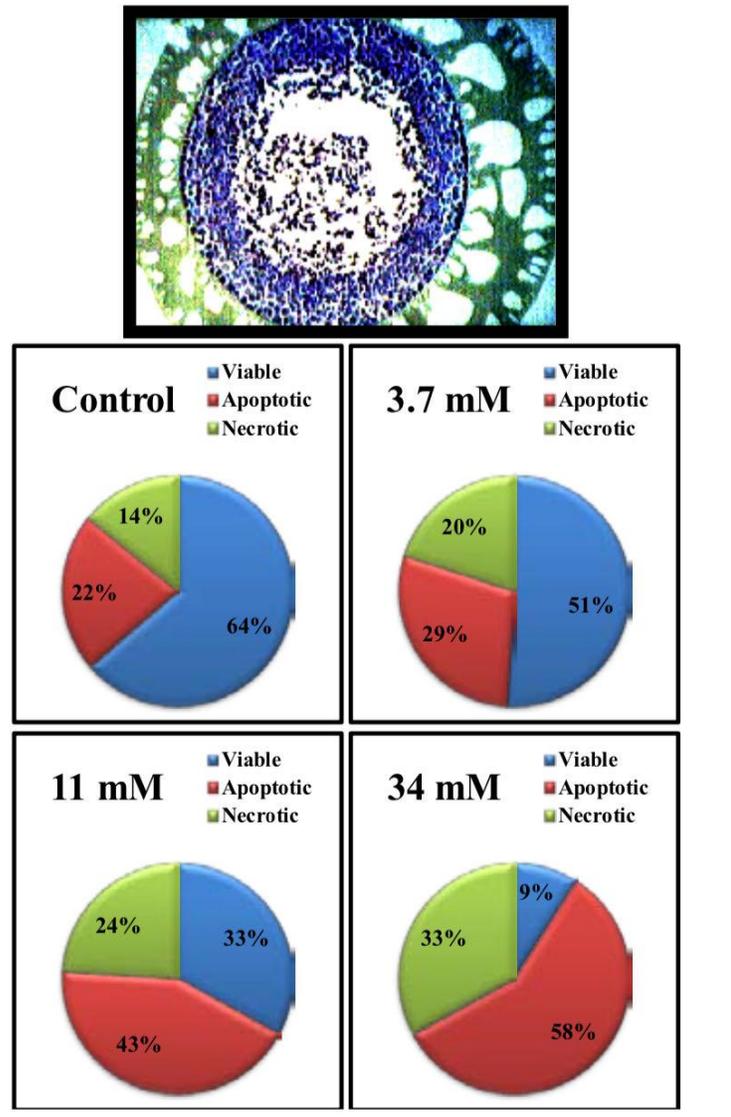


图6. 抗坏血酸处理2天后SW620中空纤维肿瘤(HFST)的组织学横截面以及存活的、凋亡的和坏死的部分(Casciari 等人, 2001年)。

基于过氧化物的细胞毒性

正常生理浓度 (0.1 mM) 的维生素 C 是一种主要的水溶性抗氧化剂 (Geeraert, 2012)。然而, 在 1 mM 的浓度下, 以触发“氧化还原循环”的剂量连续灌注抗坏血酸会导致过氧化氢积聚, 过氧化氢优先对肿瘤细胞产生毒性 (Benade 等人, 1969 年; Riordan, et al., 1995; Casciari, et al., 2001; Chen, et al., 2005; Frei & Lawson, 2008), 通常会导致自噬或细胞凋亡。为了在三维模型中检查这种细胞毒性作用, RCRI 采用了中空纤维体外实体瘤 (HFST)。图 6 显示了在这种配置下生长的结肠癌细胞的组织切片。双染色膜联蛋白 V 和碘化丙锭流式细胞术显示, 在 1 mM 至 10 mM 范围内的抗坏血酸浓度下, 细胞凋亡显著增加, 同时存活分数降低。HFST 模型中毒性所需的抗坏血酸浓度 (LC50 = 20 mM), 仅孵育两天, 远高于通常在细胞单层中观察到的浓度。通过结合使用抗坏血酸和 α -硫辛酸, 可以显著降低细胞毒性阈值 (LC50 = 4 mM)。其他报告表明, 抗坏血酸与甲萘醌 (Verrax 等人, 2004 年) 或含铜化合物 (Gonzalez 等人, 2002 年) 联合使用可增强抗坏血酸对癌细胞的细胞毒性。

Figure 7: Correlation between intra-tumor ascorbate concentrations and tumor masses in L-10 tumor bearing guinea pigs. (Casciari, et al., 2005)

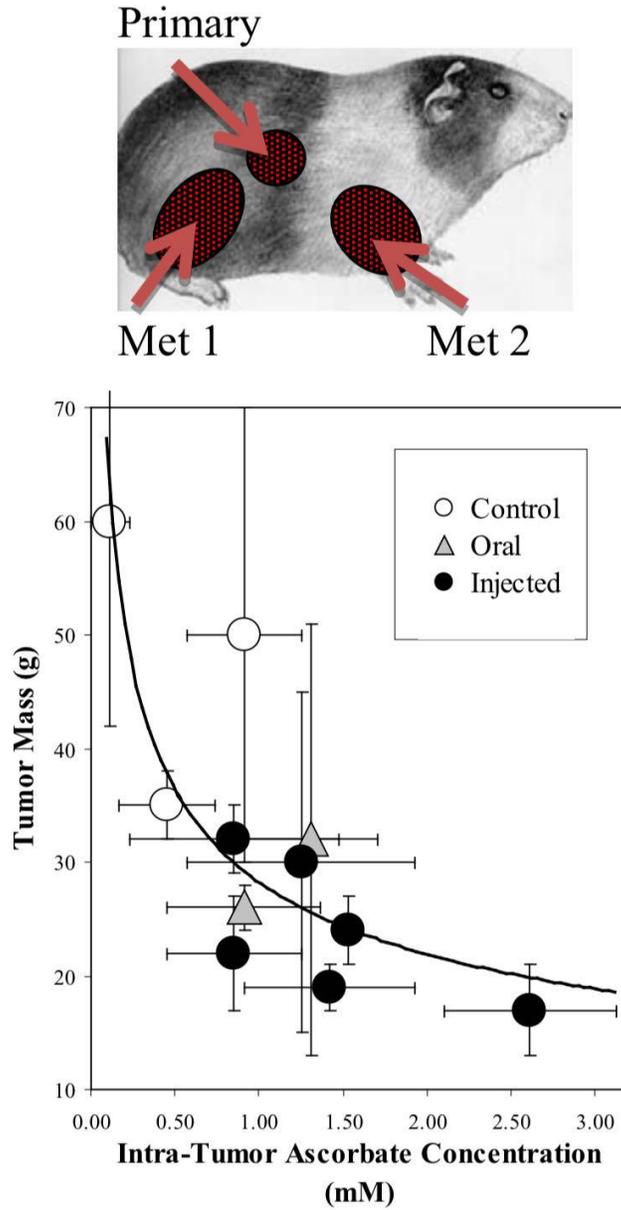


图7. 荷瘤L-10豚鼠肿瘤内抗坏血酸浓度与肿瘤质量之间的相关性(Casciari 等人, 2005 年)。

Figure 8: Survival time of sarcoma bearing BALP/C mice control and treated IP starting on day 12 with 700 mg/kg ascorbate.

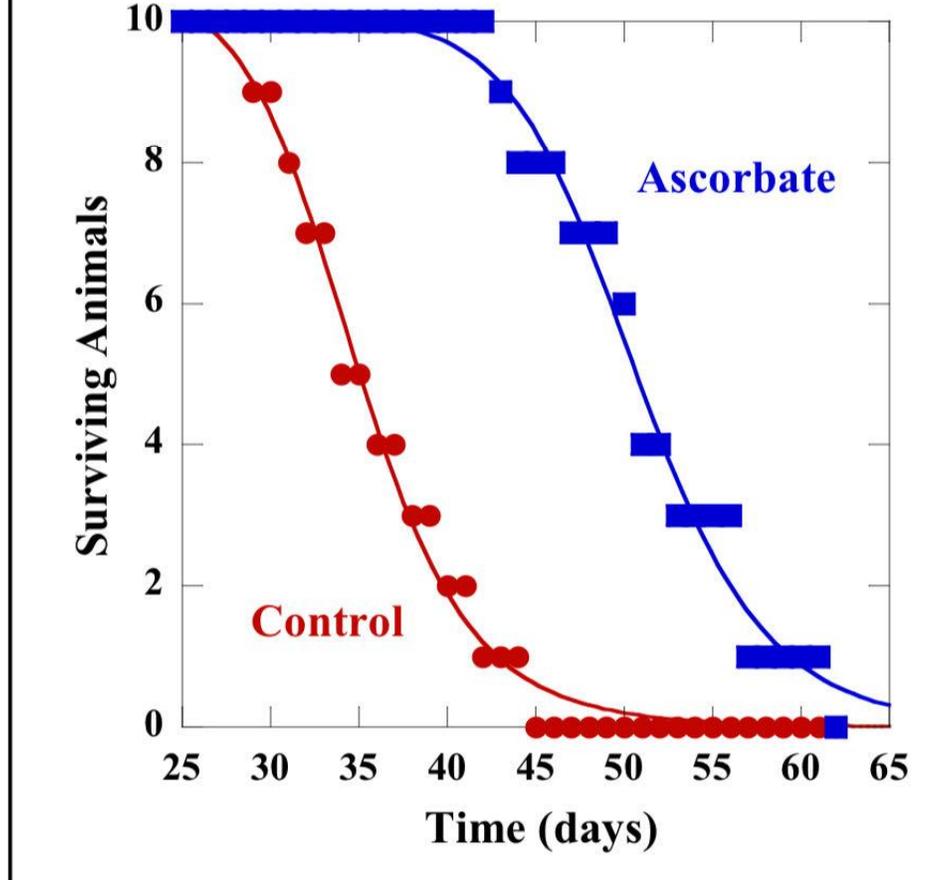


图8. 从第12天开始用700 mg/Kg 抗坏血酸盐控制和IP治疗的带有BALP/C肉瘤的小鼠的存活时间。

来自许多实验室的各种动物模型研究, 使用肝细胞癌、胰腺癌、结肠癌、肉瘤、白血病、前列腺癌和间皮瘤, 证实抗坏血酸浓度足以在体内产生细胞毒性, 并且治疗可以减少肿瘤生长(Chen 等人, 2008年; Verrax 和 Calderon, 2009年; Du 等人, 2010年; Belin 等人, 2009年; Yeom 等人, 2009年; Pollard 等人, 2010年)。图7显示了在豚鼠中使用L-10模型的数据。皮下植入的L-10肿瘤细胞转移到淋巴结。然后在肿瘤生长30天和抗坏血酸治疗18天后确定总体肿瘤负荷(原发性加上转移)。请注意, 这里测量了实际的肿瘤内抗坏血酸浓度, 无论抗坏血酸给药方式如何, 肿瘤质量和肿瘤抗坏血酸浓度之间的相关性很强。相对于对照, 肿瘤生长抑制的百分比在肿瘤内抗坏血酸浓度为1 mM 肿瘤时约为50%, 在肿瘤内约为65%一旦肿瘤内抗坏血酸水平超过2 mM。本研究使用的抗坏血酸剂量为500 mg/kg/天。我们的科学家还研究了患有S180肉瘤的BALP/C小鼠的存活时间。结果显示在图8中。未治疗小鼠的中位存活时间为植入后35.7天, 而抗坏血酸治疗小鼠(700 mg/kg/天)为50.7天。当然, 在这些动物研究中观察到的功效可能是由于直接细胞毒性和其他因素

的某种组合, 例如血管生成抑制 (Yeom 等人, 2009 年) 或其他生物反应修饰 (Cameron 等人, 1979 年)。

血管生成抑制

肿瘤血管生成是新血管向肿瘤生长并进入肿瘤的过程。它被认为对肿瘤生长和转移至关重要。文献报道表明, 抗坏血酸对胶原蛋白合成的影响可以抑制新血管小管的形成 (Ashino 等人, 2003 年), 抗坏血酸可以抑制血管生成所必需的基因 (Berlin 等人, 2009 年), 并且它可能通过影响缺氧诱导因子影响血管生成 (Page, et al., 2007)。

Figure 9: A: Endothelial microvessel growth out of aortic rings: control versus ascorbate treated (5.7 mM, 4 days). **B:** Graph of vascular area near aortic ring as a function of time (Mikirova, et al., 2012).

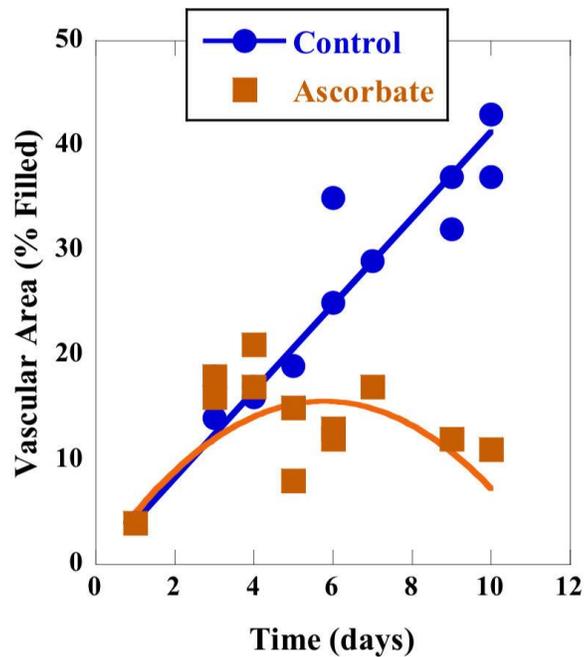
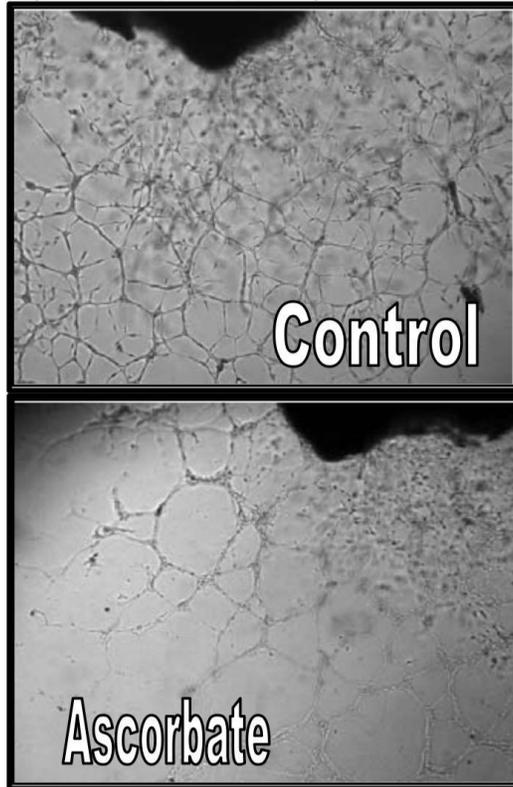
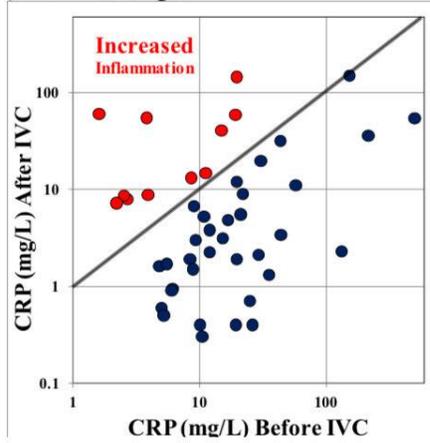


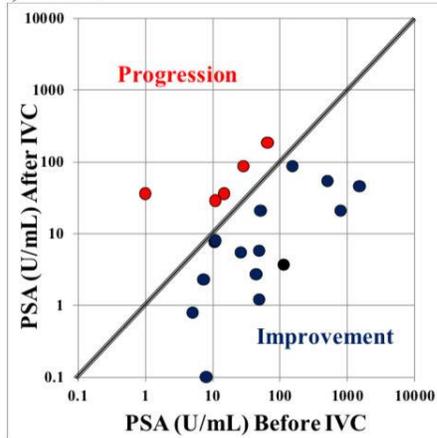
图9. A: 主动脉环内皮微血管生长: 对照与抗坏血酸处理(5.7 mM, 4 天)。B: 主动脉环附近血管面积
随时间变化的图表(Mikrova 等人, 2012 年)

Figure 10: Change in key parameters for cancer patients at the Riordan Clinic after IVC therapy (Mikirova, et al., 2012)

A) CRP Changes



B) PSA



C) CA Markers

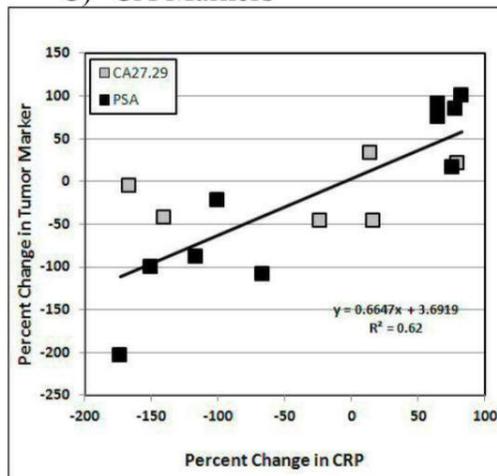


图 10. IVC 治疗后 Riordan 诊所癌症患者关键参数的变化

Riordan 诊所的研究人员使用四种不同的实验模型评估了血管生成抑制。在所有情况下，抗坏血酸浓度为 1 至 10 mM 时，对血管生成都有抑制作用 (Mikirova 等人, 2008 年; Mikirova 等人, 2012 年)。

- 如图 9 所示，离体主动脉环的新微血管生长受到浓度 5 mM 或更高浓度的抗坏血酸的抑制。
- 抗坏血酸在体外以浓度依赖性方式抑制基质胶中内皮细胞小管的形成。在内皮祖细胞浓度为 11 mM 和 HUVEC 细胞浓度为 17 mM 时，完整小管环的数量减少了一半。
- 当在产生间隙后添加 5.7 mM 抗坏血酸时，内皮细胞在培养皿上迁移以填充它们之间的间隙的速率会降低。抗坏血酸还将这些内皮细胞中的 ATP 产量降低了 20 个百分点，但不影响细胞活力。
- 对于皮下植入小鼠的 Matrigel 栓，我们在两周内每隔一天用 430 mg/kg 处理小鼠的微血管密度显著降低。

在动物实验和临床案例研究中，高剂量抗坏血酸显示出抗肿瘤功效，这种益处可能代表由于血管生成抑制以及直接细胞毒性或其他原因引起的治疗协同作用。

炎症调节

来自 Riordan 诊所的临床数据分析表明，炎症是癌症患者的一个问题，并且可以在 IVC 治疗期间减轻炎症 (Mikirova 等人, 2012 年)。C 反应蛋白被用作炎症的标志物，因为文献中的报告表明 CRP 升高与患者预后不良相关 (St. Sauver 等人, 2009 年)。在接受 IVC 治疗之前，超过 60% 的 Riordan Clinic 癌症患者的 CRP 水平超过 10 mg/L。在 $76 \pm 13\%$ 的这些受试者中，IVC 降低了 CRP 水平。这种改善在 CRP 升高 (超过 10 mg/L) 的受试者中更为普遍，为 $86 \pm 13\%$ 。图 10A 显示了治疗前后个体值的比较。由于该数据库中的许多受试者都是前列腺癌患者，我们检查了治疗前后的前列腺特异性抗原 (PSA) 水平。这在图 10B 中显示。大多数前列腺癌患者在 IVC 治疗期间表现出 PSA 水平降低。其他标记并非如此，如图 10C 所示。在某些受试者中，肿瘤标志物和 CRP 数据在 IVC 治疗前后均可用。在这些病例中，IVC 治疗期间肿瘤标志物的变化与 CRP 的变化之间存在很强的相关性 ($r^2 = 0.62$)。这与文献中的观察结果一致，表明前列腺癌患者的 CRP 水平和 PSA 水平之间存在相关性 (Lin 等人, 2010 年)。

IVC 在减少炎症方面的潜在作用也得到了细胞因子数据的支持：促炎细胞因子 IL-1 α 、IFN- γ 、IL-8、IL-2、TNF- α 和嗜酸性粒细胞趋化因子的血清浓度在 50 克后急剧降低。抗坏血酸输注，以及在列出的最后三种细胞因子的情况下，在整个 IVC 治疗过程中都保持减少 (Mikirova 等人, 2012 年)。

化疗争议

抗坏血酸是一种抗氧化剂并且优先在肿瘤中积累 (Agus 等人, 1999) 的观察结果引起了人们的担忧, 即补充抗坏血酸会损害化疗的疗效 (Raloff, 2000)。为了支持这一点, Heaney 及其同事发现, 当用脱氢抗坏血酸预处理肿瘤细胞时, 体外肿瘤细胞和小鼠异种移植物对多种抗癌药物的抵抗力更强 (Heaney 等人, 2008 年)。然而, 有人质疑希尼研究中使用的实验条件是否具有临床或生化相关性, 考虑到除其他问题外, 使用的是脱氢抗坏血酸而不是抗坏血酸 (Espey 等人, 2009 年)。还应注意, IVC 的目标是达到毫摩尔肿瘤内浓度 (出于上述原因), 因此抗坏血酸在肿瘤中的积累被认为是一个优势。

各种实验室研究表明, 在高浓度下, 抗坏血酸不会干扰化疗或放疗, 并且在某些情况下可能会提高疗效 (Fujita 等人, 1982 年; Okunieff 和 Suit, 1987 年; Kurbacher 等人, 1996 年; Taper 等人, 1996 年; Fromberg 等人, 2011 年; Shinozaki 等人, 2011 年; Espey 等人, 2011 年)。这得到了涉及癌症和维生素的临床研究的荟萃分析的支持; 这些研究得出结论, 抗氧化剂补充剂不会干扰化疗药物的毒性 (Simone 等人, 2007 年; Block 等人, 2008 年)。

临床数据

案例研究

静脉内抗坏血酸治疗的情况与新的化疗药物不同, 静脉注射抗坏血酸治疗的使用严格来讲并不需要 FDA 批准。因此, 临床研究往往与实验室研究同时进行。两项早期研究表明, 静脉内抗坏血酸治疗可以延长癌症患者的生存时间, 超出预期 (Cameron 和 Pauling, 1976 年; Murata 等人, 1982 年)。Riordan Clinic 团队 (Jackson 等人, 1995 年; Riordan 等人, 1998 年; Riordan 等人, 1996 年) 和合作者 (Padayatti 等人, 2006 年; Drisko, 等人, 2003 年) 发表了多个案例研究。虽然这些案例研究并不像精心设计的 III 期研究那样代表确凿的证据, 但它们对于比较方法论和激励未来的研究仍然很有意义, 除了对他们的受试者具有巨大的重要性之外。此处总结了一些关键案例研究:

A) 一名患有**肾细胞癌** (核 III/IV 级) 和肺转移的 51 岁女性拒绝化疗, 而是选择以 15 克的初始剂量静脉注射抗坏血酸。两周后她的剂量增加到 65 克。她继续以这种剂量治疗了十个月。患者未接受放疗或化疗。患者补充了胸腺蛋白提取物、N-乙酰半胱氨酸、烟酰胺、 β -葡聚糖和甲状腺提取物。八个肺肿块中的七个消退了。患者四年没有消退的迹象。四年后, 患者出现新的肿块 (与小细胞肺癌一致, 与复发性肾癌转移不符) 并在不久后死亡 (Padayatti 等人, 2006 年)。

B) 一名患有**膀胱肿瘤** (浸润性 3/3 级乳头状移行细胞癌) 和**多发卫星肿瘤** 的 49 岁男性拒绝化疗, 而是选择接受静脉注射抗坏血酸治疗。他每次使用 30 克, 每周两次, 连续使用三个月, 随后连续四年每月使用 30 克。患者补充剂包括植物提取物、硫酸软骨素、吡啶甲酸铬、亚麻油、硫酸氨基葡萄糖、 α -硫辛酸、嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌和硒。开始治疗九年后, 患者身体健康, 没有复发或转移的迹象 (Padayatti 等人, 2006 年)。

C) 一名患有弥漫性 III 期大 B 细胞淋巴瘤的 66 岁女性, 有丝分裂率高, 左侧椎旁肿块较大(横向 3.5-7 厘米, 头尾侧 11 厘米), 显示有骨侵袭证据, 同意接受为期五周的放疗, 但拒绝化疗, 而是选择在放疗的同时接受静脉注射抗坏血酸。她每次使用 15 克, 每周两次, 持续两个月, 然后每周一次, 持续七个月, 然后每两三个月一次, 持续一年。患者补充剂包括辅酶 Q10、镁、β-胡萝卜素、寄生虫、维生素 B 和 C 补充剂、Parex 和 n-乙酰半胱氨酸。放疗后原肿块仍可触及, 新肿块出现。继续维生素 C 治疗六周后, 无法触及肿块。四个月检测到新的淋巴肿块, 但患者在一年后没有淋巴瘤的临床症状。诊断十年后, 患者保持正常健康(Padayatti 等人, 2006 年)。

D) 一名患有卵巢 III 期乳头状腺癌且初始 CA125 为 999 的 55 岁女性接受了手术, 随后接受了六个周期的化疗(紫杉醇、卡铂)联合口服和静脉内抗坏血酸。抗坏血酸输注开始时每周两次 15 克, 然后增加到每周两次 60 克。在输注期间达到高于 200 mg/dL 的血浆抗坏血酸水平。六周后, 抗坏血酸治疗持续了一年, 之后患者将输液量减少到每两周一次。该患者还补充了维生素 E、辅酶 Q10、维生素 C、β-胡萝卜素和维生素 A。在本文发表时, 她距离初步诊断已超过 40 个月, 并且仍在接受抗坏血酸输注。所有 CT 和 PET 扫描均未发现疾病, 她的 CA-125 水平保持正常(Drisko 等人, 2003 年)。

E) 一名患有卵巢 III 期腺癌且初始 CA-125 为 81 的 60 岁女性接受了手术, 随后进行了六个周期的化疗(紫杉醇、卡铂)和口服抗氧化剂。六个化疗周期后, 患者开始注射抗坏血酸。抗坏血酸输注开始时每周一次 15 克, 然后增加到每周两次 60 克。在输注期间达到高于 200 mg/dL 的血浆抗坏血酸水平。治疗一直持续到发表之日。该患者补充了维生素 E、辅酶 Q10、维生素 C、β-胡萝卜素和维生素 A。她的 CA-125 水平在一个疗程的化疗后恢复正常。在第一个化疗周期后, 患者被发现骨盆内有残留病灶。在这一点上, 她选择了静脉注射抗坏血酸。三十个月, 患者没有表现出疾病复发的迹象, 她的 CA-125 水平保持正常。

请注意, 这些案例研究涉及多种癌症类型, 有时涉及将 IVC 与化疗或放疗结合使用, 并且通常涉及受试者使用其他营养补充剂。其他几项临床研究调查了维生素 C 对癌症患者生活质量的影响。在韩国的一项研究中, IVC 疗法显著改善了整体生活质量评分, 其好处包括减少疲劳、减少恶心和呕吐以及改善食欲(Yeom 等人, 2007 年)。在最近的一项德国研究中, 将接受 IVC 和标准治疗的乳腺癌患者与仅接受标准治疗的受试者进行了比较(Vollbracht 等人, 2011 年)。接受 IVC 治疗的患者疲劳减轻、恶心减少、食欲改善、抑郁减少和睡眠障碍减少。对照组在治疗和善后护理期间的症状总体强度评分是 IVC 组的两倍。没有观察到抗坏血酸引起的副作用, 也没有报告与对照组相比肿瘤状态的变化。

I 期临床试验

静脉注射抗坏血酸的安全性已在最近发表的 I 期临床研究中得到解决(Riordan 等人, 2005 年; Hoffer 等人, 2008 年; Monti 等人, 2012 年)。第一个 I 期研究是对 24 名晚期癌症患者(主要是肝癌和结直肠癌)进行的(Riordan 等人, 2005 年)。该研究使用的剂量高达 710 mg/kg/天。图 11 显示了与肾功能相关的参数在治疗过程中如何变化。这些指标随着时间的推移保持稳定或下降; 这是很重要的, 因为如果抗坏血酸对肾功能有急性不利影响, 预计在治疗期间它们会升高。血液化学表明肾功能没有受损, 一名患者病情稳定, 继续治疗 48 周。报告的副作用大多是轻微的(恶心、水肿、口干或皮肤)。报告了两个与该药物“可能相关”的三级不良事件: 一名有肾结石病史的患者发生肾结石,

一名患者出现低钾血症。这些患者在治疗开始时通常缺乏维生素 C，血浆抗坏血酸浓度不超过 3.8 mM。

Figure 11: BUN, creatinine, uric acid and glucose levels in patients as a function of time from the onset of therapy (days). Normal range limits are indicated by horizontal dotted lines, while the onset of treatment is indicated by a vertical dashed line. Data from the twenty patients with the longest treatment times were selected for each graph (Riordan, et al., 2005).

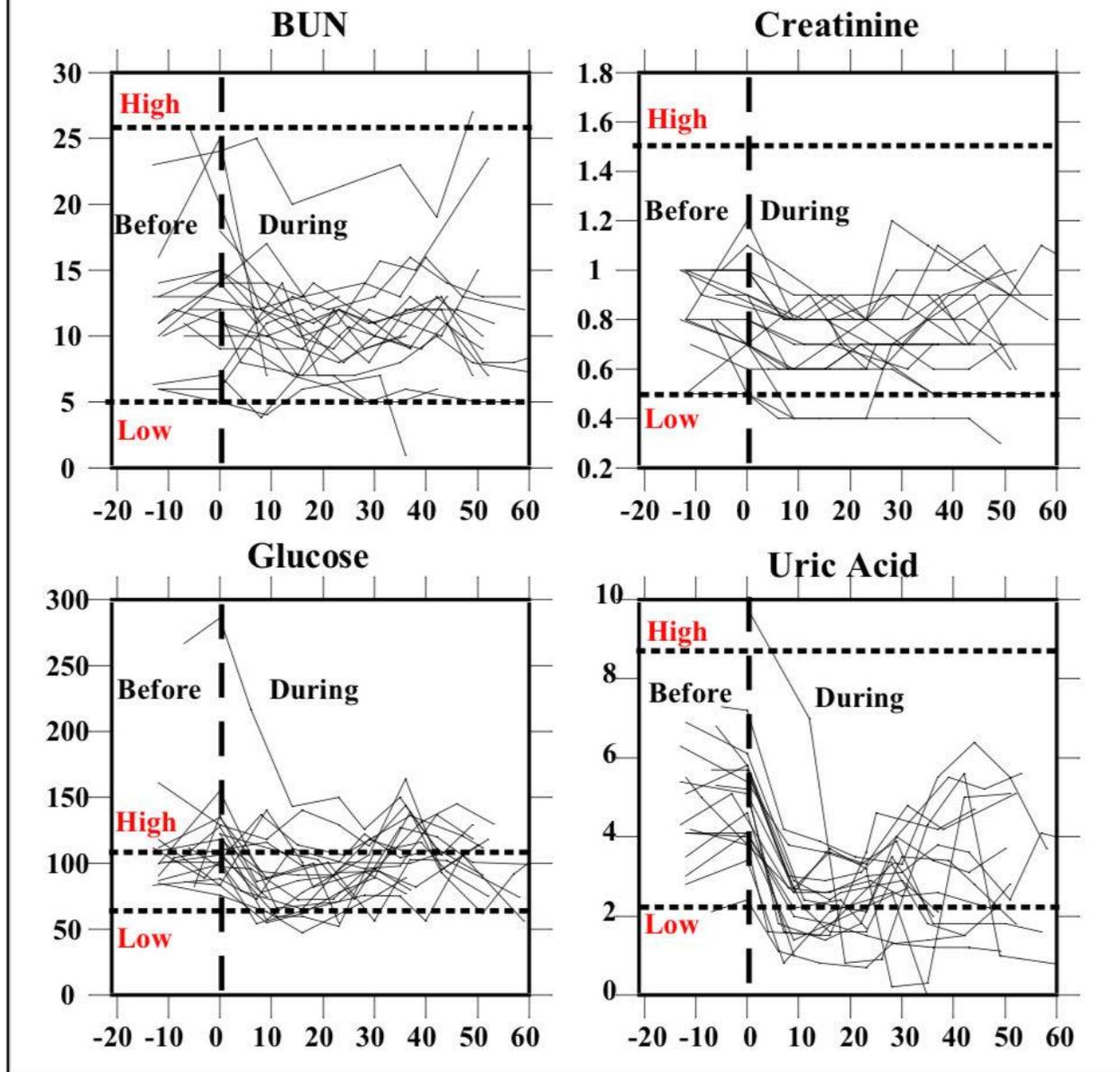


图 11. 患者的 BUN、肌酐、尿酸和葡萄糖水平随治疗开始时间(天)的变化。正常范围限制由水平虚线表示，而治疗开始由垂直虚线表示。每个图表都选择了治疗时间最长的 20 名患者的数据 (Riordan 等人, 2005 年)

在 Hoffer 及其同事的研究中 (Hoffer 等人, 2008), 24 名患有晚期癌症或血液恶性肿瘤的受试者接受了 0.4 g/kg 至 1.5 g/kg 剂量的 IVC (相当于体重 70 公斤的成人体重在 28 到 125 克之间) 每周 3 次。在这项研究中, 获得了超过 10 mM 的峰值血浆浓度, 并且没有报告严重的副作用。较高剂量的受试者维持了身体的生活质量, 但没有客观的抗癌反应的报道。Monti 及其同事的研究 (Monti 等人, 2012 年), 除核苷类似物吉西他滨和酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼外, 还有 14 名患者接受了 IVC。观察到的不良事件可归因于化疗药物, 而不是抗坏血酸, 但没有观察到抗坏血酸增加的疗效。

迄今为止, I 期研究表明 IVC 可以安全地以高剂量 (10 至 100 克或更多) 施用于晚期癌症患者, 但尚未观察到案例研究中报告的那种抗癌功效。当然, I 期研究中使用的终端受试者预计是最难治疗的。此时需要持续时间更长的 II 期研究。

关于安全性问题的文献报告

证据表明, 先前没有肾功能障碍体征或病史的患者不太可能因静脉注射抗坏血酸而对肾脏系统造成不良影响 (Riordan 等人, 2005 年)。但是, 如果先前存在肾脏问题, 则建议谨慎行事。除了一名有结石病史的患者形成肾结石 (Riordan 等人, 2005 年), 一名患有双侧尿道梗阻和肾功能不全的患者患有急性草酸盐神经病 (Wong 等人, 1994 年)。因此, 建议在开始静脉抗坏血酸治疗之前进行全血化学和尿液分析检查。

Campbell 和 Jack (Campbell & Jack, 1979) 报道称, 一名患者在接受初始剂量的静脉抗坏血酸后死于大量肿瘤坏死和出血。因此, 建议治疗从低剂量开始, 并使用缓慢的“点滴”输液进行。如果患者有 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏症, 可能会发生致命性溶血。因此建议在治疗开始前评估 G6PD 水平。在液体、钠或螯合增加可能导致严重问题的情况下, 该治疗是禁忌的。这些情况包括充血性心力衰竭、水肿、腹水、慢性血液透析、不寻常的铁过载和水合作用不足或排尿量不足 (Rivers, 1987)。

RIORDAN IVC 协议

纳入标准和候选人

1) 候选人包括标准治疗方案失败的人; 那些寻求提高其标准癌症治疗效果的人; 那些寻求降低标准癌症治疗副作用的严重性和致癌性的人; 那些试图通过增强健康的策略来延长缓解期的人; 那些拒绝标准治疗, 但希望寻求替代治疗的人。

2) 患者 (监护人或法律认可的护理人员) 必须签署静脉治疗同意书。患者应该没有明显的精神障碍、终末期充血性心力衰竭 (CHF) 或其他无法控制的合并症。

3) 获取基线和筛选实验室:

- a) 含电解质的血清化学特征
- b) 全血细胞计数 (CBC) 与差异
- c) 红细胞 G6PD(必须正常)
- d) 完整的尿液分析

4) 为了正确评估患者对 IVC 治疗的反应, 在开始 IVC 治疗之前获取完整的患者记录信息:

- a) 肿瘤类型和分期, 包括手术报告、病理报告、特殊手术报告和其他分期信息。(如果诊断后出现复发和症状进展, 可能需要重新分期。)
- b) 适当的肿瘤标志物、CT、MRI、PET 扫描、骨扫描和 X 射线成像。
- c) 先前的癌症治疗, 患者对每种治疗类型的反应, 包括副作用。
- d) 患者的功能状态和 ECOG 表现评分。
- e) 患者体重。

注意事项和副作用

在 Riordan Clinic 提供超过 40,000 次现场 IVC 治疗的经验中, 大剂量 IVC 的副作用很少见。但是, 需要考虑一些预防措施和潜在的副作用。

- 1) 已经发现使用胰岛素的糖尿病患者错误地解释他们的血糖仪手指棒的危险(即, 维生素 C 会干扰指尖血糖仪, 导致错误的高血糖读数。-译者)。重要的是要注意使用此方案治疗糖尿病患者癌症的医护人员: 15 克及更高水平的高剂量静脉内维生素 C (IVC) 会导致指尖血糖试纸出现假阳性 (电化学方法) 在各种血糖仪上读取 (Jackson & Hunninghake, 2006)。根据剂量的不同, 假阳性葡萄糖和偶尔的“阳性酮”读数可能会在输注后持续八小时。使用己糖激酶血清葡萄糖法从静脉抽取并在实验室中运行的血液不受影响! 电化学试纸无法区分高水平的抗坏血酸和葡萄糖。口服维生素 C 无此作用 (但 2016 年之后的研究表明, 口服维生素 C 确实会干扰家用血糖仪, 包括 CGM, 的葡萄糖读数。Cho 等人 2016, PMID 26915620; Heinemann 等人 2022, PMID 34911382。-译者)。请提醒任何糖尿病患者注意这种潜在的并发症! 想要了解血糖的糖尿病患者必须从静脉中抽血, 然后在实验室使用己糖激酶葡萄糖测定法进行检测。
- 2) 据报道, 一名患者在高剂量 IVC 后出现肿瘤坏死或肿瘤溶解综合征 (Campbell & Jack, 1979)。出于这个原因, 协议总是从 15 克的小剂量开始。
- 3) 一名接受 60 克 IVC 的肾功能不全患者报告了急性草酸盐肾病 (肾结石)。在开始高剂量 IVC 治疗之前, 必须记录足够的肾功能、水合作用和排尿能力。然而, 根据我们的经验, IVC 期间或之后草酸钙结石的发生率可以忽略不计 (Riordan 等, 2005)。

- 4) 有 G6PD 缺乏症患者接受高剂量 IVC 时有溶血报告 (Campbell 等人, 1975 年)。应在开始 IVC 之前评估 G6PD 水平。(在 Riordan 诊所, G6PD 读数显示有 5 例异常低水平。随后的 IVC 为 25 克或更少, 未显示溶血或不良反应。)
- 5) 当通过静脉而不是端口给药时, 输注部位可能会出现 IV 部位刺激。这可能是由于输注速度超过 1.0 克/分钟造成的。该协议建议添加镁以减少静脉刺激和痉挛的发生率。
- 6) 由于 IVC 的螯合作用, 一些患者可能会因低钙或低镁而产生颤抖。在 IVC 溶液中加入 1.0 mL MgCl (氯化镁) 通常可以解决此问题。如果严重, 可以通过静脉推注 10 mL 的葡萄糖酸钙进行治疗, 每分钟 1.0 mL。
- 7) 建议在 IVC 输注前进食, 以帮助减少血糖波动。
- 8) 考虑到用作 IVC 载体的液体量, 任何可能受到液体或钠超负荷 (IV 抗坏血酸用氢氧化钠和碳酸氢钠缓冲) 不利影响的情况都是相对禁忌症; 即充血性心力衰竭、腹水、水肿等。
- 9) 有一些维生素 C 治疗导致铁过载的报道。我们用大剂量 IVC 治疗了一名血色素沉着症患者 (这些患者通常有非常高的铁过载-译者), 没有不良反应或铁状态的显着变化。
- 10) 与任何 I.V. 输液一样, 输液渗到静脉外是可能的。使用端口, 这通常不是问题。我们的护理人员发现, 使用 #23 蝴蝶针浅插入非常可靠, 几乎没有渗透 (取决于患者静脉的状态!)
- 11) IVC 只能以每分钟 0.5 克的速度缓慢静脉滴注。(高达 1.0 克/分钟的速率通常是可以容忍的, 但需要密切观察。患者可能会出现恶心、颤抖和发冷。)
- 12) 它不应该作为静脉推注给药, 因为高剂量的渗透压可能导致外周静脉硬化, 也不应该肌肉或皮下给药。附表列出了各种液体体积的计算渗透压。我们的经验发现, 大多数患者可以耐受低于 1200 mOsm/kg H₂O 的渗透压。低输注速率 (每分钟 0.5 克 IVC) 也会降低张力, 但可以使用高达每分钟 1.0 克的输注速率以实现更高的 IVC 后饱和水平。(在此剂量下, 建议进行前后血清渗透压测量。)

质量(克) -> 体积 (ml) (500 毫升库存)	推荐的稀释度和渗透压	
	稀释	mOsm/L
15 克 -> 30 ml	250 毫升林格氏	909
25 克 -> 50 ml	500 毫升林格氏	795
50 克 -> 100 ml	500 毫升水	1097
75 克 -> 150 ml	250 毫升水	1088
100 克 -> 200 ml	250 毫升水	1085

- 13) 我们目前使用来自 Merit Pharmaceuticals, Los Angeles, CA, 90065 的抗坏血酸钠溶液, MEGA-C PLUS®, 500 mg/mL, pH 范围 5.5-7.0。

VC 治疗量	溶液量		从溶液中抽出并丢弃	剩余溶液	VC 注入溶液中的量	氯化镁注入溶液中的量	最终量	输液速度	总输液时间
	林格液	无菌水							
15 克 (30ml)	250ml		31ml	219ml	30ml	1ml	250ml	0.5-1 克 /分钟	~0.5 小时

25 克	500ml		51ml	449ml	50ml	1ml	500ml	0.5-1 克 /分钟	~1 小时
50 克		500ml	102ml	398ml	100ml	2ml	500ml	0.5-1 克 /分钟	~1.5 小时
75 克		750ml	152ml	598ml	150ml	2ml	750ml	0.5-1 克 /分钟	~2.5 小时
100 克		1000 ml	202ml	798ml	200ml	2ml	1000ml	0.5-1 克 /分钟	~3.5 小时

静脉注射维生素 C(IVC)管理

采取上述所有预防措施并获得患者的知情同意后,主治医师开始以 15、25 和 50 克剂量进行一系列连续三次 IVC 输注,然后是 IVC 后血浆维生素 C 水平,以确定该患者的氧化负荷,以便随后的 IVC 可以得到最佳剂量。

用 IVC 输注后血浆维生素 C 水平监测最初的三次输注。如上所述(科学推理),研究和经验表明达到 ~20 mM (350-400 mg/dL) 峰值血浆浓度的治疗目标是最有效的。(没有观察到 IVC 后血浆维生素 C 水平高达 780 mg/dL 的毒性增加。)15 克 IVC 后的第一个 IVC 血浆水平已被证明具有临床指导意义:低于 100 mg/dL 的水平与更高的氧化应激水平存在相关,可能来自较高的肿瘤负荷、化学/放射损伤、隐藏感染或其他氧化损伤,如吸烟。

在前三个 IVC 之后,可以安排患者每周两次继续使用 25 或 50 克 IVC 剂量(由医生决定),直到从实验室获得 IVC 后血浆水平结果。如果最初的 50 克 IVC 后水平未达到 350 - 400 mg/dL 的治疗范围,则应在下一次预定的 50 克 IVC 后获得另一个 IVC 后维生素 C 水平。如果达到治疗范围,患者将继续接受每周两次 50 克的 IVC 计划,每月进行 IVC 后测定以确保持续的疗效。如果仍未达到治疗范围,则将 IVC 剂量增加至每次输注 75 克维生素 C,共输注四次,此时获得随后的 IVC 后血浆水平。如果患者保持在亚治疗范围内,则 IVC 剂量增加到 100 克水平。

如果在四次输注后 IVC 后剂量仍然低于治疗剂量,则患者可能有隐匿性感染、可能偷偷吸烟或可能有肿瘤进展。在解决这些可能性的同时,临床医生可以选择将 100 克 IVC 的频率增加到每周 3 次。没有输注前后血清渗透压测试以适当调整输注速率以维持接近生理渗透压范围情况下,不推荐超过 100 克的更高输注剂量。

如果不能耐受更高的剂量,或者尽管达到了治疗范围但仍有肿瘤进展,较低的剂量仍然可以增加 IVC 的生物学益处,包括增强免疫反应、减轻疼痛、增加食欲和更好的生活质量。

非常小的患者(例如儿童)和非常大的肥胖患者需要特殊剂量。小患者(<110磅)肿瘤负荷小且无感染的患者可能只需要每周输注2次25克维生素C即可维持治疗范围。大型患者(>220磅)或肿瘤负荷大或感染的患者更有可能需要每周3次100克IVC输注。IVC后血浆水平可作为这种特殊剂量的极好临床指南。

根据我们的经验,大多数癌症患者需要每周2-3次50克IVC输注以维持治疗性IVC血浆水平。所有达到治疗范围的患者仍应每月监测IVC后血浆水平,以确保长期维持这些水平。我们建议患者每天口服至少4克维生素C,尤其是在没有输液的日子,以帮助防止可能的维生素C“反弹效应”。也建议根据具体情况口服硫辛酸。

结论

如果采取本报告中概述的预防措施,维生素C可以通过静脉输注安全地给药,最大剂量为100克或更少。在这些剂量下,峰值血浆抗坏血酸浓度可超过20mM。

为癌症患者提供IVC有几个潜在的好处,使其成为理想的辅助护理选择:

- 癌症患者通常缺乏维生素C,而IVC提供了一种恢复组织维生素C储存的有效方法。
- IVC已被证明可以通过各种指标改善癌症患者的生活质量。
- IVC减少炎症(通过c反应蛋白水平测量)并减少促炎细胞因子的产生。
- 在高浓度下,抗坏血酸优先对肿瘤细胞产生毒性,并且是一种血管生成抑制剂。

研究IVC治疗癌症的下一个关键步骤将是II期研究,其中一些目前正在进行中。IVC也可能有多种其他应用,例如对抗感染、治疗类风湿性关节炎、治疗多动症和其他炎症可能发挥作用的精神疾病。

参考:

Agus, D., Vera, J. & Golde, D., 1999. Stromal cell oxidation: a mechanism by which tumors obtain vitamin C. *Cancer Res.*, Volume 59, pp. 4555-8.

Ashino, H. et al., 2003. Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. *Angiogenesis*, Volume 6, pp. 259-69.

Belin, S. et al., 2009. Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with inhibition of genes necessary to cell cycle progression. *PLoS ONE*, Volume 4, p. e4409.

Benade, L., Howard, T. & Burk, D., 1969. Synergistic killing of Ehrlich ascites carcinoma cells by ascorbate and 3-amino-1,2,4-triazole. *Oncology*, Volume 23, pp. 33-43.

Berlin, S. et al., 2009. Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with inhibition of genes necessary for cell cycle progression. *PLoS ONE*, Volume 4, pp. E44-0.

Block, K. et al., 2008. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer*, Volume 123, pp. 1227-39.

Cameron, E. & Pauling, L., 1976. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *PNAS USA*, Volume 73, pp. 3685-9.

Cameron, E., Pauling, L. & Leibovitz, B., 1979. Ascorbic acid and cancer, a review. *Cancer Res*, Volume 39, pp. 663-81.

Campbell, A. & Jack, T., 1979. Acute reactions to mega ascorbic acid therapy in malignant disease. *Scott Med J*, Volume 24, p. 151.

Campbell, G., Steinberg, M. & Bower, J., 1975. Letter: ascorbic acid induced hemolysis in a G-6-PD deficiency. *Ann Intern Med*, Volume 82, p. 810.

Casciari, J., Riordan, H., Miranda-Massari, J. & Gonzalez, M., 2005. Effects of high dose of ascorbate administration on L-10 tumor growth in guinea pigs. *PRHSJ*, Volume 24, pp. 145-50.

Casciari, J., Riordan, N. S. T. M. X., Jackson, J. & Riordan, H., 2001. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. *Br. J. Cancer*, Volume 84, pp. 1544-50.

Chen, Q. et al., 2008. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *PNAS USA*, Volume 105, pp. 11105-9.

Chen, Q. et al., 2005. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *PNAS USA*, Volume 102, pp. 13604-13609.

Creagan, E. et al., 1979. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer: A controlled trial. *NEJM*, Volume 301, pp. 687-690.

Drisko, J., Chapman, J. & Hunter, V., 2003. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *Am J Coll Nutr*, Volume 22, pp. 118-23.

Du, J. et al., 2010. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, Volume 16, pp. 509-20.

Espey, M. et al., 2011. Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med*, Volume 50, pp. 1610-19.

Espey, M., Chen, Q. & Levine, M., 2009. Comment re: vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of chemotherapy. *Cancer Research*, Volume 69, p. 8830.

Frei, B. & Lawson, S., 2008. Vitamin C and cancer revisited. *PNAS USA*, Volume 105, pp. 11037-8.

- Fromberg, A. et al., 2011. Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells toward cytostatic drugs.. *Cancer Chemother Pharmacol*, Volume 67, pp. 1157-66.
- Fujita, K. et al., 1982. Reduction of adriamycin toxicity by ascorbate in mice and guinea pigs. *Cancer Res*, Volume 309-16, p. 42.
- Geeraert, L., 2012. CAM-Cancer Consortium. Intravenous high-dose vitamin C. [Online] Available at: <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Other-CAM/Intravenous-high-dose-vitaminC>.
- Ginter, E., Bobeck, P. & Vargova, D., 1979. Tissue levels and optimal dosage of vitamin C in guinea pigs.. *Nutr Metab*, Volume 27, pp. 217-26.
- Gonzalez, M. et al., 2002. Inhibition of human breast cancer carcinoma cell proliferation by ascorbate and copper.. *PRHSJ*, Volume 21, pp. 21-3.
- Heaney, M. et al., 2008. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res.*, Volume 68, pp. 8031-8.
- Henson, D., Block, G. & Levine, M., 1991. Ascorbic acid: biological functions and relation to cancer. *JNCL*, Volume 83, pp. 547-50.
- Hoffer, L. et al., 2008. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol*, Volume 1969-74, p. 19.
- Hoffman, F., 1985. Micronutrient requirements of cancer patients.. *Cancer*, 55(Supl. 1), pp. 145-50.
- Hornig, D., 1975. Distribution of ascorbic acid metabolites and analogues in man and animals. *Ann NY Acad Sci*, Volume 258, pp. 103-18.
- Jackson, J. & Hunninghake, R., 2006. False positive blood glucose readings after high-dose intravenous vitamin C. *J Ortho Med*, Volume 21, pp. 188-90.
- Jackson, J., Riordan, H., Hunninghake, R. & Riordan, N., 1995. High dose intravenous vitamin C and long time survival of a patient with cancer of the head and pancreas. *J Ortho Med*, Volume 10, pp. 87-8.
- Keith, M. & Pelletier, O., 1974. Ascorbic acid concentrations in leukocytes and selected organs of guinea pigs in response to increasing ascorbic acid intake. *Am J Clin Nutr*, Volume 27, pp. 368-72.
- Kuether, C., Telford, I. & Roe, J., 1988. The relation of the blood level of ascorbic acid to tissue concentrations of this vitamin and the histology of the incisor teeth in the guinea pig. *J Nutrition*, Volume 28, pp. 347-58.
- Kurbacher, C. et al., 1996. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett*, Volume 103, pp. 183-9.
- Levine, M. et al., 1996. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *PNAS USA*, Volume 93, pp. 3704-9.
- Lin, A., Chen, K., Chung, H. & Chang, S., 2010. The significance of plasma c-reactive protein in patients with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Urological Sci*, Volume 21, pp. 88-92.

Mayland, C., Bennett, M. & Allan, K., 2005. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med*, Volume 19, pp. 17-20.

McCormick, W., 1959. Cancer: a collagen disease, secondary to nutrition deficiency. *Arch. Pediatr.*, Volume 76, pp. 166-171.

Mikirova, N., Casciari, J. & Riordan, N., 2012. Ascorbate inhibition of angiogenesis in aortic rings ex vivo and subcutaneous Matrigel plugs in vivo. *J Angiogenesis Res*, Volume 2, pp. 2-6.

Mikirova, N., Casciari, J., Taylor, P. & Rogers, A., 2012. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Trans Med*, Volume 10, pp. 189-99.

Mikirova, N., Ichim, T. & Riordan, N., 2008. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid. *J Transl Med*, Volume 6, p. 50.

Mikirova, N., Rogers, A., Casciari, J. & Taylor, P., 2012. Effects of high dose intravenous ascorbic acid on the level of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Res Inflamm*, Volume 1, pp. 26-32.

Moertel, C. et al., 1985. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have no prior chemotherapy: a randomized double-blind comparison. *NEJM*, Volume 312, pp. 137-41.

Monti, D. et al., 2012. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One*, Volume 7, p. e29794.

Pollard, H., Levine, M., Eidelman, O. & Pollard, M., 2010. Pharmacological ascorbic acid suppresses syngenic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. *In Vivo*, Volume 2012, pp. 249-55.

Raloff, J., 2000. Antioxidants may help cancers thrive. *Science News*, Volume 157, p. 5.

Riordan, H. et al., 2005. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *PR Health Sci J*, Volume 24, pp. 269-76.

Riordan, H. et al., 2003. Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *PR Health Sci. J.*, Volume 22, pp. 225-32.

Riordan, H., Jackson, J., Riordan, N. & Schultz, M., 1998. High-dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with renal cell carcinoma of the kidney. *J Ortho Med*, Volume 13, pp. 72-3.

Riordan, N., JA, J. & Riordan, H., 1996. Intravenous vitamin C in a terminal cancer patient. *J Ortho Med*, Volume 11, pp. 80-2.

Riordan, N., Roirdan, H. & Meng, X., 1995. Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. *Med Hypotheses*, Volume 44, pp. 207-13.

Rivers, J., 1987. Safety of high-level vitamin C ingestion. In: *Third Conference on Ascorbic Acid*. *Ann NY Acad Sci*, Volume 489, pp. 95-102.

Shinozaki, K. et al., 2011. Ascorbic acid enhances radiation-induced apoptosis in an HL60 human leukemia cell line. *J Radiat Res*, Volume 52, pp. 229-37.

Simone, C., Simone, N. S. V. & CB, S., 2007. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase survival, part 1. *Atlern Ther Health Med*, Volume 13, pp. 22-8.

St. Sauver, J. et al., 2009. Associations between c-reactive protein and benign prostatic hyperplasia lower urinary tract outcomes in a population based cohort. *Am J Epidemiol*, Volume 169, pp. 1281-90.

Taper, H., Keyeux, A. & Roberfroid, M., 1996. Potentiation of radiotherapy by nontoxic pretreatment with combined vitamins C and K3 in mice bearing solid transplantable tumor. *Anticancer Res*, Volume 16, pp. 499-503.

Verrax, J. et al., 2004. Ascorbate potentiates the cytotoxicity of menadione leading to an oxidative stress that kills cancer cells by a non-apoptotic caspase-3 independent form of cell death. *Apoptosis*, Volume 9, pp. 223-33.

Verrax, J. & Calderon, P., 2009. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med*, Volume 47, pp. 32-40.

Vollbracht, C. et al., 2011. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo*, Volume 82, pp. 983-90.

Wong, K. et al., 1994. Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. *Aust N Z J Med*, Volume 24, pp. 410-1.

Yeom, C., Jung, G. & Song, K., 2007. Changes of terminal cancer patients health related quality of life after high dose vitamin C administration. *Korean Med Sci*, Volume 22, pp. 7-11.

Yeom, C. et al., 2009. High-dose concentration administration of ascorbic acid inhibits tumor growth in BALB/C mice implanted with sarcoma 180 cancer cells via the restriction of angiogenesis. *J Transl Med*, Volume 7, p. 70.

Murata, A., Morishige, F. & Yamaguchi, H., 1982. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *Int J Vitam Res Suppl*, Volume 23, pp. 103-13.

Okunieff, P. & Suit, H., 1987. Toxicity, radiation sensitivity modification, and combined drug effects of ascorbic acid with misonidazole in vivo on FSaII murine fibrosarcomas. *JNCI*, Volume 79, pp. 377-81.

Padayatti, S. et al., 2006. Intravenous vitamin C as a cancer therapy: three cases. *CMAJ*, Volume 174, pp. 937-42.

Padayatti, S. & Levine, M., 2000. Reevaluation of ascorbate in cancer treatment: emerging evidence, open minds and serendipity. *J Am Coll Nutr*, Volume 19, pp. 423-5.

Padayatti, S. et al., 2010. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medical practitioners and adverse effects. *PLoS ONE*, Volume 5, p. 11414.

Padayatti, S. et al., 2004. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann. Intern. Med.*, Volume 140, pp. 533-37.

Page, E. et al., 2007. Hypoxia inducible factor-1 (alpha) stabilization in nonhypoxic conditions: role of oxidation and intracellular ascorbate depletion. *Mol Biol Cell*, Volume 19, pp. 86-94.

Pollard, H., Levine, M., Eidelman, O. & Pollard, M., 2010. Pharmacological ascorbic acid suppresses syngenic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. *In Vivo*, Volume 2012, pp. 249-55.

Raloff, J., 2000. Antioxidants may help cancers thrive. *Science News*, Volume 157, p. 5.

Riordan, H. et al., 2005. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *PR Health Sci J*, Volume 24, pp. 269-76.

Riordan, H. et al., 2003. Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *PR Health Sci. J.*, Volume 22, pp. 225-32.

Riordan, H., Jackson, J., Riordan, N. & Schultz, M., 1998. High-dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with renal cell carcinoma of the kidney. *J Ortho Med*, Volume 13, pp. 72-3.

Riordan, N., JA, J. & Riordan, H., 1996. Intravenous vitamin C in a terminal cancer patient. *J Ortho Med*, Volume 11, pp. 80-2.

Riordan, N., Riordan, H. & Meng, X., 1995. Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. *Med Hypotheses*, Volume 44, pp. 207-13.

Rivers, J., 1987. Safety of high-level vitamin C ingestion. In: *Third Conference on Ascorbic Acid*. *Ann NY Acad Sci*, Volume 489, pp. 95-102.

Shinozaki, K. et al., 2011. Ascorbic acid enhances radiation-induced apoptosis in an HL60 human leukemia cell line. *J Radiat Res*, Volume 52, pp. 229-37.

Simone, C., Simone, N. S. V. & CB, S., 2007. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase survival, part 1. *Altern Ther Health Med*, Volume 13, pp. 22-8.

St. Sauver, J. et al., 2009. Associations between c-reactive protein and benign prostatic hyperplasia lower urinary tract outcomes in a population based cohort. *Am J Epidemiol*, Volume 169, pp. 1281-90.

Taper, H., Keyeux, A. & Roberfroid, M., 1996. Potentiation of radiotherapy by nontoxic pretreatment with combined vitamins C and K3 in mice bearing solid transplantable tumor. *Anticancer Res*, Volume 16, pp. 499-503.

Verrax, J. et al., 2004. Ascorbate potentiates the cytotoxicity of menadione leading to an oxidative stress that kills cancer cells by a non-apoptotic caspase-3 independent form of cell death. *Apoptosis*, Volume 9, pp. 223-33.

Verrax, J. & Calderon, P., 2009. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med*, Volume 47, pp. 32-40.

Vollbracht, C. et al., 2011. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo*, Volume 82, pp. 983-90.

Wong, K. et al., 1994. Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. *Aust NZ J Med*, Volume 24, pp. 410-1.

Yeom, C., Jung, G. & Song, K., 2007. Changes of terminal cancer patients health related quality of life after high dose vitamin C administration. *Korean Med Sci*, Volume 22, pp. 7-11.

Yeom, C. et al., 2009. High-dose concentration administration of ascorbic acid inhibits tumor growth in BALB/C mice implanted with sarcoma 180 cancer cells via the restriction of angiogenesis. *J Transl Med*, Volume 7, p. 70.