

文章

氘耗竭联合常规治疗对多形性胶质母细胞瘤患者中位生存时间的改善作用初步研究

G·博尔·索姆莱¹, *, 贝塔·祖苏珊娜·科沃奇¹、安德拉什·帕普²和伊尔迪卡·索姆莱伊¹

¹ HYD癌症研究与药物开发有限责任公司, 匈牙利布达佩斯市维拉尼大街97号1118室;

bzskovacs@hyd.hu (B.Z.K.); isomlyai@hyd.hu (I.S.)

² 塞格德大学阿尔伯特·圣吉奥尔吉医学院公共卫生系

6720 Szeged, Hungary; papp.andras@med.u-szeged.hu

*通信: gsomlyai@hyd.hu

摘要: 多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 和恶性胶质瘤是最常见的原发性恶性脑肿瘤。研究发现, 在减瘤手术后联合使用替莫唑胺 (TMZ) 化疗与放疗 (RT), 可将中位生存期 (MST) 从单独放疗组的 12.1 个月延长至 14.6 个月。本研究重点探讨去氘水 (DDW) 对接受常规治疗的 GBM 患者生存期的影响。在不改变常规治疗方案的前提下, 将患者每日液体摄入量全部替换为 1.5-2 升的 DDW, 以降低体内氘浓度。主要观察指标为中位生存期。结果显示, 接受常规治疗并使用 DDW 的 55 例患者中位生存期达到 30 个月, 显著优于历史对照组的 12.1-14.6 个月。值得注意的是, 两性患者的中位生存期存在显著差异: 男性亚组 (n=33) 为 25 个月, 女性亚组 (n=22) 则达到 42 个月。未接受 TMZ 治疗的患者中位生存期 (MST) 为 27 个月 (38 例患者), 而接受 TMZ 治疗的组别则达到 42 个月 (17 例患者)。在 31 例同时按规范方式服用 DDW 并配合常规治疗的患者中, 其 MST 计算为 30 个月。该组中, 20 例在开始 DDW 治疗前已出现复发的患者 MST 为 30 个月, 而 10 例在开始 DDW 治疗时已处于缓解期的患者 MST 则达到 47 个月。对于同步接受放疗后启动 DDW 治疗的患者亚组, 其 MST 同样为 47 个月; 若在放疗结束后 8 周或更晚才开始 DDW 治疗, MST 则缩短至 25 个月。总体而言, 这些生存期数据较原发性神经胶质瘤 (GBM) 的前瞻性临床数据显著延长。因此, 若在常规治疗基础上辅以 D 细胞清除疗法, 相较于现有靶向或联合疗法, 可在神经胶质瘤晚期阶段实现更优的生存效果。建议在手术前所有阶段及放疗期间联合应用 DDW, 若病情缓解后可重复进行 DDW 疗程。

关键词: 氘耗竭; 氘耗尽水 (DDW); 多形性胶质母细胞瘤; 中位生存时间 (MST)



引用: Somlyai, G.; Kovacs, B.Z.; Papp, A.; Somlyai, I. 通过应用氘耗竭联合常规治疗改善多形性胶质母细胞瘤患者中位生存时间的初步研究。*Biomedicines* **2023**, *11*, 1989. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071989>

学术编辑: Mike-Andrew Westhoff

接收日期: 2023年6月16日

修订日期: 2023年7月6日

接受日期: 2023年7月12日

发布日期: 2023年7月13日



版权所有: ©2023 作者。授权方MDPI, 瑞士巴塞尔。本文为开放获取文章, 根据知识共享署名 (CC BY) 许可协议条款发布 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)。

1. 介绍

原发性脑肿瘤是一组异质性的良性与恶性肿瘤, 起源于脑实质及其周围结构。这类肿瘤是导致成人和儿童发病率及死亡率的重要原因[1, 2]。统计数据显示, 原发性脑肿瘤的总体合并发病率为每 10 万人年 10.82 例[3]。在美国, 多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 和恶性胶质瘤是最常见的原发性恶性脑肿瘤, 其年发病率为

每10万人口中5.26例或每年新增1.7万例确诊病例, 通常预后极差且生活质量低下[4]。多形性胶质母细胞瘤作为侵袭性原发性脑肿瘤, 现有治疗手段效果甚微。即便采用最复杂的减瘤手术联合放疗与替莫唑胺(TMZ)化疗方案, 中位生存期也仅较单纯放疗(RT)延长了2.5个月(从12.1个月增至14.6个月)。更值得注意的是, 放疗联合TMZ方案仅能将疾病进展时间延长6.9个月[5]。对于复发性胶质瘤患者, 其无进展生存期和对TMZ的治疗反应均显著恶化[6]。

恶性胶质瘤患者常出现血栓栓塞、癫痫发作及原有神经症状波动等临床并发症。糖皮质激素和化疗药物引发的不良反应也较为常见, 需妥善管理。尽管治疗手段不断进步, 胶质母细胞瘤(GBM)的治疗仍极具挑战性。要实现最佳治疗效果, 必须采取多学科协作模式, 并充分掌握疾病本身及其治疗可能引发的并发症。

不同研究探讨了天然水中天然存在的氘(16.8 mmol/L)的潜在作用, 结果显示氘的消耗能抑制体外肿瘤细胞生长并导致体内肿瘤消退[7–12]——这显然归因于氢(H)与氘(D)显著不同的化学和物理性质[13, 14], 以及改变D/H比值对细胞生理学产生重大影响[15, 16]。大量研究在含有氘缺失水(DDW)的培养基中对不同细胞系进行验证, 证实了D在细胞周期调控和肿瘤生长中的决定性作用[12, 17–20]。氘的消耗会影响原癌基因和肿瘤抑制基因。当实验动物饮用DDW时, 致癌物暴露诱导的c-Myc、Ha-ras和p53基因表达显著受到抑制[7]。此外, DDW的促凋亡作用已在体外[17]和体内[21]实验中得到证实。作为天然细胞生长调节因子, D蛋白还调控着线粒体氧化还原平衡[22–24]。当D蛋白耗竭时, 线粒体内活性氧(ROS)的生成与清除失衡, 引发氧化应激, 进而导致细胞凋亡[22]。

关于D抑制剂的临床疗效, 已有前瞻性、II期、双盲[10]及回顾性临床研究进行过探讨[10, 11, 25, 26]。回顾性研究中, 研究人员收集了接受DDW治疗的患者使用常规疗法后的临床数据。数据显示: 早期乳腺癌患者(n=158)中位生存期为217个月(18.1年), 晚期患者(n=74)中位生存期为52个月(4.3年), 而未使用DDW的患者中位生存期仅为17个月。单次接受DDW治疗的患者(n=126)中位生存期为9年, 而接受至少两次治疗的患者(n=53)中位生存期更达到24.4年[25]。另一项针对小细胞和非小细胞肺癌患者的研究显示, 使用DDW治疗的男性患者中位生存期为25.9个月, 女性患者为74.1个月——这一数据是肺癌患者常规生存期的2–4倍[11, 26]。

研究显示, 携带IDH1(R132H)突变的GBM患者中位生存期比野生型患者更长[27, 28]。IDH1产生的2-羟基戊二酸能促进Hif1- α 的降解, 通过下调糖酵解途径中的多个基因, 从而抑制Warburg效应[29]。最新PET分析结果进一步证实, IDH1突变对葡萄糖摄取和糖酵解具有抑制作用[30]。

生酮饮食作为辅助癌症治疗手段已被证实具有显著疗效[31]。IDH1基因突变与生酮代谢疗法(KMT)的协同作用, 可同时抑制GBM肿瘤细胞群中的瓦博格效应和Q效应[32], 这一机制为患者长期生存提供了新思路[33]。生酮饮食还能帮助小分子药物安全穿越血脑屏障, 避免产生毒性反应。由于GBM与大多数恶性肿瘤类似, 其ATP合成依赖于代谢性产酸过程。

同时限制可发酵燃料、葡萄糖和谷氨酰胺, 同时增加不可发酵的酮体, 为管理GBM提供了一种无毒的治疗策略[34-36]。

基于DDW的抗癌效果已被证实, 我们推测生酮饮食在癌症治疗中的有益影响至少部分源于其氘消耗效应, 因为当线粒体氧化脂肪而不是碳水化合物时, 由于各种营养素的氘含量不同, 产生的代谢水的氘含量低至118ppm[37]。

本研究基于1994至2020年间55例GBM患者的住院记录, 采用回顾性分析方法。旨在探究DDW摄入对常规治疗联合GBM疗效的影响。研究期间未使用常规治疗, 但患者每日所需水分完全通过DDW补充。主要疗效指标为MST (最大摄氧量)。

数据显示, 当D耗竭疗法与现有常规疗法联合使用时, 可使MST (毛细血管收缩试验) 效果提升数倍。

2. 材料和方法

2.1. 研究人群

本项回顾性研究纳入了匈牙利各地医院接受传统疗法及随访检查的GBM患者。1994年4月至2020年10月期间, 共有55名GBM患者开始服用DDW, 数据收集于2021年1月截止。部分患者用药时间过短 (不足4个月) 或存在用药不当情况 (如交替饮用DDW与普通液体, 或服用浓度不足的DDW)。排除这些不符合条件的受试者后, 最终有33名患者进入详细评估。其中2例患者在确诊多年后才开始服用DDW, 为避免影响MST结果准确性而被排除。最终纳入详细回顾性评估的患者中, 男性21例, 女性10例。

2.2. DDW给药

关于DDW技术及氘元素去除饮用水 (Preventa) 的生产方法用于人类消费的详细说明, 我们此前已有报道[11]。治疗期间, 患者通过饮用1.5至2升Preventa DDW (分别含85、65、45和25ppm氘浓度) 来满足日常饮水需求, 同时继续常规治疗。鉴于慢性阻塞性肺病 (GBM) 预后较差, 我们病例中DDW的使用通常从85ppm氘浓度开始, 每1至3个月调整为65、45和25ppm, 以维持持续的氘元素消耗。若患者达到更长的无进展生存期, 则会将DDW使用周期延长3至6个月, 随后再进行4至6个月的疗程。此后DDW应用周期缩短至3至4个月, 相应延长休息期。整个随访人群中DDW的总使用时长分别为22天至1566天。

研究人员持续向患者提供氘消耗相关的最新信息, 确保患者充分知情并同意参与研究, 同时保障其获取所有可用资料和文献。

2.3. 统计学评价

本研究的唯一终点是生存率, 采用Kaplan-Meier生存估计法结合对数秩检验进行组间比较, 所有统计计算均使用SPSS v25软件 (IBM公司, 美国纽约州阿蒙克) 完成, 本研究为回顾性研究, 所有统计学结果均以 $p<0.05$ 为标准判定具有统计学显著性。

相关性分析采用皮尔逊相关系数, 计算工作由匈牙利巴拉顿富尔德的Adware Research Ltd.公司完成。

3. 结果

3.1. 对55例服用DDW的GBM患者进行的整个研究人群的评价

3.1.1. 整个研究人群的特征

所有参与分析的患者在开始使用DDW前均确诊为GBM。除两名因先前手术已无肿瘤的受试者外, 其余患者肿瘤均在初始阶段存在。所有患者均接受过常规治疗, 包括化疗、放疗、手术、靶向治疗或上述疗法的联合应用。从确诊到开始使用DDW的时间长短不一。

3.1.2. 整个研究人群的中位生存期 (MST)

与历史对照组 (12.1-14.4个月) 相比, 55例使用DDW的患者 (包括仅使用DDW 22-123天的患者) 的MST (95%CI: 9.4-50.5) 为30个月 (图1)。

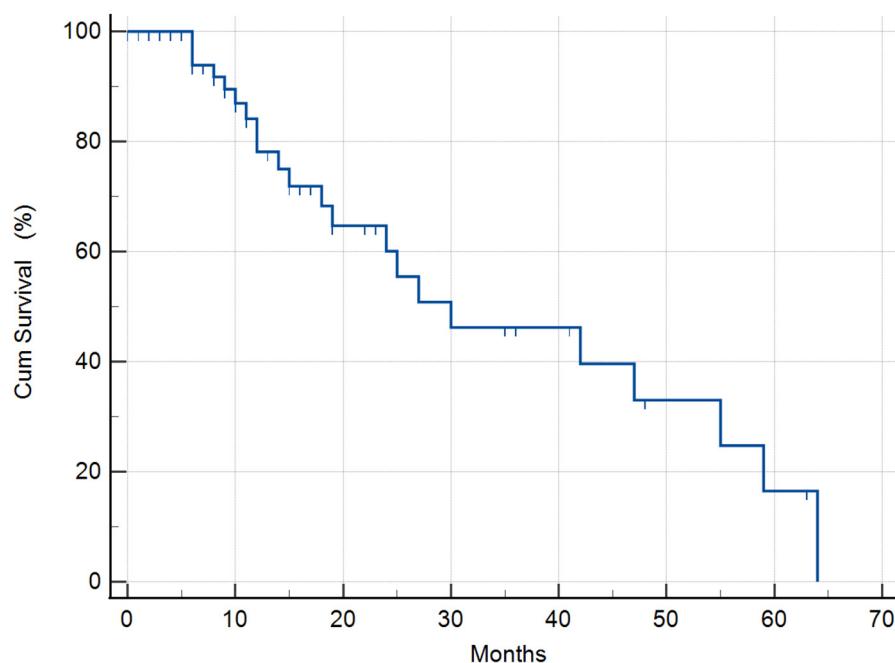


图1.Kaplan-Meier生存曲线图显示, 55例GMB患者 (33例男性, 22例女性) 的总生存期为30个月 (95%置信区间: 9.4-50.5个月), 而基于既往GBM患者数据的总生存期为12.1-14.4个月。生存曲线上的虚线标记表示患者被删失的时间点, 此时患者仍具有生存时间。

3.1.3. 全队列中按性别分列的MST差异

在计算的MST值中, 两性别存在巨大 (但不显著, $p=0.283$) 差异。男性 (33例患者) 亚组的中位生存期为25个月 (95%CI: 15.9-34.0个月), 女性 (22例患者) 亚组为42个月 (95%CI: 18.3-65.6个月) (图2)。

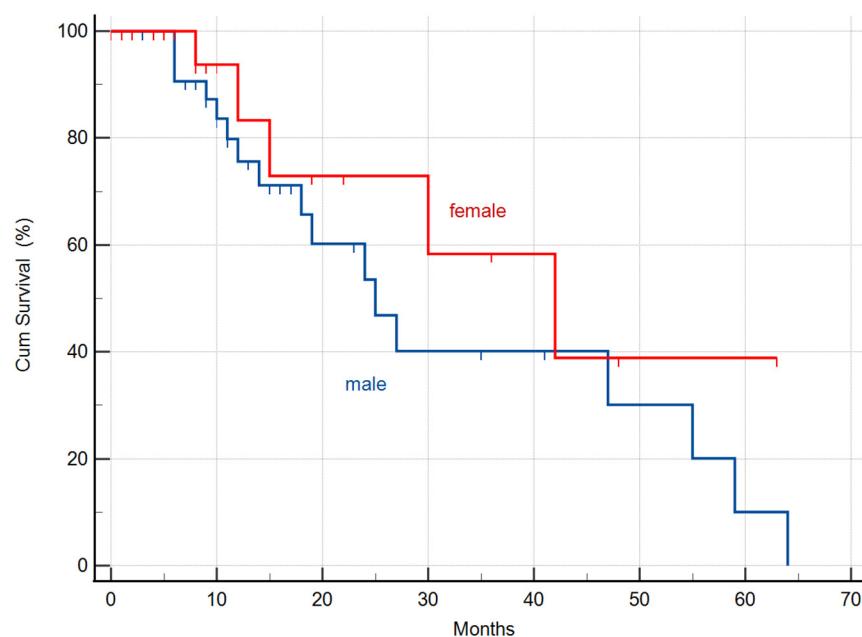


图2. 男性（33）和女性（22）亚组的生存期Kaplan-Meier图分别显示25个月（95%CI: 15.9-34.0）和42个月（95%CI: 18.3-65.6）MST。

3.1.4. 整个研究人群生存时间与DDW摄入持续时间的相关性

为评估使用DDW的持续时间与生存期之间的相关性，我们计算了皮尔逊相关系数(r)。结果显示相关系数 r 值为0.692（远超0.5的强相关临界值），表明延长DDW使用时间能显著延长生存期（图3）。图中斜线上方的点状数据表明，即使缩短DDW使用时间也可能获得更长的生存期，但这也可能反映出研究人群在肿瘤分期、肿瘤大小及常规治疗方案等方面个体差异。

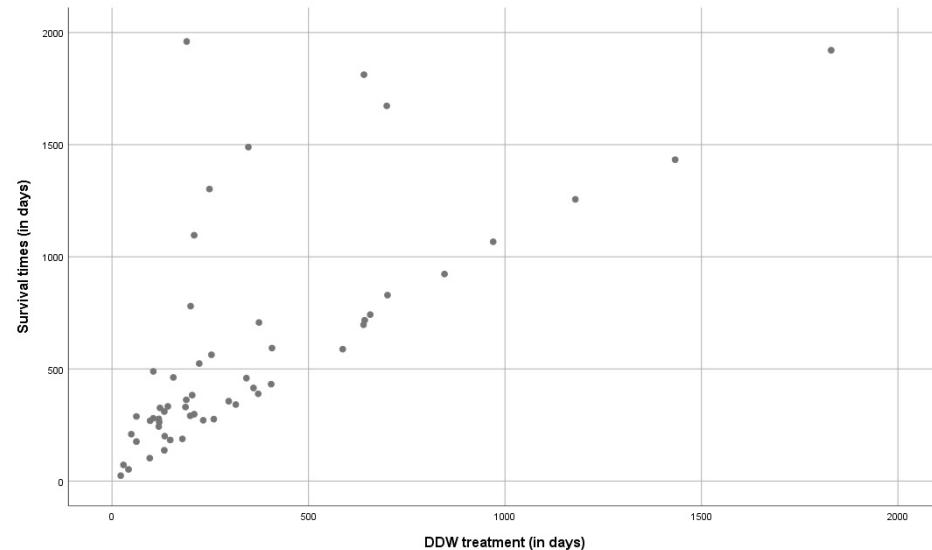


图3.55例GBM患者全研究人群的生存时间与DDW持续用药时间的相关性。得到的“ r ”值为0.692，表明DDW持续用药时间与生存期之间存在强相关性。

3.1.5. 按替莫唑胺治疗分层的整个研究人群中的MST

大多数患者在替莫唑胺（TMZ）获批上市前数年就已入组研究，而该药物上市后数年间仍存在使用限制。这一特殊背景为评估未接受TMZ治疗与接受TMZ治疗的亚组生存情况提供了契机。数据显示，未接受TMZ治疗的38例患者中位生存期为27个月（95%置信区间：18.8-35.1个月），而接受TMZ治疗的17例患者中位生存期则达到42个月（95%置信区间：14.6-69.3个月），两组间未观察到统计学显著差异（ $p=0.797$ ）。值得注意的是，这两个亚组的中位生存期均约为历史对照组的三倍（表1）。

表1.所有GBM患者的结果。

组	子组	群组大小	MST (月)
历史对照	接受过放疗	12.1	
	接受放疗+TMZ治疗	14.6	
所有55例患者		55	30 (95% CI: 9.4-50.5)
	未使用TMZ处理	38	27 (95% CI: 18.8-35.1)
	经TMZ处理	17	42 (95% CI: 14.6-69.3)
	男人	33	25 (95% CI: 15.9-34.0)
	女性	22	42 (95% CI: 18.3-65.6)
选择31例患者			30 (95% CI: 0.5-59.4)
	DDW治疗初期复发DDW治疗初期缓解DDW联合	20	30 (95% CI: 22.6-37.3)
		10	47 (95% CI: 0.0-0.0)
	放疗	24	47 (95% CI: 18.8-75.1)
	DDW放疗后	7	25 (95% CI: 14.5-35.4)

3.2. 对31例GBM患者的详细评价

患者在确诊后开始服用DDW的时间各不相同（0-542天，中位数57天），而DDW的服用时长则介于133至1566天之间。

3.2.1. 31例GBM患者的选择性中位生存期

与历史对照组相比，接受DDW联合常规治疗的31例患者的MST显著更长。他们的中位生存时间为30个月（95%CI: 0.5-59.4）（图4），这表明该病例亚组代表了55例患者的整体队列。

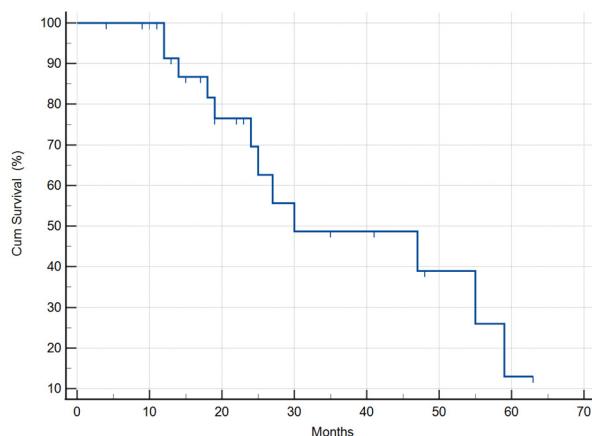


图4.选择的31例GBM患者研究人群的生存期Kaplan-Meier图显示，MST为30（95%CI: 0.5-59.4）个月，而基于GBM患者的历史数据，MST为12.1-14.4个月。

3.2.2. 按复发状态分层的31例GBM患者MST计算结果

这31例病例被分为两类：一类是在开始使用DDW前处于缓解期，另一类是曾出现复发。

在DDW治疗前出现复发的患者亚组（20例）中，无进展生存期（MST）为30个月；而在DDW治疗开始时已处于缓解期（因此复发时间较晚）的患者亚组（10例）中，MST则为47个月（见表1）。但由于样本量较小，该差异未达到统计学显著性（ $p=0.246$ ）。本分析中排除了一例未复发患者。

3.2.3. 按放疗分层的研究人群MST计算

研究对象根据DDW治疗开始时间分为两组：一组在放疗开始时同步启动（即同步或在最后一次放疗后8周内），另一组则在放疗结束后超过8周才开始。数据显示，同步启动DDW治疗的患者亚组中，中位生存期（MST）为47个月（95%置信区间：18.8-75.1个月），而另一组为25个月（95%置信区间：14.5-35.4个月）（图5）。不过样本量较小，导致无法检测出显著差异（ $p=0.942$ ）。

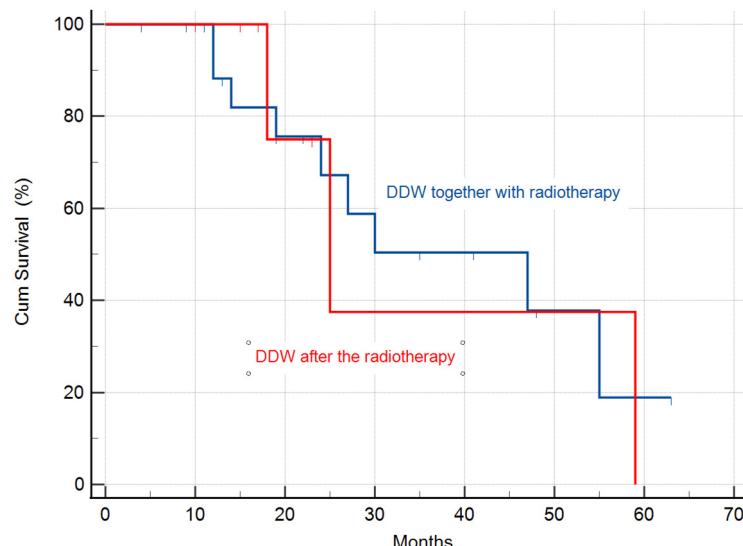


图5.DDW联合放疗患者的生存期Kaplan-Meier曲线图。联合放疗组的中位生存期（MST）为47个月（95%CI: 18.8-75.1），而放疗结束后数月才开始DDW治疗的患者组中位生存期为25个月（95%CI: 14.5-35.4）。

4. 讨论

氢的两种同位素——氕（ ^1H ）与氘（ ^2H ）——质量差为100%，这导致它们的化学和物理性质发生显著变化[13, 14]。高浓度下氘的影响已得到深入研究，[15,16,38] 但这些研究忽略了天然存在的D在16.8 mmol/L浓度下的存在。

通过体外和体内实验已经证明，自然存在的氘是细胞生长的核心因素，氘的消耗诱导肿瘤细胞凋亡，导致部分或完全的肿瘤消退[9, 12, 17, 21]。

本研究受试者在开始使用DDW时的疾病阶段、诊断与用药间隔时间，以及所接受的传统治疗方案均存在差异（这是回顾性数据收集分析中常见的典型情况）。为最大限度获取相关信息，

将DDW与常规疗法联合应用时，其疗效如何？首先对所有55例参与研究的GBM患者进行生存期评估，随后（排除DDW消耗周期过短或无DDW长期生存的患者后）对其中31例进行详细分析。所有结果汇总于表1。

DDW的持续使用时间和生存期呈正相关（ $r=0.692$ ），这进一步支持了GBM患者中DDW确实具有抗肿瘤作用（图3）。

本研究中观察到的生存时间明显长于原发性GBM患者的前瞻性临床数据[3-6]，这表明D耗竭和常规治疗联合可为晚期GBM患者提供比目前任何靶向或联合治疗更长的生存期。

基于氘元素耗竭对生物效应的科学证据[9, 12, 18, 22, 39]，本研究的重要目标是寻找DDW与传统疗法的最佳联合方案。表1数据显示，DDW的使用显著增强了TMZ和放疗的疗效。患者在开始DDW治疗时处于缓解状态，且接受47个月的中位生存期（MST），这与我们早期研究结果一致——DDW能延长无进展生存期和/或预防复发[7, 10, 11, 25]。推荐方案包括：术后即刻开始DDW治疗，在放疗期间持续使用含85ppm氘浓度的DDW，末次放疗后2-3周将氘浓度降至65ppm，同时根据Stupp方案进行TMZ治疗[5]；1-3个月后将氘浓度进一步降至45ppm和25ppm。

雌性（42.0个月）与雄性（25.0个月）小鼠的生存期存在显著差异，这可能与氘元素耗竭引发的癌基因表达差异有关，此前在雌雄小鼠中已有类似发现[7]。此外，另一项关于非小细胞肺癌的人体研究显示，从确诊日期计算的生存期存在显著差异（雄性41.2个月，雌性107.0个月）[11]。

根据临床前毒理学研究[40]以及前瞻性与回顾性临床试验[8, 10, 25, 26]，经证实口服DDW治疗是安全且无害的。

研究发现，氘元素缺乏条件下肿瘤细胞系的体外生长抑制、临床观察到的无进展生存期延长，以及乳腺癌和肺癌患者复发预防效果[25, 26]均存在一致性。每日摄入1.5-2升含105ppm氘元素的DDW，可使体内氘浓度每日降低约1ppm。长期使用相同氘含量的DDW可达到平衡状态。为持续降低体液中的氘浓度，建议每2-3个月更换氘含量低20ppm的DDW。亚自然氘浓度对细胞层面产生的显著影响——包括诱导细胞凋亡[9, 12, 17, 20, 41]以及抑制肿瘤细胞迁移[11]——可能共同作用于延长无进展生存期（MST）和预防复发，这些效应在摄入DDW的肿瘤患者中均得到证实[8, 10]。

采用生酮饮食的患者代谢参数的变化及其有益的抗肿瘤作用已得到充分证实[42-44]。生酮饮食中天然的低D脂类通过阻止细胞将D/H比值提高到阈值，对肿瘤生长具有显著的抑制作用。

研究证实，D-脱氧核苷（D-depletion）疗法不仅能为传统治疗方案带来额外益处，还可整合到GBM的标准治疗方案中。对GBM患者而言，最佳治疗方案是将DDW疗法与常规治疗相结合。建议在疾病各阶段均采用DDW疗法，包括术前、放疗期间以及病情缓解后的重复DDW疗程。

这项回顾性研究虽存在明显局限，但有助于评估前瞻性研究的必要性和可行性。

5. 结论

氘元素耗竭显著延长了晚期GBM患者的生存期。研究表明，氘耗竭疗法能为常规治疗提供额外益处，并在延缓疾病进展方面发挥重要作用。建议在手术前所有阶段同步采用DDW疗法，与放疗和化疗联合使用。

作者贡献：概念设计由G.S.和I.S.共同完成；方法论由G.S.负责；软件开发由A.P.完成；验证工作由G.S.执行；正式数据分析由A.P.负责；研究调查由G.S.、B.Z.K.和I.S.共同完成；资源调配由G.S.和I.S.协调；数据管理由A.P.负责；初稿撰写由G.S.、B.Z.K.和I.S.共同完成；论文审校由A.P.和I.S.完成；可视化设计由B.Z.K.负责；项目督导由G.S.承担；经费申请由G.S.负责。所有作者均已审阅并同意最终发表的论文版本。

资金：本研究由HYD有限责任公司癌症研究和药物开发部资助。

伦理委员会声明：本研究为回顾性研究，故无需伦理审批。

知情同意声明：从患者处获得口头知情同意，同意在本文中发表其匿名信息。

数据可用性声明：未创建新数据。

利益冲突：作者声明，本研究由HYD LLC为癌症研究和药物开发进行。HYD LLC已注册Vetera-DDW-25氘化抗癌药品用于治疗家庭宠物，并将Preventa氘化饮用水商业化用于人类消费。

参考文献

1. Lacy, J.; Saadati, H.; Yu, J. 脑肿瘤并发症及其治疗. *Hemat.Oncol.Clin.N.Am.* **2012**, *26*, 779–796. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. 雅克, G.; 科马克, O. 中枢神经系统肿瘤. 《临床神经学手册》 **2013**, *112*, 931–958. [\[PubMed\]](#)
3. DeRobles, P.; Fiest, K.M.; Frolkis, A.D.; Pringsheim, T.; Atta, C.; St.Germaine-Smith, C.; Day, L.; Lam, D.; Jette, N. 原发性脑肿瘤的全球发病率和患病率：系统综述和荟萃分析. *Neuro-Oncology* **2015**, *17*, 776–783. [\[CrossRef\]](#)
4. 大村, A.; 德安吉利斯, L.M. 胶质母细胞瘤和其他恶性胶质瘤：临床综述. *美国医学协会杂志* **2013**, *310*, 1842–1850. [\[十文\]](#)
5. 斯图普, R.; 梅森, W.P.; 范登本特, M.J.; 韦勒, M.; 费舍尔, B.; 塔普霍恩, M.J.B.; 贝兰杰, K.; 布兰德斯, A.A.; 马罗西, C.; 博格达恩, U. 等. 胶质母细胞瘤的放疗联合同步辅助替莫唑胺治疗. 《新英格兰医学杂志》 **2015**, *352*, 987–996. [\[交叉引用\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. 杨, W.K.; 阿尔布莱特, R.E.; 奥尔森, J.; 弗雷德里克斯, R.; 芬克, K.; 普拉多斯, M.D.; 布拉达, M.; 斯宾斯, A.; 霍尔, R.J.; 夏皮罗, W. 等. 复发性多形性胶质母细胞瘤患者中替莫唑胺vs.丙卡巴肼的II期研究. 《英国癌症杂志》 **2000**, *83*, 588–593. [\[交叉引用\]](#)
7. Gyongyi, Z.; Somlyai, G. 德特里姆耗竭可降低致癌物处理小鼠中c-myc、Ha-ras和p53基因的表达. *In Vivo* **2000**, *14*, 437–440.
8. 克伦佩尔斯, K.; 索姆莱伊, I.; 索姆莱伊, G. 肺癌脑转移患者饮用氘水效果的回顾性研究. 《综合癌症治疗》 **2008**, *7*, 172–181. [\[交叉引用\]](#)
9. Cong, F.S.; Zhang, Y.R.; Sheng, H.C.; Ao, Z.H.; Zhang, S.Y. 脱氘水通过诱导细胞凋亡抑制人肺癌细胞生长 **2010**, *1*, 277–283. [\[交叉引用\]](#)
10. 科维什, A.; 古勒, I.; 克伦佩尔斯, K.; 索姆莱伊, I.; 亚诺什, I.; 琼吉, Z.; 萨巴, I.; 恩伯, I.; 索姆莱伊, G. 氘耗竭可能延缓前列腺癌的进展. 《癌症治疗杂志》 **2011**, *2*, 548–556. [\[交叉引用\]](#)
11. 索姆莱伊, G.; 科夫奇, B.Z.; 索姆莱伊, I.; 帕普, A.; 纳吉, L.I.; 普斯卡什, L.G. 德氘元素耗竭可抑制肺癌细胞体外生长和迁移，并使接受常规治疗的非小细胞肺癌患者的中位生存期延长数倍. **2021年《癌症研究与治疗杂志》第9卷**, 12–19页. [\[交叉引用\]](#)
12. Somlyai, G.; Jancsa, G.; Jankli, G.; Vass, K.; Barna, B.; Lakics, V.; Gaál, T. 天然存在的氘对细胞的正常生长速率至关重要. *FEBS Lett.* **1993**, *317*, 1–4. [\[交叉引用\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Katz, J.J.; Crespi, H.L. 生物系统中的同位素效应. 见于化学反应中的同位素效应; Collins, C.J., Bowman, N.S.编; Van Noststrand Reinhold: New York, NY, USA, 1971; pp.286–363.
14. Jancsa, G. 同位素效应. 见于《核化学手册》; Vártes, A.、Nagy, S.、Klencszer, Z.编; Kluwer Academic Publishers: 荷兰多德雷赫特, 2003年; 第85-116页。
15. 恩莱特, J. 重水延缓生物节律过程. 《比较生理学杂志》 **1971**, *72*, 1–16. [\[交叉引用\]](#)
16. 哈维, E.N. 重水的生物效应. 《生物学公报》 **1934**, *66*, 91–96. [\[交叉引用\]](#)

17. Somlyai, G.; Laskay, G.; Berk²nyi, T.; J_ıkli, G.; Jancsa, G. 天然存在的氘可能在细胞信号传导中起核心作用。见于《同位素标记化合物的合成与应用》; Heys, J.R., Melillo, D. 编; John Wiley and Sons Ltd.: New York, NY, USA, 1988; pp.137–141。
18. 亚瓦里, K.; 库舍什, L. 《氘化水通过诱导细胞周期阻滞抑制人MCF7乳腺癌细胞系增殖》。《营养与癌症》2019, 71, 1019–1029。[交叉引用]
19. Syroeshkin, A.; Levitskaya, O.; Uspenskaya, E.; Pleteneva, T.; Romaykina, D.; Ermakova, D. 脱氘水作为癌症治疗辅助剂 2019, 10, 112–117。
20. 兹拉茨基, I.A.; 兹拉茨卡, A.V.; 安蒂波娃, N.V.; 西罗什金, A.V. 《氘对正常细胞和癌细胞体外形态功能特征的影响》。《微量元素与电解质》2018, 35, 211–214。[交叉引用]
21. Somlyai, G.; Laskay, G.; Berk²nyi, T.; Galb_ıcs, Z.; Galb_ıcs, G.; Kiss, S.A.; J_ıkli, G.; Jancsa, G. 脱氘水的生物学效应: 癌症治疗的新工具 1998, 30, 91–94。
22. 张旭、盖塔尼·M、切尔诺布罗夫金·A、祖巴列夫·R·A. 氘贫化水的抗癌作用——氧化还原失衡引发氧化应激。《分子细胞蛋白质组学》2019, 18, 2373–2387。[交叉引用]
23. 张, X.; 王, J.; 祖巴列夫, R.A. 水中微量氘富集可作为抗氧化剂: 氘是细胞生长调节剂吗? Mol. Cell. Proteom. 2020, 19, 1790–1804。[交叉引用]
24. 博罗斯, L.G.; 达戈斯蒂诺, D.P.; 卡茨, H.E.; 罗斯, J.P.; 梅耶特, E.J.; 索姆莱伊, G. 三羧酸底物循环中氘耗尽水交换反应对细胞转化的亚分子调控机制。Med. Hypothesis 2016, 87, 69–74。[交叉引用][PubMed]
25. 克伦佩尔斯, K.; 索姆莱伊, I.; 琼吉, Z.; 恩伯, I.; 巴洛格, K.; 阿博尼, O.; 索姆莱伊, G. 一项回顾性研究, 探讨乳腺癌患者在常规治疗基础上接受氘素耗竭疗法后的生存情况。《癌症研究与治疗杂志》2013, 194–200。[跨学分]
26. Gyongyi, Z.; Bud_ın, F.; Szaba, I.; Ember, I.; Kiss, I.; Krempels, K.; Somlyai, I.; Somlyai, G. 脱氘水对肺癌患者生存的影响及小鼠肺部Kras, Bcl2和Myc基因表达 2003, 65, 240–246。[CrossRef][PubMed]
27. 严, H.; 帕森斯, D.W.; 金, G.; 麦克伦登, R.; 拉希德, B.A.; 袁, W.; 科斯, I.; 巴蒂尼克-哈伯勒, I.; 琼斯, S.; 里金斯, G.J.; 等。胶质瘤中IDH1 DD.和IDH2突变。新英格兰医学杂志 2009, 360, 765–773。[交叉引用] [PubMed]
28. 吕夫, S.; 特格尔, E.; 萨多内斯, J.; 夸蒂耶, E.; 于伊勒布罗克, M.; 杜福尔, S.; 勒梅尔西耶, M.; 德维特, O.; 萨尔蒙, I.; 米肖特, A. 等。IDH1基因突变状态与复发性胶质瘤患者生存率的相关性研究。《抗癌研究》2011, 31, 4457–4463。[交叉引用]
29. 切斯内隆, C.; 肖梅尔, M.M.; 布劳, M.D.; 阿尔-纳贾尔, M.; 斯特奇辛, O.D.; 陈, J.A.; 奥-皮珀, R.; 罗南, S.M.; 韦斯, S.; 卢赫曼, H.A. 等。乳酸脱氢酶在IDH突变型胶质瘤中的沉默作用。《神经肿瘤学》2014, 16, 686–695。[交叉引用]
30. 刘, F.M.; 高, Y.F.; 孔, Y.; 关, Y.; 张, J.; 李, S.H.; 叶, D.; 温, W.; 左, C.; 华, W. 低葡萄糖消耗对FDG-PET显示IDH1突变胶质瘤的诊断价值。BMC Cancer 2021, 21, 83。[交叉引用]
31. 西弗里德, T.N.; 弗洛雷斯, R.E.; 波夫, A.M.; 达戈斯蒂诺, D.P. 癌症作为一种代谢性疾病: 对新型治疗药物的影响。Carcinogenesis 2014, 35, 515–527。[交叉引用]
32. 西弗里德, T.N.; 穆克吉, P.; 伊耶克西奇, M.S.; 斯洛卡姆, A.; 卡拉米安, M.; 斯皮诺萨, J.P.; 奇诺波洛斯, C. 《将生酮代谢疗法作为乳腺癌管理的补充或替代方法的探讨》。Front.Nutr. 2020, 7, 21。[交叉引用]
33. 西弗里德, T.N.; 希瓦内, A.G.; 卡拉米安, M.; 马鲁恩, J.C.; 穆克吉, P.; 祖科利, G. 《不使用化疗或放疗的生酮代谢疗法对IDH1突变型胶质母细胞瘤的长期管理: 80个月随访病例报告》。Front.Nutr. 2021, 8, 281。[交叉引用]
34. 穆克吉, P.; 奥古尔, Z.M.; 李, M.; 希尔, C.; 格林伍德, B.; 多米诺, M.A.; 孔达克奇, G.; 纳拉因, N.R.; 基比什, M.A.; 布隆森, R.T. 等。限制热量的生酮饮食与谷氨酰胺靶向治疗晚期实验性胶质母细胞瘤的疗效研究 2019, 2, 200。[交叉引用] [PubMed]
35. 丹尼, C.A.; 海内克, K.A.; 金, Y.P.; 白克, R.C.; 洛, K.S.; 巴特斯, T.D.; 布朗森, R.T.; 普拉特, F.M.; 塞弗里德, T.N. 限制性生酮饮食可增强N-丁基脱氧诺吉列霉素对成年桑德霍夫病小鼠脑内GM2积聚的治疗作用。《神经化学杂志》2010, 113, 1525–1535。[交叉引用]
36. 阿尔蒂诺兹, M·A; 奥兹皮纳尔, A; 塞弗里德, T·N。辛酸(辛酸)作为胶质母细胞瘤潜在脂肪酸化疗药物。前列腺白细胞必需脂肪酸 2020, 159, 102142。[交叉引用] [PubMed]
37. 巴索夫, A.A.; 比科夫, I.M.; 巴里舍夫, M.G.; 吉马科夫, S.S.; 比科夫, M.I. 食品中氘浓度的测定及水同位素组成变化对实验动物氧化参数和重氢同位素含量的影响。Vopr.Pitan. 2014, 83, 43–50。[PubMed]
38. Rundel, P.W.; Ehleringer, J.R.; Nagy, K.A. 稳定同位素在生态研究中的应用; Springer: New York, NY, USA, 1988.
39. 西尼亞克, I.E.; 图鲁索夫, V.S.; 格里戈里耶夫, A.I.; 扎里泽, D.G.; 盖达迪莫夫, V.B.; 古斯科娃, E.I.; 安托希娜, E.E.; 戈尔科娃, T.G.; 特鲁哈诺娃, L.S. 《火星探测任务中氘水供应的可行性研究》。《航空航天环境医学》2003, 37, 60。
40. Torok, G.; Cs_ık, M.; Pint²r, A. 基质中不同浓度氘对细菌生长和致突变作用的影响。Eg²szs²gtudom_ıny/Health Sci. 2000, 44, 331。
41. Somlyai, G.; Moln_ır, M.; Laskay, G.; Szaba, M.; Berk²nyi, T.; Guller, I.; Kov_ıcs, A. 天然存在的氘的生物学意义: 氘耗竭的抗肿瘤作用。Orv.Hetil. 2010, 151, 1455。[交叉引用]

42. 库埃斯瓦, J.M.; 陈, G.; 阿隆索, A.M.; 伊西多罗, A.; 米塞克, D.E.; 哈纳什, S.M.; 比尔, D.G. 肺腺癌的生物能量特征是癌症诊断和预后的分子标记。 *Carcinogenesis* **2004**, *25*, 1157–1163。[[交叉引用](#)]
43. 周伟、穆克吉·P、基比什·M·A、马基斯·W·T、曼蒂斯·J·G、塞弗里德·T·N. 限制热量的生酮饮食：治疗恶性脑癌的有效替代疗法。 *营养与代谢* **2007**, *4*, 5. [[交叉引用](#)]
44. Khodadadi, S.; Sobhani, N.; Mirshekar, S.; Ghiasvand, R.; Pourmasoumi, M.; Miraghajani, M.; Dehsoukhteh, S.S. 《动物模型中生酮饮食对肿瘤细胞生长和存活时间的影响：系统综述》. *国际预防医学杂志* **2017**, *8*, 35. [[CrossRef](#)]

免责声明/出版者说明：所有出版物中的陈述、观点和数据仅代表作者（们）及贡献者（们）的个人立场，与MDPI及/或编辑（们）无关。对于因内容中提及的任何观点、方法、指导或产品导致的人身伤害或财产损失，MDPI及/或编辑（们）概不负责。