

·综述·

双氢青蒿素对消化道肿瘤作用及其机制的研究进展

张亚奇¹, 潘明胜², 田彦军², 张国荣³

(1.天水市中西医结合医院肿瘤科,甘肃 天水 741020;

2.天水市中西医结合医院消化科,甘肃 天水 741020;

3.兰州大学第一医院药剂科,甘肃 兰州 730000)

摘要:双氢青蒿素(DHA)是青蒿素的衍生物,具有良好的抗疟疾作用,同时还具有良好的抗肿瘤作用。胃癌、肝癌、食管癌、直肠癌等消化道肿瘤在全部肿瘤中所占的比例非常大,每年导致了数量巨大的死亡人数。研究表明 DHA 对消化系统肿瘤有良好的抑制作用,在临床上 DHA 已经被用来治疗各种消化系统肿瘤。本文就 DHA 对食管癌、胃癌、直肠癌、肝癌、胰腺癌、胆囊癌等消化系统肿瘤的作用及其分子机制的研究做一综述,为 DHA 治疗消化道肿瘤的进一步研究奠定基础。

关键词:双氢青蒿素;消化道肿瘤;抗癌作用;分子机制

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.14.038

文章编号:1006-1959(2023)14-0173-06

Research Progress on the Function and Mechanism of Dihydroartemisinin in Digestive Tract Tumors

ZHANG Ya-qi¹, PAN Ming-sheng², TIAN Yan-jun², ZHANG Guo-rong³

(1.Department of Oncology,Tianshui Cooperation Traditional Chinese and Western Medicine Hospital,Tianshui 741020,Gansu,China;

2.Department of Gastroenterology,Tianshui Cooperation Traditional Chinese and Western Medicine Hospital,
Tianshui 741020,Gansu,China;

3.Department of Pharmacy,the First Hospital of Lanzhou University,Lanzhou 730000,Gansu,China)

Abstract: Dihydroartemisinin (DHA) is a derivative of artemisinin, which has good anti-malarial and anti-tumor effects. Digestive tract tumors such as gastric cancer, liver cancer, esophageal cancer, and colorectal cancer account for a large proportion of all tumors, resulting in a huge number of deaths each year. Studies have shown that DHA has a good inhibitory effect on digestive system tumors, and DHA has been used to treat various digestive system tumors clinically. This article reviews the effects and molecular mechanisms of DHA on digestive system tumors such as esophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, liver cancer, pancreatic cancer and gallbladder cancer, and lays a foundation for further research on DHA in the treatment of digestive system tumors.

Key words: Dihydroartemisinin; Digestive tract tumors; Anticancer effect; Molecular mechanism

中草药作为抗肿瘤药物已经使用了较长的时间,这主要是由于它们具有抗炎活性,含有各种抗肿瘤活性化合物^[1]。这些抗肿瘤中药对肿瘤微环境和肿瘤免疫具有细胞毒性和调控作用,能够改善化疗效果^[2]。双氢青蒿素(Dihydroartemisinin,DHA)是青蒿素的衍生物之一,除了具有良好的抗疟效果外,也显示出了良好的抗肿瘤能力^[3]。这主要是由于 DHA

可以调控与生长信号、凋亡、增殖、血管生成、组织浸润和转移相关的基因和蛋白的表达,进而实现肿瘤细胞生长的抑制和凋亡。消化道系统肿瘤包括胃癌、肝癌、食管癌、直肠癌等,这些肿瘤都是日常生活中最常见的恶性肿瘤,不易治愈,每年造成了大量人员死亡^[4,5]。本文综述了 DHA 在消化道系统肿瘤中的研究进展,重点关注最新的 DHA 对消化道系统肿瘤的抑制作用及其分子机理,以期 DHA 治疗消化道系统肿瘤的研究提供新的思路和方法。

1 双氢青蒿素结构与功能

青蒿素是从黄花蒿茎叶中提取的倍半萜内酯药物,主要用于恶性疟疾的治疗。DHA 是青蒿素的衍生物,CAS 号:71939-50-9,分子式:C₁₅H₂₄O₅,分子量:284.35。该药主要也用于各种类型疟疾症状的控

基金项目:甘肃省自然科学基金(编号:21JR1RA068)

作者简介:张亚奇(1982.8-),男,甘肃天水人,本科,主治医师,主要从事肿瘤临床用药研究

通讯作者:张国荣(1976.6-),男,甘肃天水人,本科,主任药师,主要从事医院药学研究

制,尤其是对抗氯喹恶性及凶险型疟疾具有良好的治疗效果。另一方面,DHA 对白血病细胞、肝癌细胞以及胃癌细胞都具有选择性细胞毒性,也有研究表明 DHA 对白血病、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌等也具有治疗作用。

有关 DHA 对肿瘤的作用及其机制的研究目前比较多,可以总结为以下几类情况^[6]:DHA 能够通过抑制 NF- κ B 信号通路、TGF- β 信号通路、hedghegog 信号通路、PI3K/AKT/HIF-1 κ 信号通路、JAK2/STAT3 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路、AKT/GSK-3 β /Cyclin D1 信号通路、AKT/mTOR/STAT3 信号通路,来抑制癌细胞增殖、癌细胞血管产生、癌细胞转移;通过激活 JNK1/2 信号通路、p38 MAPK 信号通路、线粒体介导的 Caspase 依赖性细胞凋亡信号通路、死亡受体介导的凋亡信号通路等,来促进癌细胞自噬、癌细胞凋亡、癌细胞周期停止,最终起到治疗癌症的作用。

2 消化道系统肿瘤

消化系统包括消化管和消化腺。目前,我国死亡率最高的恶性肿瘤除肺癌之外,其它大多数都属于消化道系统肿瘤,主要包括胃癌、肝癌、食管癌、结肠癌、直肠癌。消化系统肿瘤早期症状不明显,在晚期主要症状包括消化功能紊乱、黑便、大便带血等^[7]。该类疾病治疗以手术、化疗、靶向药物为主。在没有转移的情况下,手术切除为主要治疗方案。当癌变出现转移情况时,病情一般已经属于晚期,此时全身化疗为主要治疗方案。中医药在肿瘤术后康复、减轻并发症等多方面具有良好的效果。消化系统肿瘤手术后,患者会出现体重会急速下降、浑身乏力、饮食减少、畏光怕冷等问题^[8]。对于这些情况,中药具有良好的治疗效果^[9]。另一方面,放疗、化疗对患者身体的损伤非常大,造成食欲减退以及白细胞减低。中药在纠正放、化疗毒副作用方面也有很好的效果,也能够减轻肿瘤晚期患者痛苦及延长生存时间^[10]。综上所述,采用中药方法可以对消化道系统肿瘤产生很好地辅助治疗作用,也对消化系统肿瘤患者手术后康复及减少化疗副作用都有着良好的效果。

3 双氢青蒿素与消化道系统肿瘤

3.1 双氢青蒿素与食管癌 食管癌(esophageal cancer, EC)是一种异质性的胃肠道恶性肿瘤,我国每年死

与该病的人约为 150 000,在常见癌症中死亡人数位居第 4 位。患者通过化疗和手术治疗之后,5 年生存率处于较低的水平^[11]。Chen X 等^[12]发现 DHA 能够抑制食道癌细胞 Eca109 和 TE-1 细胞的转移。这种作用是 DHA 通过诱导 Akt/mTOR 轴介导的自噬作用来实现。Li QR 等^[13]发现 hTERT 在食管鳞状癌中显著上调,过表达 hTERT 明显促进食管鳞状癌细胞体外增殖和迁移。DHA 能显著抑制食管癌细胞株 Eca109、KYSE150 和 TE1 的增殖、迁移,并在 mRNA 和蛋白水平上显著下调 hTERT 表达,且呈现出时间、剂量依赖性。在荷瘤裸鼠模型中,DHA 能够显著抑制食管鳞癌生长,并下调 hTERT 蛋白的表达,而在心脏、肾脏、肝脏和肺组织中未观察到这种影响。Jiang CL 等^[14]研究表明,DHA 以剂量依赖的方式降低食管癌细胞的生存能力,并诱导细胞周期阻滞和凋亡。通过进一步观察 DHA 在体内对食管癌细胞的作用发现与对照组相比,DHA 显著抑制移植肿瘤细胞的增殖。其机制为 DHA 通过剂量依赖性的方式诱导人食管癌 Eca109 和 Ec9706 细胞凋亡。Ma Q 等^[15]发现 DHA 通过剂量和时间依赖的方式,能够显著降低人食管癌 Eca109 细胞活力,诱导 Eca109 细胞阻滞在 G₂/M 期。这是由于 DHA 诱导 Eca109 细胞内 ROS 生成和自噬,进而通过抗氧化剂 NAC 阻断 ROS 明显抑制了癌细胞自噬。焦亡是一种与癌症相关的促炎的细胞程序性死亡方式。Jiang MX 等^[16]探究了 DHA 通过诱导焦亡抑制食管鳞状细胞癌细胞的机制。使用 DHA 处理食管鳞状细胞癌细胞后,死亡的细胞表现出典型的焦亡形态。DHA 是通过 PKM2-细胞凋亡蛋白酶-8/3-GSDME 途径来诱导肿瘤细胞焦亡。综上所述,DHA 能够通过诱导食管癌细胞凋亡、阻断转移的方式来减少癌细胞的增殖和迁移。

3.2 双氢青蒿素与胃癌 胃癌(gastric cancer,GC)是起始于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤^[17]。近年来受环境污染、不良生活习惯等诸多因素的影响,胃癌的发病率显著增高。患者预后较差,5 年生存率低于 40%^[18]。Cyclin D1-CDK4-Rb 通路是 G1-S 期细胞周期进程和细胞增殖所必需的。Fan HN 等^[19]发现 CDK4 高表达与胃癌患者的生存率低密切相关,而 CDK4 是 DHA 的靶点。此外,DHA 通过调节细胞周期蛋白 D1/CDK4/Rb 轴抑制胃癌细胞的生长、侵袭

和诱导周期阻滞。Ma YM 等^[20]研究表明,DHA 通过抑制端锚聚合酶(TNKS)活性,来抑制胃癌细胞的增殖和迁移,这与 Wnt/ β -catenin 通路和上皮细胞间质转型过程失活有关。与正常组织相比,胃癌组织中 TNKS、AXI2、 β -连环蛋白、n-钙黏着蛋白和波形蛋白表达水平上调,而上皮细胞钙粘蛋白表达水平下调。此外,HLY78 和 DHA 通过浓度依赖的方式抑制 HGC-27 和 AGS 细胞的活力。因此,现有的研究表明 DHA 主要通过抑制与胃癌细胞增殖和迁移有关的蛋白的活性来抑制胃癌细胞的生长。

3.3 双氢青蒿素与结肠直肠癌 结肠直肠癌(colorectal cancer,CRC)也是患病率、死亡率最高的癌症之一。根据国际癌症研究机构的数据,CRC 是第3大最常见的癌症,也是癌症死亡的第2大原因,世界上超过10%由癌症引起的死亡是由结肠直肠癌造成^[21]。2020年全世界有190万新病例和90万人死亡^[22]。Bai BJ 等^[23]使用氧化偶氮甲烷(AOM)和葡聚糖硫酸钠(DSS)刺激小鼠建立了结肠炎相关性大肠癌(CAC)小鼠模型。DHA 可抑制 AOM/DSS 模型早期的炎症反应及后续的肿瘤形成。早期 DHA 能够逆转结肠黏膜中巨噬细胞浸润,降低促炎性细胞因子表达。在这时间段中 DHA 是通过抑制 TLR4 信号通路来抑制巨噬细胞的活化。在 CAC 晚期,DHA 通过诱导肿瘤细胞周期阻滞、凋亡来抑制肿瘤细胞生长。Lu ZH 等^[24]研究发现,DHA 对 SW948 人结肠癌细胞的抑制作用具有浓度和时间依赖性。DHA 通过诱导细胞凋亡和增加 PPAR γ 表达来抑制结肠肿瘤形成。Yi YC 等^[25]在体内肿瘤发生模型上评价了 DHA 对结肠癌细胞生物行为的影响。DHA 显著抑制了 HCT116、DLD1 和 RKO 细胞的增殖、DNA 合成和侵袭能力,诱导了细胞凋亡和细胞周期阻滞。其机理是 DHA 通过靶向 CDK1/CCNB1/PLK1 信号,来抑制 CRC 细胞肿瘤的发生和周期进程。DHA 和磷酸氯喹(CQ)联合用药对肿瘤细胞具有更高的细胞毒性,而对正常细胞毒性较低。然而 DHA 和 CQ 不同的理化性质导致了不同的体内结果,限制了它们在癌症治疗中的协同作用。Peng JQ 等^[26]开发了一种脂质纳米颗粒(LNP),将 DHA 和 CQ 共同传递来抑制结直肠癌的增殖和转移。在 HCT116 细胞中,这种纳米颗粒表现出优良的细胞毒性和抑制癌细胞侵袭转移的能力。在结直肠癌原位转移小鼠评价模型上,

这种脂质纳米颗粒对癌细胞具有较好的抗增殖、抗转移作用。目前,对于晚期 CRC 没有有效的治疗方法。Hu XJ 等^[27]发现在细胞和临床样品中,与早期 CRC 相比,晚期 CRC 中 c-Myc 蛋白高表达。c-Myc 是 CRC 的致癌驱动因子,其在 CRC 晚期的高表达可能是治疗该癌症的关键靶点。DHA 治疗显著增加了 c-Myc 蛋白降解,从而降低其在 CRC 中的表达,最终导致 CRC 细胞活力也降低。以上发现为 DHA 用于晚期结直肠癌治疗提供了强有力的药理学证据。Wang DS 等^[28]研究发现,DHA 通过靶向 JAK2/STAT3 信号通路增加结肠癌细胞的凋亡。DHA 能够增加结肠癌细胞中 B-细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白表达,增加细胞凋亡蛋白酶-3/9 活性,降低聚 ADP 核糖聚合酶水平,降低细胞外信号调节激酶磷酸化,增加结肠癌细胞中 P38 丝裂原活化蛋白激酶和 C-Jun 氨基端激酶的磷酸化。另一方面抑制了癌细胞中 JAK 激酶、信号转换器、转录激活因子 3 的磷酸化。肿瘤缺氧是导致化疗和放疗耐药性的主要生物因素。Bader S 等^[29]研究表明,DHA 能有效地靶向常氧和缺氧的癌细胞。DHA 介导的细胞毒性依赖于 bcl-2 家族促凋亡成员 Bax 和 Bak 的表达,而经过 DHA 作用后,结直肠癌 HCT116 细胞缺氧状态下细胞毒性可独立于 Bax 和 Bak 调控。目前为止,在各种消化道肿瘤中,有关 DHA 对于结直肠癌作用的研究开展的最为广泛,并且相关作用机制较为清晰。DHA 主要能够抑制一些导致直结肠癌变蛋白的表达,而增加能够促进癌细胞凋亡的相关蛋白的表达,进而阻断直结肠癌细胞的正常生长,最终实现直结肠癌细胞的凋亡。

3.4 双氢青蒿素与肝癌 在世界范围内,肝癌(liver cancer,LC)是癌症相关死亡的第3大原因^[30]。早期肝癌可采用肝切除、肝移植等手术治疗,5年生存率在60%~70%;晚期肝癌可以进行靶向治疗、免疫治疗和化疗等。Wang ZW 等^[31]研究表明,DHA 可有效诱导铁中毒,激活原发性肝癌细胞的未折叠蛋白反应来促进原发性肝癌细胞死亡。Hao LY 等^[32]发现 DHA 能够抑制人肝癌 HepG2215 细胞的增殖。CDK1 和 CCNB1 的高表达与肝癌患者的生存时间短有着密切关系,它们是肝癌潜在的治疗靶点。DHA 可以有效降低肝癌中 CDK1 和 CCNB1 的表达水平,进而抑制肝癌细胞的增殖。纳米结构脂质载体

是以液态油或脂质为载体,将药物包裹于类脂核中,是肿瘤治疗的一个非常有前途的平台^[33]。Li YW 等^[34]设计并合成了一种 DHA 二聚体前药 (DHA2-SS),并自组装成 DHA 含量高、稳定性好的纳米粒(SS NPs)。这种 SS NPs 表现出敏感的氧化还原响应能力,并能在肿瘤异质性微环境下释放 DHA。与游离 DHA 相比,SS NPs 具有更好的抗肿瘤治疗活性,通过线粒体凋亡途径诱导肝癌细胞凋亡,为肝癌的治疗提供潜在的靶点。DHA 低溶解性、低选择性和快速清除等缺点,限制了其临床应用。为了解决这些问题, Li YM 等^[35]开发了一种沸石咪唑酯骨架负载的 DHA (DHA@ZIF-8)。在体外和体内实验中,与游离 DHA 相比,DHA@ZIF-8 具有更强的抗肿瘤作用,且副作用可忽略不计。其作用机制可能是通过 p53 介导的线粒体途径诱导细胞凋亡和通过抑制 PI3K/AKT 途径抑制糖酵解有关。DHA 半衰期很短,限制了其在癌症治疗中的应用。Huang TN 等^[36]发现熊去氧胆酸 (UDCA) 和 DHA 的混合物 (UDC-DHA) 对肝癌细胞 HepG2 的抑制作用是 DHA 的 12 倍。UDC-DHA 对肝癌细胞 Huh-7 也具有抑制作用。另一方面,UDC-DHA 对正常细胞的毒性比 DHA 小。与 DHA 的作用机制相似,UDC-DHA 能够诱导 G₀/G₁ 阻滞和细胞凋亡,但 UDC-DHA 作用浓度要低得多。因此,DHA 主要是通过影响肝癌细胞某些蛋白正常功能的形态、降低肝癌细胞生长相关蛋白的表达等方式来实现对肝癌细胞的抑制。另外,通过纳米载体技术可以显著增强 DHA 对肝癌细胞的凋亡作用,通过设计纳米载体 DHA 可以实现优良的抗肿瘤作用。在后期的研究中,可以将此发现作为一个关键点开展更为深入的研究,以期开发出相关临床用药。

3.5 双氢青蒿素与胰腺癌 胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 是发生在胰腺外分泌腺的恶性肿瘤^[37]。该疾病预后最差,发病率和死亡率很高^[38],主要是通过药物、手术、放化疗等方法进行治疗。顺铂是胰腺导管腺癌最主要的化疗用药,但是严重的副作用会导致治疗中断,并且肿瘤细胞获得性耐药性非常严重。Du J 等^[39]发现 DHA 可以强烈增强顺铂对癌细胞的毒性,并显著降低体外和体内的有效浓度。DHA 和顺铂联合使用可协同抑制细胞增殖,诱导胰腺导管腺癌细胞的 DNA 损伤。从机理上来说,联合治疗会破坏胰腺导管腺癌细胞线粒体内稳态、线粒体形

态破坏、呼吸能力下降、ATP 生成减少。目前为止,有关 DHA 对于胰腺癌作用的研究开展不多,总体来说将 DHA 和现有的抗癌临床用药联合使用,进一步增强这些药物的抗肿瘤活性,这种思路可以作为以后抗胰腺癌药物研发的出发点。

3.6 双氢青蒿素与胆囊癌 胆囊癌 (gallbladder carcinoma, GBC) 是胆道肿瘤中最恶性的一种,也是第 7 大最常见的胃肠道癌症,发病率为每 10 万人 2.5 例。由于发现较晚、转移迅速、侵袭性和对常规化疗耐药性等因素导致该病预后很差,平均生存期不到 1 年^[40]。转移性或复发性胆囊癌患者一般预后较差,靶向用药是胆囊癌治疗的重要手段之一。翻译控制肿瘤蛋白 (TCTP) 在胆囊癌患者中异常表达,与转移和预后不良有关。降低 TCTP 能显著抑制胆囊癌细胞的迁移和侵袭。Zhang F 等^[41]发现 DHA 是 TCTP 的有效抑制剂,通过减少细胞分裂周期蛋白 42 (Cdc42) 同源物的激活,抑制 TCTP 依赖的癌细胞迁移和侵袭。在移植肿瘤的小鼠中,使用 DHA 也可以减少胆囊癌细胞转移并改善生存。因此,与对胃癌的作用机制相类似,DHA 也主要是通过减少胆囊癌细胞增殖及迁移相关蛋白的表达来抑制胆囊癌细胞生长。

4 总结与展望

目前,已经有大量有关 DHA 在抗消化道肿瘤方面的研究,在临床中也有许多 DHA 治疗消化道肿瘤的案例,这些都说明了 DHA 治疗消化道肿瘤的巨大潜力。但是在一些具体的抗癌机制和临床应用的具体操作上,还存在很多的空白,限制了 DHA 在治疗消化道肿瘤上的进一步应用。近年来由于环境、饮食等诸多原因造成人类消化道肿瘤越来越多,由此导致的死亡人口越来越多,该类疾病的治疗越来越受到人们的重视。因此,加强 DHA 对消化道肿瘤作用及其机制的研究越来越重要。下一步该方面的研究重点会集中在 DHA 新型药物载体的研究以及和其它药物的联合用药等方面,进一步提高双 DHA 在治疗消化道肿瘤的效果。

参考文献:

- [1]刘颖,王文萍.癌症相关性乏力的中药干预临床观察[J].内蒙古中医药,2018,37(12):16-17.
- [2]王宏卫,于剑飞,荆晶.现代医学体系中中药对癌症放化疗的作用[J].世界中西医结合杂志,2017,12(1):134-137.

- [3]刘晶晶,符敏,荆鸣,等.R8多肽修饰表阿霉素与双氢青蒿素脂质体处方优选及含量测定[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(5):52-55.
- [4]周家琛,郑荣寿,王少明,等.2020年中国和世界部分国家主要消化道肿瘤负担比较[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):26-32.
- [5]强永虎,刘沈林.刘沈林治疗消化道肿瘤常用经方药对采撷[J].辽宁中医杂志,2022,49(8):169-172.
- [6]Dai XS,Zhang XY,Chen W,et al.Dihydroartemisinin: A Potential Natural Anticancer Drug[J].Int J Biol Sci,2021,17(2):603-622.
- [7]战晓芳,马文静.晚期消化道肿瘤患者应用中医辨证治疗的效果[J].中国医药科学,2021,11(17):17-20.
- [8]薛江博.晚期消化道肿瘤患者应用中医辨证治疗的疗效研究[J].智慧健康,2020,6(28):183-184.
- [9]徐志勇,周建龙.晚期消化道肿瘤患者应用中医辨证治疗的疗效[J].中国卫生标准管理,2020,11(13):88-90.
- [10]何咸胜.消化道肿瘤患者中医体质辨识调养的疗效探讨[J].中医临床研究,2012,4(19):79-80.
- [11]刘曙正,曹小琴,王家林,等.食管炎症与食管癌发生发展关系研究[J].中华肿瘤防治杂志,2021,28(18):1355-1358.
- [12]Chen X,He LY,Lai S,et al.Dihydroartemisinin inhibits the migration of esophageal cancer cells by inducing autophagy[J].Oncol Lett,2020,20(4):94.
- [13]Li QR,Ma Q,Xu L,et al.Human Telomerase Reverse Transcriptase as a Therapeutic Target of Dihydroartemisinin for Esophageal Squamous Cancer[J].Front Pharmacol,2021,12:769787.
- [14]Jiang CL,Li SM,Li J,et al.Anticancer Effects of Dihydroartemisinin on Human Esophageal Cancer Cells In Vivo[J].Hindawi Analytical Cellular Pathology,2018,8759745.
- [15]Ma Q,Liao HB,Xu L,et al.Autophagy-dependent cell cycle arrest in esophageal cancer cells exposed to dihydroartemisinin[J].Chin Med,2020,15:37.
- [16]Jiang MX,Wu YM,Qi L,et al.Dihydroartemisinin mediating PKM2-caspase-8/3-GSDME axis for pyroptosis in esophageal squamous cell carcinoma[J].Chem Biol Interact,2021,350:109704.
- [17]徐彦楠,孟丽,朱艳,等.双氢青蒿素对人胃癌细胞BGC-823细胞增殖、凋亡的影响及机制研究[J].河北医科大学学报,2020,41(11):1245-1250.
- [18]Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.
- [19]Fan HN,Zhu MY,Peng SQ,et al.Dihydroartemisinin inhibits the growth and invasion of gastric cancer cells by regulating cyclin D1-CDK4-Rb signaling[J].Pathol Res Pract,2020,216(2):152795.
- [20]Ma YM,Zhang P,Zhang QL,et al.Dihydroartemisinin suppresses proliferation, migration, the Wnt/ β -catenin pathway and EMT via TNKS in gastric cancer[J].Oncol Lett,2022,23(1):34.
- [21]李康.基于Meta分析的结肠癌和结直肠高级别上皮内瘤变的独立危险因素研究[J].解放军预防医学杂志,2020,38(2):72-74.
- [22]Sung H,Ferlay J,Siegel RL,et al.Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J].CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [23]Bai BJ,Wu F,Ying KK,et al.Therapeutic effects of dihydroartemisinin in multiple stages of colitis-associated colorectal cancer[J].Theranostics,2021,11(13):6225-6239.
- [24]Lu ZH,Peng JH,Zhang RX,et al.Dihydroartemisinin inhibits colon cancer cell viability by inducing apoptosis through up-regulation of PPAR α expression[J].Saudi J Biol Sci,2018,25(2):372-376.
- [25]Yi YC,Liang R,Chen XY,et al.Dihydroartemisinin Suppresses the Tumorigenesis and Cycle Progression of Colorectal Cancer by Targeting CDK1/CCNB1/PLK1 Signaling[J].Front Oncol,2021,11:768879.
- [26]Peng JQ,Wang Q,Zhou J,et al.Targeted Lipid Nanoparticles Encapsulating Dihydroartemisinin and Chloroquine Phosphate for Suppressing the Proliferation and Liver Metastasis of Colorectal Cancer[J].Front Pharmacol,2021,12:720777.
- [27]Hu XJ,Fatima S,Chen MT,et al.Dihydroartemisinin is potential therapeutics for treating late-stage CRC by targeting the elevated c-Myc level[J].Cell Death Dis,2021,12(11):1053.
- [28]Wang DS,Zhong B,Li Y,et al.Dihydroartemisinin increases apoptosis of colon cancer cells through targeting Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling[J].Oncol Lett,2018,15(2):1949-1954.
- [29]Bader S,Wilmers J,Ontikatz T,et al.Loss of pro-apoptotic Bax and Bak increases resistance to dihydroartemisinin-mediated cytotoxicity in normoxia but not in hypoxia in HCT116 colorectal cancer cells[J].Free Radic Biol Med,2021,174:157-170.
- [30]徐靖达,杨公利,杜井峰,等.双氢青蒿素通过调控PI3K/AKT通路增强肝癌H22细胞荷瘤小鼠放疗效果[J].中国病理生理杂志,2020,36(10):1782-1788.
- [31]Wang ZW,Li MX,Liu YF,et al.Dihydroartemisinin triggers ferroptosis in primary liver cancer cells by promoting and unfolded protein response-induced upregulation of CHAC1 expression[J].Oncol Rep,2021,46(5):240.

(上接第 177 页)

- [32] Hao LY, Li H, Peng Q, et al. Anti-malarial drug dihydroartemisinin downregulates the expression levels of CDK1 and CCNB1 in liver cancer[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(3): 653.
- [33] 张晓云, 赵鹏, 乔华, 等. 双氢青蒿素纳米结构脂质载体抗肿瘤作用的研究[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(17): 2081-2085.
- [34] Li YW, Pei Q, Cui BJ, et al. A redox-responsive dihydroartemisinin dimeric nanoprodrug for enhanced antitumor activity[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 441.
- [35] Li YW, Son Y, Zhang W, et al. MOF nanoparticles with encapsulated dihydroartemisinin as a controlled drug delivery system for enhanced cancer therapy and mechanism analysis[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(33): 7382-7389.
- [36] Huang TN, Deng YN, Hsu JL, et al. Evaluation of the Anti-cancer Activity of a Bile Acid-Dihydroartemisinin Hybrid Ursodeoxycholic-Dihydroartemisinin in Hepatocellular Carcinoma Cells[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 599067.

- [37] 吴伟林, 杜章, 鲍贤俊, 等. 双氢青蒿素抑制人胰腺癌细胞 SW-1990 的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(7): 1595-1560.
- [38] 朱文赫, 许娜, 徐俊杰, 等. 双氢青蒿素对人胰腺癌细胞系增殖和凋亡的影响[J]. *解剖学报*, 2018, 49(1): 70-74.
- [39] Du J, Wang X, Li YC, et al. DHA exhibits synergistic therapeutic efficacy with cisplatin to induce ferroptosis in pancreatic ductal adenocarcinoma via modulation of iron metabolism[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 705.
- [40] 李炜, 王敬晗, 马文聪, 等. 胆囊癌外科治疗的争议与思考[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(4): 321-326.
- [41] Zhang F, Ma Q, Xu ZH, et al. Dihydroartemisinin inhibits TCTP-dependent metastasis in gallbladder cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 68.

收稿日期: 2022-06-07; 修回日期: 2022-06-25

编辑/肖婷婷