

DOI: 10.13376/j.cbls/2020008

文章编号: 1004-0374(2020)01-0062-08

青蒿素及其衍生物的抗肿瘤研究进展

刘晴晴, 杨振华*

(上海市宝山区中西医结合医院检验科, 上海 201999)

摘要: 青蒿素及其半合成衍生物 (ARTs) 是一类有效的抗疟药物。最近研究显示, ARTs 具有抗癌作用, 其主要机制是产生活性氧、诱导细胞凋亡、抑制血管生成和阻滞细胞周期等。ARTs 能抑制实体肿瘤的生长, 表明其可用于抗肿瘤新辅助疗法中。双氢青蒿素和青蒿琥酯在体内实验中对乳腺、肺、胰腺和神经胶质瘤癌细胞有很好的化疗效果, 提示其可用于联合抗癌疗法中。现就 ARTs 的抗癌机制以及其作为抗癌剂的疗效、安全性和剂量范围等方面做一总结。

关键词: 青蒿素; 半合成衍生物; 抗肿瘤

中图分类号: R285; R932 **文献标志码:** A

Progress of anti-tumor activities of artemisinin and its derivatives

LIU Qing-Qing, YANG Zhen-Hua*

(Department of Clinical Laboratory Medicine, Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China)

Abstract: Artemisinin and its derivatives (ARTs) are a group of effective antimalarial drugs. Recent studies have shown that artemisinin and its derivatives (ARTs) have anti-cancer effects through the production of reactive oxygen species, induction of apoptosis, inhibition of angiogenesis and cell cycle. ARTs can inhibit the growth of solid tumors, suggesting their application in a neoadjuvant therapy. Dihydroartemisinin and artesunate exhibit chemosensitizing effects *in vivo* on cancer cells of breast, lung, pancreas and glioma, suggesting the use of ARTs in combination anticancer therapy. This article summarizes the anti-cancer mechanism of ARTs and its efficacy, safety and dose range.

Key words: artemisinin; ARTs; anti-tumor activity

目前癌症是一个世界性的公共卫生问题, 在统计学上被认为是导致死亡的主要原因。患有转移和侵袭性强的癌症患者普遍具有耐药性^[1-2], 需寻求新的化疗药物, 替代常规化疗的药物。因此, 找到一种高效且特异性强的抗肿瘤药物是亟待解决的问题。中草药含有大量活性物质, 可用于研究新型抗肿瘤化疗药物。

屠呦呦团队在世界上首先从植物黄花蒿提取出内含过氧化基团的倍半萜内酯化合物——青蒿素。由此, 屠呦呦获得了2015年诺贝尔生理学或医学奖, 也是我国第一位诺贝尔生理学或医学奖获得者^[3]。青蒿素主要从黄花蒿叶子和花蕊中提取。青蒿通常在开花时收获, 这时青蒿素在叶片中的含量最高。

目前青蒿素被广泛用于疟疾治疗。世界卫生组织建议以青蒿素为基础的联合疗法作为恶性疟原虫引起的简单疟疾的一线治疗。除抗疟活性外, 青蒿素及其衍生物 (ARTs) 还具有其他多种药理作用, 如抗血吸虫^[4]、抗心律失常、抗平喘、抗内毒素^[5]、抗变态反应^[6]、抗红斑狼疮^[7], 以及免疫抑制^[8]等作用。近年来, 伴随着 ARTs 被发现具有较好的抗肿瘤活性, 科学家在青蒿素和双氢青蒿素的基础上进行结

收稿日期: 2019-06-25; 修回日期: 2019-07-17

基金项目: 上海市宝山区中西医结合医院课题资助项目(院201702); 国家高技术研究发展计划(“863”计划)子课题(2015AA021107)

*通信作者: E-mail: shbsyzh@126.com

构改造,以期发现具有更高抗癌和抗肿瘤功效的衍生物。相关衍生物主要包括青蒿素 9 位碳修饰的衍生物、10 位碳修饰的衍生物和聚合物等^[9]。

青蒿素没有传统治疗药物的交叉抗性,它们可以逆转肿瘤细胞的多重耐药性^[10]。就药代动力学特性而言,ARTs 具有以下特点:快速吸收、广泛分布和快速排泄。因此,研究 ARTs 的抗肿瘤活性可能是开辟癌症新途径的良好开端,而 ARTs 的抗癌活性的机制还有待于进一步研究。本文对最新的青蒿素抗癌的作用机制和临床试验的疗效做一综述。

1 青蒿素及其衍生物(ARTs)抗肿瘤的作用机制

青蒿素及其衍生物都是一种含过氧化基团的倍半萜内酯化合物。青蒿素是有效的抗癌疾药,而且近年来研究发现,该类化合物还具有良好的抗肿瘤效果,但其具体机制不甚明确。一项对体外 55 种细胞系进行的研究结果显示,青蒿琥酯对白血病、大肠癌、黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和肾癌细胞均有抑制作用^[11]。双氢青蒿素对胰腺癌、白血病、骨肉瘤和肺癌细胞的抗肿瘤作用甚佳^[12]。蒿淀粉单用或与其他配伍药合用的协同抗肿瘤作用均比青蒿素要强^[13]。青蒿素衍生物 10-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑)-青蒿素(5a)和紫杉醇处理人结肠癌 LS174T 细胞系时,能控制获得性耐药途径,恢复紫杉醇的抗癌作用^[14]。ARTs 在细胞内一般是疏水性的,定位于内质网、空泡、线粒体等膜系统中,并在其中发挥作用。现认为其倍半萜内酯的过氧化物桥是抗癌疾以及抗癌作用的关键^[2]。目前体内和体外研究提出了许多可能的作用机制,比如氧化应激、诱导细胞凋亡、抑制血管生成、在 G₀/G₁ 期阻滞细胞周期和铁死亡等^[15-16]。

1.1 活性氧的产生

ARTs 的过氧化物桥结构与亚铁离子反应后断裂,可产生以碳为核心的自由基或活性氧(reactive oxygen species, ROS),这些自由基可通过促进凋亡、抑制细胞增殖以及损伤 DNA、细胞膜、蛋白质和细胞器等途径发挥其抗肿瘤作用。双氢青蒿素诱导产生的活性氧导致线粒体功能障碍,诱导铁过载的白血病 K562 细胞系自噬,并抑制其生长^[17]。青蒿素及其衍生物产生的活性氧在 ARTs 诱导各种肿瘤细胞系的凋亡中发挥重要作用,如成胶质细胞瘤^[18]、T 细胞淋巴瘤^[19]、神经母细胞瘤^[20]、乳腺癌细胞^[21]和胚胎性横纹肌肉瘤细胞^[22]。2016 年, Pang 等^[23]在关于人肝癌细胞系的研究中发现,青蒿琥酯

通过 Bax 介导的内在途径,诱导活性氧依赖性的细胞凋亡。研究显示,过氧化物桥部分的缺失虽然不能导致其抗癌能力完全消失,但却大大削减了其抑制肿瘤细胞的效果。因此,青蒿素类药物的一部分抗癌机制是非过氧化物桥依赖性的^[24-27]。

据研究,活性氧能抑制卵巢癌细胞系的生长和小鼠模型中卵巢癌细胞的生长,进一步验证了活性氧的作用。青蒿琥酯处理的卵巢癌细胞表现出强烈诱导活性氧产生并减少其增殖。活性氧的产生依赖青蒿琥酯浓度,而且活性氧依赖的细胞周期停滞发生在 G₂/M 期,而非活性氧依赖性细胞周期阻滞发生在 G₁ 期^[28]。这项研究表明,ARTs 在人类卵巢肿瘤中具有抗癌活性,可应用于已有复发、化疗耐药的晚期卵巢癌患者。

1.2 诱导细胞凋亡

用青蒿琥酯处理卡波西肉瘤细胞系时,以人类脐血管内皮细胞(HUVE)为对照,使用 ELISA 检测细胞凋亡情况。实验结果显示,实验组出现明显细胞凋亡,而对照组均未诱导细胞凋亡^[29]。在一项关于人结肠癌细胞的研究中,青蒿琥酯以剂量依赖性方式促进凋亡和抗增殖,通过免疫荧光分析发现,青蒿琥酯抗增殖作用与 Wnt/ β -catenin 信号通路有关联^[30]。而 Wnt/ β -catenin 信号通路在胚胎发育中发挥着重要作用^[31],其改变和遗传突变可引起结肠癌、乳腺癌和前列腺癌等^[32]。青蒿琥酯在 HCT116 结肠癌细胞系中能诱导细胞凋亡和自噬^[33]。双氢青蒿素能通过 hedgehog 信号通路,诱导上皮性卵巢癌细胞的凋亡,并抑制其增殖、迁移和侵袭^[34]。在人类低分化鼻咽癌细胞中,双氢青蒿素能诱导 CLC-3 氯通道的开放,促进其早期凋亡^[35]。双氢青蒿素能以剂量依赖性方式,抑制异种移植食管癌细胞系 Eca109 和 Ec9706 的增殖^[36]。双氢青蒿素能通过 Janus 激酶 2 和转录激活因子 3,促进结肠癌细胞的凋亡^[37]。双氢青蒿素能阻断 Axl 的表达,导致前列腺癌细胞的凋亡增加,减少癌细胞的增殖、迁移和发展^[38]。双氢青蒿素新型衍生物 DHA-37 在 A549 细胞系中通过上调高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1),诱导细胞自噬性死亡^[39]。

1.3 抑制血管生成

肿瘤血管为肿瘤细胞的生长提供氧气和营养物质,也是恶性肿瘤细胞扩散转移的途径^[40]。血管的形成受到血管生成抑制因子、内皮抑制因子、凝血酶敏感蛋白、TIMPs、PAI-1 和其他因子的共同调控。鉴于它们在肿瘤形成中的作用,血管形成因子以及

调控血管形成的任何分子均可成为抗肿瘤治疗的靶点^[41]。

一些研究证明,抗疟药物具有抗血管生成活性。在一项关于卡波西肉瘤 IMM 细胞系的研究中,在裸鼠皮下注射带有血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)和肝素的基质胶丸作为血管生成刺激物,以青蒿琥酯混在基质胶丸或混在饮用水处理小鼠作为实验组。4天后从小鼠中回收基质胶丸,漂洗,称重,测量基质胶丸中血红蛋白的量,评价青蒿琥酯的作用。对照组出现明显的血管化和功能性充血血管,而在实验组中血管化显著减少^[29]。同样,Chen等^[42]报道,青蒿琥酯下调骨髓瘤细胞血管内皮生长因子的表达,并抑制血管生成素1的分泌。在慢性粒细胞白血病 K562 细胞系中,用青蒿琥酯预处理时,实验组中新微血管的数量显著减少,呈时间依赖性和剂量依赖性,说明青蒿琥酯能抑制血管生成^[43]。

1.4 阻滞细胞周期

不受控制的细胞分裂是癌细胞的基本特征之一,青蒿素及其衍生物可以通过干扰细胞周期动力学或阻断增殖通路来抑制肿瘤细胞的增殖。ARTs通过改变几种调节酶的表达和活性,阻滞细胞周期,抑制细胞增殖。在人 Ishikawa 子宫内膜癌细胞中,青蒿素通过破坏核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)与细胞周期蛋白依赖性激酶4 (cyclin-dependent kinase-4, CDK4)启动子的相互作用,阻滞G₁细胞周期并下调CDK4基因表达^[44]。青蒿素在处理胆囊癌细胞时,通过下调CDK4和细胞周期蛋白D1表达及增加肿瘤抑制蛋白p16表达有关,阻滞G₁细胞周期^[45]。青蒿琥酯在乳腺癌细胞中通过上调Beclin1(自噬启动子)的表达,阻滞细胞周期G₂/M期^[46]。此外,青蒿素衍生物能阻断细胞周期和诱导自噬,抑制上皮性卵巢癌细胞(EOC)的细胞生长^[47]。在对胰腺癌细胞系的研究中,双氢青蒿素以剂量依赖性方式影响细胞周期蛋白E、CDK2、CDK4和p27等细胞周期调节酶表达,阻滞细胞周期G₀/G₁期。双氢青蒿素可影响骨肉瘤、胰腺癌、白血病和卵巢癌细胞的G₂/M期,从而抑制肿瘤细胞的增殖。同样,青蒿琥酯阻滞骨肉瘤、卵巢癌和其他癌细胞的G₂期而抑制肿瘤细胞增殖^[48]。此外,双氢青蒿素抑制NF- κ B的易位和DNA结合活性,推测其是双氢青蒿素抑制癌细胞生长的靶点^[49]。

1.5 铁死亡

相对于正常细胞,肿瘤细胞核酸代谢旺盛,细

胞表面有丰富的转铁蛋白受体表达,转铁蛋白与受体结合后,通过受体介导的摄取作用,提高细胞内铁含量,因此,肿瘤细胞含铁量高于正常细胞^[50]。ARTs的过氧化桥结构与亚铁离子起反应后断裂,可产生以碳为核心的自由基或活性氧簇(ROS),这些自由基可通过促进凋亡、抑制细胞增殖、血管形成及直接损伤DNA等途径发挥其抗肿瘤作用。目前基于ARTs通过Fe²⁺离子抗疟的机制,人们研究了双氢青蒿素在头颈部鳞状细胞癌细胞(HNSCC)中的作用,并提出了“铁死亡”概念^[51]。“铁死亡”是由铁依赖性脂质活性氧积累和质膜多不饱和脂肪酸消耗引起的程序性细胞死亡^[52]。研究发现,用双氢青蒿素处理头颈部鳞状癌细胞时,活性氧水平升高,也观察到“铁死亡”的典型线粒体形态改变,但活性氧升高能被铁螯合剂去铁敏抑制。进一步的研究发现,添加转铁蛋白能够提高双氢青蒿素对乳腺癌HTB27细胞的杀伤能力,而对正常乳腺细胞HTB27没有明显的细胞毒作用^[53]。Lai等^[54]研究证实,青蒿素与转铁蛋白结合可以有效地选择性杀伤人白血病Molt-4肿瘤细胞,而对正常细胞几乎没有毒性。这些结果表明,在头颈部鳞状癌细胞中,双氢青蒿素需要铁来诱导细胞死亡。同时,在双氢青蒿素处理的头颈部鳞状癌细胞中观察到“铁死亡”的重要调节因子GPx4和Ras的水平下降,其进一步支持“铁死亡”^[51]。Chen等^[55]研究报道,青蒿素化合物可通过调节细胞铁稳态,使细胞对“铁死亡”敏感。

2 临床试验

迄今为止,有大量的体外和体内实验研究了ARTs的抗肿瘤效果。已有几篇病例研究报道了ARTs能抑制肿瘤大小和生长^[56],但是,只有极少数肿瘤患者的ARTs临床试验已经完成,并公布了结果。ARTs抗结直肠癌、乳腺癌、肝细胞癌和肺癌等实体瘤是研究热点,但是,这些临床试验大多是I期或者II期,现在也有报道研究ARTs对上皮内瘤变的影响。表1总结了完成临床试验和正在进行的试验的结果,包括参与患者数量、特定药物、剂量和给药途径在内。

Zhang等^[57]研究团队用青蒿琥酯辅助治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,评价其有效性和毒性。将纳入的120例非小细胞肺癌患者,随机分为对照组(长春瑞滨、顺铂联合化疗)和试验组(长春瑞滨、顺铂、青蒿琥酯联合化疗)。每组至少进行两次化疗周期,每次21d。结果显示,试验组与

对照组的短期生存率、平均生存期和1年生存率无显著差异, 但试验组疾病控制率(88.2%)明显高于对照组(72.7%)($P < 0.05$)。此外, 试验组的进展时间为24周, 明显比对照组(20周)长。骨髓抑制、消化反应等毒性反应无显著差异, 提示青蒿琥酯可以安全用于NSCLC治疗。

Jansen等^[58]发表另一项关于ARTs安全性和有效性研究的结果, 测定晚期宫颈癌患者口服双氢青蒿素28d后肿瘤标志物水平。实验结果显示, p53、EGFR和Ki-67抗原的表达下降; 此外, CD31染色的血管数量减少, 而转铁蛋白受体蛋白1(CD71)的表达增加; 其诱导所有患者临床缓解、症状消失的中位时间为7d。尽管这项研究的结果是令人鼓舞的, 但参与该研究的患者人数较少, 需要对更多的患者进行临床试验才能获得更可靠的结果。

一项单中心、随机、双盲、安慰剂对照试验评估了口服青蒿琥酯对结直肠癌患者的抗癌效果和耐受性^[59]。每个实验组有20位患者。在单原发灶性结直肠癌根治性切除术前, 患者接受了每日口服青蒿琥酯(200mg)或安慰剂14d。在55%的安慰剂治疗者和67%的青蒿琥酯治疗中, 发现肿瘤标本的上皮细胞中细胞凋亡超过7%; 还发现青蒿琥酯能影响肿瘤细胞Ki-67抗原的表达, 其概率是0.97(以Bayesian分析), 并增加CD31表达, 其概率为0.79。其中用青蒿琥酯治疗一名患者2周后, CEA水平下降约75%^[59]。该团队于2016年10月发起了II/III期结直肠癌术前青蒿琥酯的安全性和有效性研究, 招募了200名患者, 纳入标准与之前的研究相似。即将通过5年随访, 研究青蒿琥酯对患者无复发生存率的影响和青蒿琥酯的安全性和耐受性, 目前研究结果尚未公布。在越南108军事中心医院进行的另一项II期临床试验招募组织学确诊的II/III期, 正在等待手术治疗的结直肠癌患者。给予这些患者口服青蒿琥酯, 每天一次, 一次200mg, 连续2周, 比较术后2年与安慰剂对照组的无复发生存率, 该研究尚在进行中^[60]。

Deeken等^[61]用快速剂量递增实验(如表1所示)在19例实体肿瘤患者中确定青蒿琥酯静脉注射治疗的最大耐受剂量为18mg/kg, 治疗耐受性良好。Ericsson等^[62]研究青蒿琥酯和双氢青蒿素治疗转移性乳腺癌的药代动力学。通过给予23名患者口服100、150或200mg青蒿琥酯, 至少3周, 收集患者的血浆和唾液, 分析药物(青蒿琥酯)和代谢物(双氢青蒿素)模型研究青蒿琥酯在血浆中的

药代动力学特性。结果显示, 每日口服青蒿琥酯3周以上, 双氢青蒿素清除率增长24.9%, 推测其存在新的代谢途径; 同时, 唾液和血浆中的双氢青蒿素的浓度相关, 提示可使用唾液样本做进一步的药代动力学研究。在比利时根特大学医学院进行的评价青蒿琥酯治疗肝细胞癌的药代动力学和安全性I期临床试验中, 口服递增给药2周, 通过观察受试者的不良反应和最大耐受剂量, 研究青蒿琥酯的安全性和耐受性, 但药代动力学、安全性和耐受性的结果都尚未公布^[63]。

另一项I期临床研究中, 使用青蒿琥酯辅助治疗转移性乳腺癌患者, 研究其最佳口服耐受剂量。试验4周内, 在23名口服青蒿琥酯的女性患者身上观察到106件不良反应。这些不良反应可能与青蒿琥酯联合治疗无关; 但是, 有些不良反应, 如白细胞减少症、中性粒细胞减少症、贫血和眩晕等, 有可能与青蒿琥酯辅助治疗有关。这些副作用大多数在治疗后自发消退, 并且没有因神经毒性、耳毒性或肝毒性而导致个体停用青蒿琥酯。由于安全性和耐受性没有达到上限, 对于II期临床试验, 青蒿琥酯建议剂量为200mg/d(2.2~3.9mg·kg⁻¹·d⁻¹)且需要定期监测网织红细胞、NTproBNP、神经系统和听力学检查^[64]。在该临床试验中, 发现青蒿琥酯可能对听觉系统有副作用, 其中4名患者听觉系统的不良事件(均未被列为严重)可能与青蒿琥酯摄入量有关, 但不需要中断治疗; 4名患者观察到前庭系统(眩晕)的问题, 其中一个被列为严重不良反应, 但停用青蒿琥酯后可完全逆转。青蒿琥酯治疗4周后, 未发现剂量限制性听觉毒性^[65]。

由伦敦Guy's和St Thomas NHS基金会开展的另一项I/IIa期临床试验中, 在4个月内给予晚期实体瘤患者舌下喷雾蒿甲醚, 在I期临床试验中寻找蒿甲醚最高安全剂量, 并在II期临床试验中研究对肿瘤生长的影响, 但结果尚未公布^[66]。美国马里兰州的几个医疗中心正在使用青蒿琥酯栓剂治疗与高危HPV相关的宫颈上皮内瘤样病变(CIN2/3)和肛门上皮内瘤变(AIN2/3)的患者, 以组织学消退及HPV清除来评估青蒿琥酯的安全剂量^[67-68]。

3 青蒿素联合其他抗癌药物

目前, 联合化疗的宗旨是最大限度地提高疗效并同时使全身毒副作用最小化。ARTs对多种耐药的肿瘤细胞具有类似的杀伤或抑制作用, 其多种作用机制与传统的化疗药物不同, 提示了两者有效协

表1 ARTs抗肿瘤的临床试验评估

状态	肿瘤类型	时期	患者数量	药物剂量	关键结果	参考文献
成果	晚期非小细胞肺癌	I	120	静脉注射青蒿琥酯120 mg, 每天一次, 连续8 d	试验组与对照组的短期生存率、平均生存期和1年生存率无显著差异, 但试验组疾病控制率(88.2%)明显高于对照组(72.7%), 有显著差异。此外, 试验组的进展时间为24周, 明显比对照组(20周)长。骨髓抑制、消化反应等毒性反应无显著差异。	[57]
成果	宫颈癌	I	10	口服双氢青蒿素28 d	p53、EGFR和Ki-67抗原的表达下降; CD31染色的血管数量减少; 而转铁蛋白受体蛋白1(CD71)的表达增加	[58]
成果	结肠癌	I	20	口服青蒿琥酯(200 mg)或安慰剂, 14 d	67%的青蒿琥酯治疗的患者中, 肿瘤标本上皮细胞凋亡>7%; 影响肿瘤细胞的Ki-67抗原的表达, 其概率是0.97; 增加CD31表达, 其概率为0.79	[59]
招募	II/III期结直肠癌	II	200	口服新辅助青蒿琥酯200 mg, 每天一次, 连续2周	预计2023年5月完成, 比较术后2年与安慰剂对照组的无复发生存率	[60]
招募	II/III期结直肠癌	II	预计200	口服青蒿琥酯200 mg, 每天一次, 连续2周	预计2021年12月完成, 比较术后2年与安慰剂对照组的无复发生存率	[60]
完成	实体瘤	I	19	静脉注射青蒿琥酯, 递增剂量, 每3周1次, 第1天和第8天分别为8、12、18和25、34、45 mg/kg	确定最大耐受剂量	[61]
成果	转移性乳腺癌	I	23	口服100、150或200 mg青蒿琥酯, 至少3周	双氢青蒿素的表现清除率增加24.9%	[62]
完成	晚期肝癌细胞癌	I	15	口服青蒿琥酯, 每天一次, 剂量递增, 14 d	受试者的不良反应、最大耐受剂量、药代动力学	[63]
成果	转移性乳腺癌	0/I	23	口服100、150或200 mg青蒿琥酯, 4周	对于II期临床试验, 青蒿琥酯建议剂量为200 mg/d, 有些不良反应, 如白细胞减少症、中性粒细胞减少症、贫血和眩晕	[64]
完成	晚期实体瘤	I/II	87	舌下喷雾蒿甲醚20 mg, 每个周期28 d, 4个周期	在I期临床试验中寻找蒿甲醚最高安全剂量, 并在II期研究对肿瘤生长的影响	[66]
招募	HPV相关的宫颈上皮内瘤样病变(CIN2/3)	I	预计30	阴道给予内青蒿琥酯栓剂最多可达3个周期	CIN2/3的组织学回归	[67]
招募	HPV相关的肛门上皮内瘤变AIN2/3	I	预计18	给予青蒿琥酯栓剂, 逐步增加剂量, 每天200、400和600 mg, 一个周期5 d, 3个周期	肛门上皮内瘤变的恢复, 清除AIN2/3疾病及清除HPV	[68]

同作用的可能性。将青蒿素及其衍生物添加到常规化疗药物中时,使抗性癌细胞系变得对药物敏感^[69]。

2010年, Wang等^[70]研究证实了双氢青蒿素和吉西他滨对胰腺癌细胞的协同作用,其主要通过抑制吉西他滨诱导的NF- κ B激活,促进细胞凋亡,降低Ki-67抗原和NF- κ B活性以及使c-myc、cyclin D1、Bcl-2、Bcl-xL等相关基因产物表达减少。

双氢青蒿素和环磷酰胺或顺铂在小鼠Lewis肺癌和人非小细胞肺癌小鼠模型中联合用药,实验结果显示高剂量双氢青蒿素联合环磷酰胺或联合顺铂与单独治疗相比,均显著降低肿瘤体积。此外,双氢青蒿素联合环磷酰胺可以完全抑制自发性肺转移的发生^[71]。双氢青蒿素可通过活化p38丝裂原活化蛋白激酶,使Lewis肺癌细胞对卡铂治疗敏感^[72]。双氢青蒿素联合替莫唑胺在治疗神经胶质瘤中,主要通过产生活性氧以剂量依赖方式增强替莫唑胺的细胞毒性作用^[73]。此外,吉西他滨联合双氢青蒿素或青蒿素处理人肝癌细胞HepG2(p53野生型)、Huh-7、BEL-7404(p53突变体)和Hep3B,细胞凋亡增加。同样,在人肝癌的小鼠模型中,这两种药物联合显著降低肿瘤生长。在所有的异种移植模型中,与青蒿素相比,双氢青蒿素的治疗效果显示出更大的剂量依赖性^[74]。双氢青蒿素能增强5-氟尿嘧啶的抗肿瘤活性^[75]。三氧化二砷和青蒿素在体外杀死肿瘤细胞中具有协同作用^[76]。综上,双氢青蒿素和青蒿琥酯等ARTs具有化学增敏作用,未来可用于治疗化疗不敏感的癌症。

4 结论和展望

ARTs是有效且非常安全的抗癌药物,它们的抗癌特性也已在多项临床前和临床研究中报道。ARTs通过产生活性氧、诱导细胞凋亡、抑制血管生成、阻滞细胞周期和铁死亡,有效地减少实体瘤的生长。随着现代新型技术的进展,ARTs不同的作用机制正在逐渐被揭示。目前的临床试验数量正在增加,结果也令人鼓舞。ARTs可能成为如乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌和肺癌等实体瘤的辅助治疗或新辅助治疗的替代方案,而对宫颈和肛门上皮内瘤变可能的退化效应可减少临床上的侵入性治疗。青蒿琥酯和双氢青蒿素的化学增敏作用提示ARTs可作为附加疗法与常规化疗药物联合使用,但需要在临床试验中加以验证。ARTs可能是隐藏在自然界的有效抗癌药物之一,但还需要更多研究才可能成为新的抗癌药物。

[参 考 文 献]

- [1] Caffrey PB, Frenkel GD, McAndrew KL, et al. A model of the development of cisplatin resistance in human small cell lung cancer xenografts. *In Vivo*, 2016, 30: 745-9
- [2] Cruz IN, Coley HM, Kramer HB, et al. Proteomics analysis of ovarian cancer cell lines and tissues reveals drug resistance-associated proteins. *Cancer Genomics Proteomics*, 2017, 14: 35-51
- [3] Woerdenbag HJ, Lugt CB, Pras N. *Artemisia annua* L.: a source of novel antimalarial drugs. *Pharm Weekbl Sci*, 1990, 12: 169-81
- [4] Liu R, Dong HF, Guo Y, et al. Efficacy of praziquantel and artemisinin derivatives for the treatment and prevention of human schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors*, 2011, 4:201
- [5] 谭余庆, 赵一, 林启云. 青蒿提取物抗内毒素实验研究. *中国中药杂志*, 1999, 24: 166
- [6] Li T, Chen H, Wei N, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of artemisinin on contact hypersensitivity. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12: 144-50
- [7] Li WD, Dong YJ, Tu YY, et al. Dihydroartemisinin ameliorates lupus symptom of BXSB mice by inhibiting production of TNF- α and blocking the signaling pathway NF- κ B translocation. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6: 1243-50
- [8] Lee SH, Cho YC, Kim KH, et al. Artesunate inhibits proliferation of naive CD4⁺ T cells but enhances function of effector T cells. *Arch Pharm Res*, 2015, 38:1195-203
- [9] 袁亚, 李晓光, 巴乾, 等. 青蒿素类化合物抗肿瘤研究新进展. *生命科学*, 2015, 27: 1181-92
- [10] Reiter C, Herrmann A, Capci A, et al. New artesunic acid homodimers: potent reversal agents of multidrug resistance in leukemia cells. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20: 5637-41
- [11] Efferth T, Sauerbrey A, Olbrich A, et al. Molecular modes of action of artesunate in tumor cell lines. *Mol Pharmacol*, 2003, 64: 382-94
- [12] Lu YY, Chen TS, Qu JL, et al. Dihydroartemisinin (DHA) induces caspase-3-dependent apoptosis in human lung adenocarcinoma ASTC-a-1 cells. *J Biomed Sci*, 2009, 16: 16
- [13] Gravett AM, Liu WM, Krishna S, et al. *In vitro* study of the anti-cancer effects of artemisone alone or in combination with other chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67: 569-77
- [14] Lee DH, Hasanuzzaman M, Kwon D, et al. 10-phenyltriazoyl artemisinin is a novel p-glycoprotein inhibitor that suppresses the overexpression and function of P-glycoprotein. *Curr Pharm Des*, 2018, 24: 5590-7
- [15] Krishna S, Bustamante L, Haynes RK. Artemisinins: their growing importance in medicine. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29: 520-7
- [16] Das AK. Anticancer effect of antimalarial artemisinin compounds. *Ann Med Health Sci Res*, 2015, 5: 93-102
- [17] Wang Z, Hu W, Zhang JL, et al. Dihydroartemisinin induces autophagy and inhibits the growth of iron-loaded human myeloid leukemia K562 cells via ROS toxicity. *FEBS Open Bio*, 2012, 2: 103-12

- [18] Berte N, Lokan S, Eich M, et al. Artesunate enhances the therapeutic response of glioma cells to temozolomide by inhibition of homologous recombination and senescence. *Oncotarget*, 2016, 7: 67235-50
- [19] Wang Q, Wu S, Zhao X, et al. Mechanisms of dihydroartemisinin and dihydroartemisinin/holo-transferrin cytotoxicity in T-cell lymphoma cells. *PLoS One*, 2015, 10: e0137331
- [20] Michaelis M, Kleinschmidt MC, Barth S, et al. Anti-cancer effects of artesunate in a panel of chemoresistant neuroblastoma cell lines. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79: 130-6
- [21] Hamacher-Brady A, Stein HA, Turschner S, et al. Artesunate activates mitochondrial apoptosis in breast cancer cells via iron-catalyzed lysosomal reactive oxygen species production. *J Biol Chem*, 2011, 286: 6587-601
- [22] Beccafico S, Morozzi G, Marchetti MC, et al. Artesunate induces ROS- and p38 MAPK-mediated apoptosis and counteracts tumor growth *in vivo* in embryonal rhabdomyosarcoma cells. *Carcinogenesis*, 2015, 36: 1071-83
- [23] Pang Y, Qin G, Wu L, et al. Artesunate induces ROS-dependent apoptosis via a Bax-mediated intrinsic pathway in Huh-7 and Hep3B cells. *Exp Cell Res*, 2016, 347: 251-60
- [24] Galal AM, Ross SA, ElSohly MA, et al. Deoxyartemisinin derivatives from photooxygenation of anhydrodeoxy-dihydroartemisinin and their cytotoxic evaluation. *J Nat Prod*, 2002, 65: 184-8
- [25] Beekman AC, Wierenga PK, Woerdenbag HJ, et al. Artemisinin-derived sesquiterpene lactones as potential antitumor compounds: cytotoxic action against bone marrow and tumor cells. *Planta Med*, 1998, 64: 615-9
- [26] Meunier B, Robert A. Heme as trigger and target for trioxane-containing antimalarial drugs. *Acc Chem Res*, 2010, 43: 1444-51
- [27] Mercer AE, Maggs JL, Sun XM, et al. Evidence for the involvement of carbon-centered radicals in the induction of apoptotic cell death by artemisinin compounds. *J Biol Chem*, 2007, 282: 9372-82
- [28] Greenshields AL, Shepherd TG, Hoskin DW. Contribution of reactive oxygen species to ovarian cancer cell growth arrest and killing by the anti-malarial drug artesunate. *Mol Carcinog*, 2017, 56: 75-93
- [29] Dell'Eva R, Pfeffer U, Vene R, et al. Inhibition of angiogenesis *in vivo* and growth of Kaposi's sarcoma xenograft tumors by the anti-malarial artesunate. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68: 2359-66
- [30] Li LN, Zhang HD, Yuan SJ, et al. Artesunate attenuates the growth of human colorectal carcinoma and inhibits hyperactive Wnt/ β -catenin pathway. *Int J Cancer*, 2007, 121: 1360-5
- [31] Denysenko T, Annovazzi L, Cassoni P, et al. WNT/ β -catenin signaling pathway and downstream modulators in low- and high-grade glioma. *Cancer Genom Proteom*, 2016, 13: 31-45
- [32] Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2004, 20: 781-810
- [33] Jiang F, Zhou JY, Zhang D, et al. Artesunate induces apoptosis and autophagy in HCT116 colon cancer cells, and autophagy inhibition enhances the artesunate-induced apoptosis. *Int J Mol Med*, 2018, 42: 1295-304
- [34] Liu Y, Gao S, Zhu J, et al. Dihydroartemisinin induces apoptosis and inhibits proliferation, migration, and invasion in epithelial ovarian cancer via inhibition of the hedgehog signaling pathway. *Cancer Med*, 2018, 7: 5704-15
- [35] Zhou C, Tang X, Xu J, et al. Opening of the CLC-3 chloride channel induced by dihydroartemisinin contributed to early apoptotic events in human poorly differentiated nasopharyngeal carcinoma cells. *J Cell Biochem*, 2018, 119: 9560-72
- [36] Jiang C, Li S, Li Y, et al. Anticancer effects of dihydroartemisinin on human esophageal cancer cells *in vivo*. *Anal Cell Pathol*, 2018, 2018: 8759745
- [37] Wang D, 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. *Oncol Lett*, 2018, 15: 1949-54
- [38] Paccetz JD, Duncan K, Sekar D, et al. Dihydroartemisinin inhibits prostate cancer via JARID2/miR-7/miR-34a-dependent downregulation of Axl. *Oncogenesis*, 2019, 8: 14
- [39] Liu X, Wu J, Fan M, et al. Novel dihydroartemisinin derivative DHA-37 induces autophagic cell death through upregulation of HMGB1 in A549 cells. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 1048
- [40] Weidle UH, Birzele F, Kollmorgen G, et al. The multiple roles of exosomes in metastasis. *Cancer Genom Proteom*, 2017, 14: 1-15
- [41] Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med*, 1998, 49: 407-24
- [42] Chen H, Shi L, Yang X, et al. Artesunate inhibiting angiogenesis induced by human myeloma RPMI8226 cells. *Int J Hematol*, 2010, 92: 587-97
- [43] Zhou HJ, Wang WQ, Wu JD, et al. Artesunate inhibits angiogenesis and downregulates vascular endothelial growth factor expression in chronic myeloid leukemia K562 cells. *Vascul Pharmacol*, 2007, 47: 131-8
- [44] Tran KQ, Tin AS, Firestone GL. Artemisinin triggers a G₁ cell cycle arrest of human Ishikawa endometrial cancer cells and inhibits cyclin-dependent kinase-4 promoter activity and expression by disrupting nuclear factor- κ B transcriptional signaling. *Anticancer Drugs*, 2014, 25: 270-81
- [45] Jia J, Qin Y, Zhang L, et al. Artemisinin inhibits gallbladder cancer cell lines through triggering cell cycle arrest and apoptosis. *Mol Med Rep*, 2016, 13: 4461-8
- [46] Chen K, Shou LM, Lin F, et al. Artesunate induces G₂/M cell cycle arrest through autophagy induction in breast cancer cells. *Anticancer Drugs*, 2014, 25: 652-62
- [47] Li B, Bu S, Sun J, et al. Artemisinin derivatives inhibit epithelial ovarian cancer cells via autophagy-mediated cell cycle arrest. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 50: 1227-35
- [48] Jiao Y, Ge CM, Meng QH, et al. Dihydroartemisinin is an

- inhibitor of ovarian cancer cell growth. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28: 1045-56
- [49] Wang SJ, Gao Y, Chen H, et al. Dihydroartemisinin inactivates NF- κ B and potentiates the anti-tumor effect of gemcitabine on pancreatic cancer both *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Lett*, 2010, 293: 99-108
- [50] Klein EY, Smith DL, Cohen, et al. Bioeconomic analysis of child-targeted subsidies for artemisinin combination therapies: a cost-effectiveness analysis. *J R Soc Interface*, 2015, 12: 20141356
- [51] Lin R, Zhang Z, Chen L, et al. Dihydroartemisinin (DHA) induces ferroptosis and causes cell cycle arrest in head and neck carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2016, 381: 165-75
- [52] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 2014, 156: 317-31
- [53] Singh NP, Lai H. Selective toxicity of dihydroartemisinin and holotransferrin toward human breast cancer cells. *Life Sci*, 2001, 70: 49-56
- [54] Lai H, Sasaki T, Singh NP, et al. Effects of artemisinin-tagged holotransferrin on cancer cells. *Life Sci*, 2005, 76: 1267-79
- [55] Chen GQ, Benthani FA, Wu J, et al. Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis. *Cell Death Differ*, 2020, 27: 242-54
- [56] Sing h, Verma KB. Case report of a laryngeal squamous cell carcinoma treated with artesunate. *Arch Oncol*, 2002, 10: 279-80
- [57] Zhang ZY, Yu SQ, Miao LY, et al. Artesunate combined with vinorelbine plus cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *J Chin Integr Med*, 2008, 6: 134-8
- [58] Jansen FH, Adoubi I, J.C KC, et al. First study of oral Artemimol-R in advanced cervical cancer: clinical benefit, tolerability and tumor markers. *Anticancer Res*, 2011, 31: 4417-22
- [59] Krishna S, Ganapathi S, Ster IC, et al. A randomised, double blind, placebo-controlled pilot study of oral artesunate therapy for colorectal cancer. *EBioMedicine*, 2015, 2: 82-90
- [60] A safety and effectiveness study of pre-operative artesunate in stage II/III colorectal cancer [EB/OL]. (2017-08-31). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02633098>
- [61] Deeken J F, Wang H, Hartley M, et al. A phase I study of intravenous artesunate in patients with advanced solid tumor malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81: 587-596
- [62] Ericsson T, Blank A, von Hagens C, et al. Population pharmacokinetics of artesunate and dihydroartemisinin during long-term oral administration of artesunate to patients with metastatic breast cancer. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70: 1453-63
- [63] Dose-escalation study evaluating the safety and pharmacokinetics of artesunate in patients with hepatocellular carcinoma [EB/OL]. (2017-08-31). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02304289>
- [64] von Hagens C, Walter-Sack I, Goeckenjan M, et al. Prospective open uncontrolled phase I study to define a well-tolerated dose of oral artesunate as add-on therapy in patients with metastatic breast cancer (ARTIC M33/2). *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 164: 359-69
- [65] Konig M, von Hagens C, Hoth S, et al. Investigation of ototoxicity of artesunate as add-on therapy in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: new audiological results from a prospective, open, uncontrolled, monocentric phase I study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77: 413-27
- [66] A phase I/2a Study of LON002 in subjects with advanced solid tumours [EB/OL]. (2017-08-31). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02263950>
- [67] Intravaginal artesunate for the treatment of HPV+ high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2/3) [EB/OL]. (2017-08-31). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354534>
- [68] Intra-anally administered artesunate in patients with high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN 2/3) [EB/OL]. (2017-08-31). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT-03100045>
- [69] Crespo-Ortiz MP, Wei MQ. Antitumor activity of artemisinin and its derivatives: from a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 247597
- [70] Wang SJ, Gao Y, Chen H, et al. Dihydroartemisinin inactivates NF- κ B and potentiates the anti-tumor effect of gemcitabine on pancreatic cancer both *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Lett*, 2010, 293: 99-108
- [71] Zhou HJ, Zhang JL, Li A, et al. Dihydroartemisinin improves the efficiency of chemotherapeutics in lung carcinomas *in vivo* and inhibits murine Lewis lung carcinoma cell line growth *in vitro*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66: 21-9
- [72] Zhang B, Zhang Z, Wang J, et al. Dihydroartemisinin sensitizes lewis lung carcinoma cells to carboplatin therapy via p38 mitogen-activated protein kinase activation. *Oncol Lett*, 2018, 15: 7531-6
- [73] Huang XJ, Li CT, Zhang WP, et al. Dihydroartemisinin potentiates the cytotoxic effect of temozolomide in rat C6 glioma cells. *Pharmacology*, 2008, 82: 1-9
- [74] Hou J, Wang D, Zhang R, et al. Experimental therapy of hepatoma with artemisinin and its derivatives: *in vitro* and *in vivo* activity, chemosensitization, and mechanisms of action. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 5519-30
- [75] Yao Z, Bhandari A, Wang Y, et al. Dihydroartemisinin potentiates antitumor activity of 5-fluorouracil against a resistant colorectal cancer cell line. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501: 636-42
- [76] Zhao X, Yang S, Zhang D, et al. Arsenic trioxide and artemisinin act synergistically to kill tumor cells *in vitro*. *Anticancer Agents Med Chem*, 2018, 18: 2178-186