

· 综述 ·

双氢青蒿素抗癌药理作用机制的研究进展

周许薇^a, 谭蔚锋^b, 解方园^a, 辛宝^a, 陈俊^a (海军军医大学附属东方肝胆外科医院: a. 药材科, b. 胆道四科, 上海 200438)

[摘要] 双氢青蒿素是青蒿素的一种重要衍生物,是我国自行研发的抗疟新药。近年来,人们发现双氢青蒿素不但具有抗疟活性,而且具有良好的抗肿瘤效果,被认为是前景良好的抗肿瘤药。因此,综述目前双氢青蒿素抗肿瘤作用发生机制、靶点和通路的研究进展,主要包括癌细胞凋亡、内质网应激、癌细胞生长增殖、侵袭转移、肿瘤多药耐药以及细胞氧化损伤等方面。为抗肿瘤的基础研究、新药物研发以及药物设计提供参考和依据。

[关键词] 双氢青蒿素; 肿瘤; 作用机制

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)03-0206-07

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.003

Research progress on anti-tumor mechanisms of dihydroartemisinin

ZHOU Xuwei^a, TAN Weifeng^b, XIE Fangyuan^a, XIN Bao^a, CHEN Jun^a (a. Department of Pharmacy, b. Department of Biliary Tract Surgery (IV), Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200438, China)

[Abstract] Dihydroartemisinin (DHA), an important artemisinin derivative, is one of new anti-malarial medicines developed by Chinese scientists. In recent years, it was reported that DHA is a promising anti-cancer medicine besides its extraordinary antimalarial activities. This article overviews the mechanisms, targets and signaling pathways of DHA based on the recent studies published in English and Chinese literatures. Specifically, this article covers some important topics, such as apoptosis, endoplasmic reticulum stress, the growth, proliferation and invasion of cancer cells, multidrug resistance and oxidative damage, in order to provide a better understanding to the anti-cancer effects of DHA and information for new drug development and design.

[Key words] dihydroartemisinin; tumor; mechanisms

青蒿素 (artemisinin, ART) 是由我国科学家从菊花科植物黄花蒿中分离得到的倍半萜内酯类化合物,临床上主要用于治疗脑型疟疾和恶性疟疾^[1]。除了青蒿素,我国又相继研制出青蒿素的衍生物,比如双氢青蒿素 (dihydroartemisinin, DHA)、蒿甲醚、青蒿琥酯。DHA 是由青蒿素还原后得到的一种人工半合成衍生物,分子式 $C_{15}H_{24}O_5$, 分子量为 284.35。在构效关系的研究中,发现它不仅保留了抗疟活性基团过氧桥,而且将羰基还原成羟基,极大增强了抗疟效果^[2]。青蒿素及其衍生物吸收后主要通过转化为 DHA 活性成分而发挥药理作用,DHA 也是其中活性较强的衍生物^[3]。近年研究报道,DHA 不仅可以治疗疟疾,还具有抗炎、调节免疫和

抗癌等作用。DHA 因其副作用小、高效且有一定的特异性,在抗肿瘤领域被广泛研究。研究发现,DHA 对白血病、肺癌、前列腺癌和乳腺癌等多种癌细胞具有明显的细胞毒作用,而对正常组织细胞的毒性很低;还能显著抑制裸鼠移植瘤的生长,这些发现使其抗癌作用日益受到国内外科科研人员的关注。为了进一步揭示 DHA 抗癌机制,为临床应用提供理论基础,笔者将对 DHA 抗癌的生物学分子机制研究现状进行综述,为 DHA 作为抗癌有效成分的后续研究提供参考。

1 DHA 促进癌细胞凋亡

细胞凋亡是一种受基因调控的细胞程序性死亡方式。临床上发现许多肿瘤凋亡过程受到抑制,最终导致机体无法彻底清除恶变的癌细胞,因此,关注肿瘤细胞凋亡途径就显得尤为重要。对于多细胞个体而言,细胞凋亡在发育、自稳态的维持、肿瘤的控制和免疫调节过程中均起着重要作用。在哺乳动物

[作者简介] 周许薇, 硕士, Tel: (021) 81875580, Email: 872125399@qq.com

[通讯作者] 陈俊, 硕士, 主管药师, Tel: (021) 81875581, Email: chenjuntcdj@126.com

中,含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)依赖性的细胞凋亡可以分为外源性凋亡和内源性凋亡,它们均会受到一些特定的触发信号影响,是一种程序性的死亡。外源性凋亡通路是死亡受体起始,通过刺激死亡受体,引起 Caspase 级联激活诱导凋亡。死亡受体主要包括 Fas、DR3、DR4、DR5、TNF 受体等,它们能够被肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)结合激活,最终激活 Caspase 级联反应,引发下游底物活化从而产生细胞凋亡。内源性凋亡通路则是线粒体起始,线粒体处于中心地位,当受到内部或外部凋亡信号刺激时,比如严重且不可修复的 DNA 损伤、紫外线、化疗药物等,线粒体外膜通透性就会发生改变,细胞膜电位的变化导致细胞色素 C(cytochrome C, Cyt-C)外漏,细胞胞质释放多种凋亡相关的因子,最终触发 Caspase 家族诱导凋亡发生^[4]。

研究表明,在前列腺癌细胞中,DHA 可以通过下调 PI3K/AKT、MAPK/ERK 细胞信号通路,从而增加死亡受体 DR5 蛋白表达水平,同时激活细胞内死亡配体 TRAIL,与 TRAIL 协同最终诱导癌细胞的凋亡^[5]。也有研究报道活性氧(ROS)也参与介导 DR5 蛋白的上调,加强 DHA 与 TRAIL 的协同作用,促进癌细胞凋亡^[6]。还有研究表明 DHA 主要通过线粒体途径诱导多种肿瘤细胞发生凋亡。在胰腺癌细胞 JF-305 中,经 DHA 处理后 ROS 产量明显增多,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达减少,促凋亡蛋白 Bax、Bax/Bcl-2 比例升高,进一步检测发现 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 及细胞色素 C 表达均显著升高。由此可知 DHA 可诱导 JF-305 细胞发生凋亡,具体分子机制可能与 DHA 改变细胞内 ROS 水平进而引起线粒体凋亡途径有关^[7]。在肺癌细胞 GLC-82 中,采用 DHA 与放疗治疗同时处理细胞发现 p53、p21 蛋白水平显著增加,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达降低^[8]。DHA 在结肠癌细胞 HCT-116 中同样能导致细胞凋亡现象的发生,且凋亡相关蛋白 cleaved Caspase-3、Bax、Bid 表达增加,Bcl-2 表达降低^[9]。在肝癌细胞中,DHA 能够导致线粒体膜电位迅速下降,细胞色素 C 从线粒体中释放,进而导致 ROS、Caspase-3、Caspase-9 含量上升,诱导细胞凋亡发生^[10]。在肺癌细胞 A549 中,DHA 可引起细胞核小体出现、核固缩发生,并且随浓度增加最终出现核破碎,同时在蛋白水平发现 Bax 升高、Bcl-2 减少、Bax/Bcl-2 比例增加^[11]。综述相关研究可知,DHA 能够通过调控凋亡过程中相关蛋白的活性,进而促进肿瘤细胞发生凋亡。

2 DHA 激活内质网应激

内质网(endoplasmic reticulum, ER)广泛存在于真核细胞中,是细胞内重要的细胞器,主要参与蛋白质翻译、合成,也是脂代谢、类固醇生成及 Ca^{2+} 存储的场所。多种细胞内外环境的改变,如缺氧、 Ca^{2+} 平衡紊乱、氧化应激等都会导致内质网内未折叠/错误蛋白聚集,触发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),使内质网内异常蛋白质恢复正确构象,并进一步加工、修复受损细胞的功能。所有真核细胞在受到外界或内部的刺激时会发生大量未折叠或错误蛋白在内质网中累积,细胞就会采取相应措施,使内质网恢复到正常状态,这就产生内质网应激反应(ERS)。而当内质网压力过大或持续时间过长,超过细胞处理的能力范围时,应激信号通路就会切换至细胞凋亡通路,最终造成细胞死亡。

据报道,DHA 能显著上调葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78),而 GRP78 的诱导表达可作为内质网应激的激活标志^[12]。DHA 可以显著激活内质网应激,导致 CHOP 等相关生长抑制基因的表达上调,进而激活线粒体凋亡途径^[9]。还有研究报道 DHA 能增加 HepG2 肝癌细胞内 ROS 自由基和 Ca^{2+} 水平,激活内质网应激,进而使转录调节因子(ATF-4)和 CHOP 表达升高,Bcl-2 以及 Bcl-XL 基因表达水平改变,最终导致肿瘤细胞凋亡^[13]。此外,研究表明 DHA 能通过内质网应激从而增加凋亡蛋白 Bim 的表达水平,进而引发细胞凋亡^[14]。其次,大量研究表明内质网应激和细胞自噬密切相关^[15],而细胞自噬与肿瘤的生长和死亡又有着密切联系^[16]。同样,内质网应激与细胞周期、凋亡、增殖、耐药等方面都有紧密相关性^[17-18],所以推测内质网应激在 DHA 发挥抗肿瘤作用时起至至关重要的作用,其作用机制值得深入研究和探讨。而内质网应激主要包括 3 条通路,PERK/ eIF2 α 、IER1 α /XBP1 以及 ATF-6^[19],DHA 能激活内质网应激从而实现抗癌作用,具体通过上述哪条内质网应激信号通路发挥抗肿瘤作用值得深度研究。3 条通路均有细胞存活与死亡的诱导机制,它们之间是如何在细胞需要时发挥正确功能而不会相互干扰或抵消的,值得深入思考。

3 DHA 抑制癌细胞的生长增殖

癌细胞的生长和增殖主要受到原癌基因和抑癌基因的共同作用,但由于一些蛋白和蛋白激酶能反

作用于转录和翻译过程,使癌细胞的生长和增殖过程受诸多因素的共同调控。近年来研究报道表明DHA能通过调控细胞周期进程中相关蛋白表达从而显著抑制肿瘤细胞的生长增殖。肿瘤细胞均有细胞周期紊乱、细胞失控性生长的特点^[20]。细胞周期是指一系列细胞周期蛋白(cyclins)特异性表达,并激活相应的周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent-kinase,CKDs),CDKs再激活下游相关基因表达,驱动细胞依次经过G1、S、G2期,最终通过有丝分裂M期的过程。细胞周期是极其紧密的生物学进程,一旦被打乱就会导致肿瘤的发生^[21]。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)可以使下游靶蛋白核糖体P70S6激酶磷酸化,从而影响细胞的转录和翻译过程,起到调控细胞生长和增殖的目的。它调控细胞周期素、C-myc、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9以及NF- κ B的合成和活性。研究发现,DHA能抑制mTOR的磷酸化作用使cyclin A和C-myc的表达下调,从而抑制肿瘤细胞增殖^[22]。另有研究发现DHA能导致食管癌细胞Eca109及Eca9706阻滞于G0/G1期,并能抑制cyclin E、CDK2、CDK4蛋白的表达^[16]。在头颈鳞癌细胞HEP-2和CNE-1中,DHA能明显阻滞G2/M期,并且抑制cyclin B1和CDK1蛋白表达,同时降低周期调控因子FOXM1的表达水平^[23]。FOXM1是周期进行的关键因子,可调控cyclinB1、cyclinD1等基因表达,从而使细胞周期有条不紊。由此可见,DHA可通过抑制FOXM1表达从而降低cyclinB1含量,进一步通过负反馈引起CDK1含量降低,最终导致头颈鳞癌细胞G2/M期阻滞。综上所述,DHA能够通过调节肿瘤细胞周期相关蛋白含量从而导致细胞发生相应周期阻滞。

DHA可以通过阻断Wnt/ β -catenin蛋白信号通路,通过增强糖原合酶激酶GSK3 β 的催化活性降低 β -catenin蛋白的水平,抑制肿瘤细胞增殖。DHA可以通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路从而抑制非小细胞肺癌的生长^[24]。并可以抑制葡萄糖转运体GLUT1相关基因的表达,以此抑制肿瘤细胞对葡萄糖的摄取,从而影响肿瘤细胞糖代谢,减弱肿瘤细胞的生长能力^[25]。此外,DHA能显著抑制非小细胞肺癌细胞(NSCLC)中葡萄糖的摄取。DHA抑制了糖酵解代谢,包括ATP的抑制和乳酸的产生。在NSCLC中,DHA能抑制葡萄糖摄取并与糖酵解抑制剂联合诱导NSCLC凋亡^[25]。而且能够显著抑制视网膜母细胞瘤基因转录蛋白磷酸化,

抑制肿瘤细胞增殖。

4 DHA抑制癌细胞的侵袭转移能力

癌细胞的侵袭和转移是癌细胞最主要的恶性行为之一,侵袭是指恶性肿瘤从原发瘤或继发瘤向临近的宿主组织占有的过程,是癌细胞在原发部位的浸润。而转移是癌细胞随血液或淋巴迁移至其他部位,迁移需要肿瘤细胞先利用其侵袭能力进入血管或淋巴管道系统,所以,侵袭力越强越容易出现转移。侵袭和转移是恶性肿瘤最主要的生物学特征,也是导致大多数肿瘤患者死亡的最直接原因。现在分子生物学认为癌细胞的侵袭转移主要与细胞黏附因子、基质金属蛋白酶、肿瘤干细胞和细胞外基质降解、细胞跨膜信号转导机制的改变以及血管生成等因素有着密切联系。

大量研究结果表明,DHA对癌细胞的侵袭转移具有显著抑制作用,这也可能是其选择性杀伤肿瘤细胞的一个特性。基质金属蛋白(matrix metalloproteinases, MMPs)是影响肿瘤细胞侵袭转移的主要分子。其主要是利用降解基底膜和基质从而促进肿瘤细胞的侵袭转移^[26]。给予神经胶质瘤细胞DHA后,细胞侵袭转移能力减弱,蛋白水平发现N-Cad与MMP-2表达降低,由此得知DHA能抑制MMP-2表达从而抑制神经胶质瘤细胞的侵袭与转移^[27]。在人纤维肉瘤细胞中DHA则通过抑制PKC α /Raf/MAPKs和NF- κ B/AP-1通路来降低MMP-9的表达水平,从而抑制肿瘤细胞转移^[28]。有研究发现DHA作用于子宫颈瘤Hela和Caski细胞后能分别上调RKIP和下调抑制凋亡蛋白Bcl-2的表达,分别作用于肿瘤细胞的转移和凋亡过程^[29]。也有研究表明DHA在人卵巢癌细胞中能分别降低磷酸化FAK以及MMP-9的表达水平,从而抑制肿瘤细胞的转移。在神经胶质瘤细胞中,DHA能够下调ADAM17蛋白表达水平抑制EGFR/PI3K/AKT信号通路,从而抑制细胞转移和侵袭能力^[30]。

血管生成是癌细胞侵袭转移的主要原因之一,丰富的血液循环会使肿瘤组织代谢异常旺盛从而促进癌细胞的增殖与转移,而抑制血管生成则能够明显抑制癌细胞的侵袭转移。因此,以抗血管生成成为研究目标已成为治疗肿瘤可行且科学的方法之一,也是近年来研究热点之一。研究发现,用DHA处理人胰腺癌细胞BxPC-3、PANC-1,在蛋白水平发现血管内皮生长因子(VEGF)、IL-8、MMP-9表达降低,裸鼠成瘤实验证实DHA能抑制癌细胞生长,

并且免疫组化研究发现瘤组织 VEGF、IL-8、MMP-9 表达降低,微血管密度分子标记物 CD31 表达同时降低,由此说明,DHA 能够通过抑制血管生成从而抑制胰腺癌生长与转移^[31]。体内外实验均表明 DHA 可显著下调 NF- κ B 促血管表达的产物,比如 VEGF、IL-8、COX-2 和 MMP-9,由此推测抑制 NF- κ B 蛋白表达水平是 DHA 抗血管生成的主要靶点之一。另有研究表明 DHA 能抑制鸡胚血管形成,免疫组化研究发现 DHA 可抑制人脐静脉内皮细胞中 VEGF 主要受体 Flt-1 与 KDR/Flk-1 的表达。据报道 DHA 可以显著抑制人慢性髓系白血病 K562 细胞的增殖和 VEGF 蛋白及基因的表达水平。结合上述研究可知,DHA 能够通过抑制肿瘤血管形成从而起到抑制肿瘤侵袭及转移的效果。

5 DHA 逆转肿瘤耐药

目前癌细胞的多药耐药已是科学界面临的一个世界性难题,它不仅十分不利于患者的生存,也是导致临床用药和术后失败的重要原因^[32]。而导致肿瘤多药耐药的机制十分复杂,主要涉及:化疗药物的蓄积量下降、癌细胞生存系统的激活、癌细胞凋亡通路的阻滞、化疗药物靶点的改变以及 DNA 损伤修复系统的改变与活化^[33]。目前研究报道逆转肿瘤多药耐药的方法主要有:化疗增敏剂、寻找高效中药逆转剂和基因工程技术逆转耐药等。

研究报道青蒿素类药物具有显著逆转肿瘤细胞多药耐药的作用。发现在人非小细胞肺癌 A549 亲本细胞株中 DHA 的 IC₅₀ 值为 0.23 μ mol/L,对耐顺铂细胞系 A549/CDDP 耐药细胞株中 IC₅₀ 值为 3.21 μ mol/L。数据表明耐药细胞株表现出较强的耐顺铂化疗药物的作用。而 DHA 与化疗药物顺铂联合使用时可显著降低亲代 A549 细胞顺铂的 IC₅₀ 值,说明 DHA 在体外可以增强顺铂敏感性,进而产生显著的肿瘤抑制作用。同样有研究表明,DHA 可以减弱患者对化疗的耐受性,通过下调异常表达的谷胱甘肽 S 转移酶,加强抗肿瘤烷化剂等化疗药物(如顺铂)的作用,达到逆转肿瘤耐药的效果。有深入的研究表明其逆转耐药的机制与 DHA 下调 Bcl-2/Bax 比值密切相关。DHA 能通过降低 MRP2 的表达,协同顺铂促进细胞凋亡,实现逆转顺铂耐药。

绝大多数的肿瘤对电离辐射均有不同程度的耐受性,但增加其辐射的强度会对患者产生不可预估的副作用。而 DHA 对低强度的电离辐射可产生良好的协同增效作用。研究发现 DHA 可增加神经胶质瘤细胞 U373MG 的放射敏感性,推测其机制可能

与青蒿素增加 ROS 生成及抑制谷胱甘肽转移酶(GST)的表达有关。也有实验表明青蒿素及其衍生物可以显著抑制 weel 激酶的活性,下调 edc2T14 和 edc2Y 15 的磷酸化,从而激活 edc2 的活性,阻碍电离辐射诱导引起的 G2 期阻滞,最终使肿瘤细胞带着损伤进入 M 期发生凋亡或死亡。

6 DHA 加速 Fe²⁺ 介导的细胞氧化损伤

青蒿素的抗癌机制是通过 Fe²⁺ 促进青蒿素过氧基团分解,进而产生自由基,攻击疟原虫。有研究认为 DHA 抗肿瘤作用可能与青蒿素的抗癌机制类似,同样需要 Fe²⁺ 的参与。它能在 Fe²⁺ 介导下生成大量以碳为中心的自由基以及活性氧自由基,进而对 DNA 造成不可逆的损伤,产生细胞毒作用,最终导致肿瘤细胞的死亡^[34]。

恶性肿瘤细胞需要大量的 Fe²⁺ 作为合成去氧核糖的原料,它表面存在着大量的铁转运蛋白受体,所以在恶性肿瘤细胞中 Fe²⁺ 的含量要比正常细胞多得多^[35],这也是 DHA 能够特异选择性杀伤肿瘤细胞的关键因素。在乳腺癌细胞 HTB 27 中,上调转铁蛋白能够显著增强抗肿瘤作用,而在人正常乳腺细胞 MCF-10A 中则没有抑制作用。这一研究提示 DHA 确实对肿瘤细胞有杀伤作用,而对正常细胞没有细胞毒作用。

有研究表明 DHA 能够在预先口服低剂量的硫酸亚铁后显著加强抗肿瘤的作用。即在用 DHA 治疗肿瘤的同时,提前加入适量的铁剂或者诱导转铁蛋白的过表达,使得癌细胞内的 Fe²⁺ 含量增加,会极大加强 DHA 对癌细胞的杀伤作用。在很多癌细胞中转铁蛋白受体均显著高表达,如人急性淋巴细胞株 CCRF-CEM 和人脑胶质瘤细胞株 U373 等。而在 Lewis 肺癌模型中,DHA 对其有抑制作用,但预先加入外源性 Fe²⁺ 并没有提高其抑癌率。因此,DHA 对不同癌细胞添加外源性 Fe²⁺ 抗癌作用的增强效果是有差别的,并不是所有的癌细胞在添加外源性 Fe²⁺ 后都可以增强 DHA 的抗癌作用。结合上述研究可知,DHA 具有良好的安全性,且能选择性地通过 Fe²⁺ 介导的细胞氧化损伤从而发挥抗肿瘤作用。

7 其他途径

其他途径包括:①抑制 NF- κ B 活性。大量研究结果表明,ART 类药物可显著下调对 NO 合酶基因的表达,阻碍 I κ B 的降解从而下调 NF- κ B 蛋白的表达,由此推断 DHA 的抗肿瘤机制与 NF- κ B 的活性

密切相关。②STAT3 抑制剂。目前开发有效阻断 STAT3 激活的药物是治疗癌症最有效的方法之一,而迄今为止还没有有效的 STAT3 抑制剂可应用于临床。有研究报道,DHA 在体内外实验中能显著抑制头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)的生长,并且与顺铂联用时效果更为显著。研究表明 DHA 能特异性地通过 JAK2/STAT3 信号通路显著抑制 STAT3 蛋白表达^[36]。③抑制肿瘤干细胞的生长。在胶质瘤干细胞(GSC)中,DHA 能通过抑制 p-AKT/Caspase 3 蛋白表达水平从而诱导细胞周期阻滞和凋亡^[37]。

8 小结与展望

DHA 为天然产物,其来源广泛、易获取、价格

低,是现今最有效且不易产生耐药性的一线抗癌药物。目前大量实验研究证实,DHA 在体内外均有显著的抗癌作用,对正常细胞低毒,且能显著增强化疗药物的抗肿瘤作用,恰恰解决了临床上治疗肿瘤所遇的难题。对 DHA 的抗癌研究是一个既古老又新颖的课题,尽管来自国内外的报道显示 DHA 对肿瘤细胞具有显著的选择性,而对其内在作用机制的研究却十分有限。DHA 为人类抗击癌症立下汗马功劳,目前美国国家癌症研究所(NCI)已将其纳入抗癌药物筛选与抗癌活性研究计划,因此需加快且深入研究 DHA 的抗癌机制,为临床提供可靠的理论依据。天然产物 DHA 多靶点,抗癌机制也极其复杂,综上所述其可能的机制如图 1 所示。

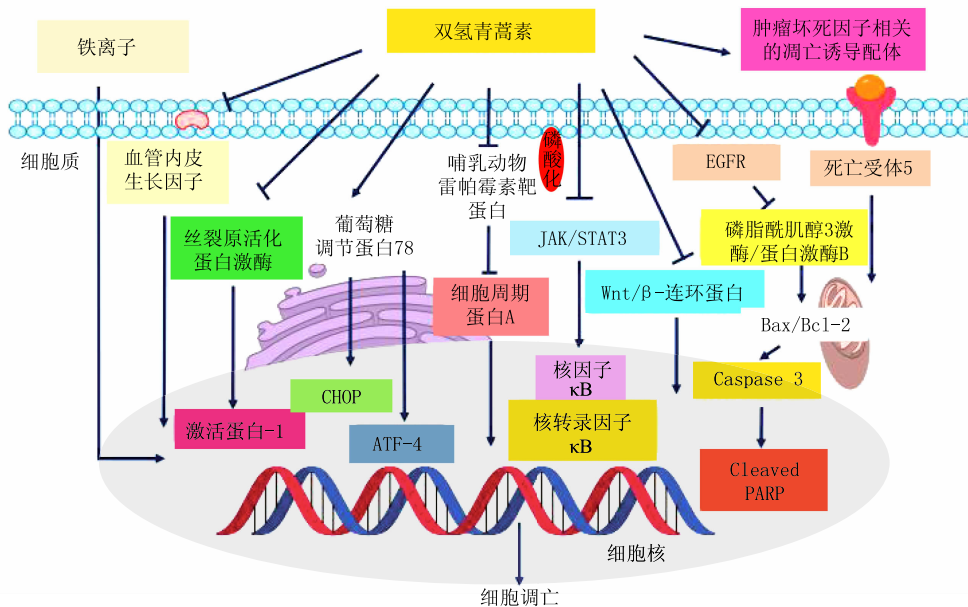


图 1 DHA 抗癌机制图

DHA 可以通过多种途径产生抗肿瘤的效果,但仍有以下问题需要进一步明确和解决。

(1)DHA 能激活内质网应激从而实现抗癌作用,具体涉及的内质网应激信号通路可以进一步探究和验证。3 条途径中几乎都含有细胞存活与死亡的诱导机制,它们之间是如何在细胞需要时发挥正确功能而不会相互干扰或抵消的。

(2)DHA 能逆转肿瘤多药耐药,对于耐药蛋白是否有显著影响可以进行考察,是否可以作为潜在的逆转剂治疗肿瘤的多药耐药,其药效学和分子生物学机制值得深入研究。是否在调控某个耐药蛋白的同时,还有其他途径共同起到逆转耐药的作用,也有待进一步研究。

(3)DHA 是否只能协同烷化剂类的药物增强

其抗肿瘤的效果,而对于其他化疗药物是否也有同样的效果有待进一步考察,对此深入研究可扩大 DHA 在临床上的应用范围。还可具体研究协同作用的相关机制和靶点;具体作用机制是否与肿瘤细胞耐药有关;以及联合效果的最佳配伍浓度等问题都值得深入探讨。

综上所述,深入研究 DHA 独特的抗癌分子生物学作用机制,对其进行结构优化,为开发更高效、低毒、选择性更高的新型抗癌药物提供更多新思路、新策略和新选择。

【参考文献】

- [1] WONG Y K, XU C, KALESH K A, et al. Artemisinin as an anticancer drug: recent advances in target profiling and mechanisms of action [J]. Med Res Rev, 2017, 37(6): 1492-1517.

- [2] 郭宗儒. 青蒿素类抗疟药的研制 [J]. 药学报, 2016, 51(1):157-164.
- [3] LU J J, MENG L H, SHANKAVARAM U T, et al. Dihydroartemisinin accelerates c-MYC oncoprotein degradation and induces apoptosis in c-MYC-overexpressing tumor cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(1):22-30.
- [4] LIANG S, SUN K, WANG Y, et al. Role of Cyt-C/caspases-9, 3, Bax/Bcl-2 and the FAS death receptor pathway in apoptosis induced by zinc oxide nanoparticles in human aortic endothelial cells and the protective effect by alpha-lipoic acid [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 258:40-51.
- [5] HE Q, SHI J, SHEN X L, et al. Dihydroartemisinin upregulates death receptor 5 expression and cooperates with TRAIL to induce apoptosis in human prostate cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(10):819-824.
- [6] KONG R, JIA G, CHENG Z X, et al. Correction: dihydroartemisinin enhances Apo2L/TRAIL-mediated apoptosis in pancreatic cancer cells *via* ROS-mediated up-regulation of death receptor 5 [J]. *Plos ONE*, 2012, 7(5):e37222.
- [7] LI Y W, ZHANG W, XU N, et al. Dihydroartemisinin inhibits proliferation of pancreatic cancer JF-305 cells by regulating expression of apoptosis related proteins and production of reactive oxygen species [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2017, 42(15):3026-3030.
- [8] ZUO Z J, WANG S T, JIANG L X, et al. Effect of dihydroartemisinin combined irradiation on the apoptosis of human lung cancer GLC-82 cells and its mechanism study [J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2014, 34(10):1220-1224.
- [9] LU M, SUN L, ZHOU J, et al. Dihydroartemisinin-induced apoptosis is associated with inhibition of sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase activity in colorectal cancer [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(1):137-145.
- [10] QIN G, ZHAO C, ZHANG L, et al. Dihydroartemisinin induces apoptosis preferentially *via* a Bim-mediated intrinsic pathway in hepatocarcinoma cells [J]. *Apoptosis*, 2015, 20(8):1072-1086.
- [11] LIAO K, LI J, WANG Z. Dihydroartemisinin inhibits cell proliferation *via* AKT/GSK3 β /cyclinD1 pathway and induces apoptosis in A549 lung cancer cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12):8684.
- [12] FASANO E, SERINI S, PICCIONI E, et al. DHA induces apoptosis by altering the expression and cellular location of GRP78 in colon cancer cell lines [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(11):1762-1772.
- [13] CHEN S S, HU W, WANG Z, et al. p8 attenuates the apoptosis induced by dihydroartemisinin in cancer cells through promoting autophagy [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(5):770-779.
- [14] CHEN M, CHEN T S, LU Y Y, et al. Dihydroartemisinin-induced apoptosis is not dependent on the translocation of Bim to the endoplasmic reticulum in human lung adenocarcinoma cells [J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(4):809-816.
- [15] ZHANG C, SYED T W, LIU R, et al. Role of endoplasmic reticulum stress, autophagy, and inflammation in cardiovascular disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4:29.
- [16] DU X X, LI Y J, WU C L, et al. Initiation of apoptosis, cell cycle arrest and autophagy of esophageal cancer cells by dihydroartemisinin [J]. *Biomed Pharmacol*, 2013, 67(5):417-424.
- [17] MARCINIAK S J, RON D. Endoplasmic reticulum stress signaling in disease [J]. *Physiol Rev*, 2006, 86(4):1133-1149.
- [18] SCHRÖDER M. Endoplasmic reticulum stress responses [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(6):862-894.
- [19] WANG M, KAUFMAN R J. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease [J]. *Nature*, 2016, 529(7586):326-335.
- [20] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [21] INGHAM M, SCHWARTZ G K. Biology of neoplasia: cell-cycle therapeutics come of age [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(25):2949-2959.
- [22] MAGENTA D, SANGIOVANNI E, BASILICO N, et al. Inhibition of metalloproteinase-9 secretion and gene expression by artemisinin derivatives [J]. *Acta Trop*, 2014, 140:77-83.
- [23] LIN R, ZHANG Z, CHEN L, et al. Dihydroartemisinin (DHA) induces ferroptosis and causes cell cycle arrest in head and neck carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1):165-175.
- [24] TONG Y, LIU Y, ZHENG H, et al. Artemisinin and its derivatives can significantly inhibit lung tumorigenesis and tumor metastasis through Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21):31413-31428.
- [25] MI Y, GENG G, ZOU Z, et al. Dihydroartemisinin inhibits glucose uptake and cooperates with glycolysis inhibitor to induce apoptosis in non-small cell lung carcinoma cells [J]. *PloS ONE*, 2015, 10(3):e0120426.
- [26] ALASEEM A, ALHAZZANI K, Dondapati P, et al. Matrix metalloproteinases: a challenging paradigm of cancer management [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, Epub.
- [27] SHAO Y Y, ZHANG T L, WU L X, et al. AKT Axis, miR-21, and RECK play pivotal roles in dihydroartemisinin killing malignant glioma cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):350.
- [28] HWANG Y P, YUN H J, KIM H G, et al. Suppression of PMA-induced tumor cell invasion by dihydroartemisinin *via* inhibition of PKC α /Raf/MAPKs and NF- κ B/AP-1-dependent mechanisms [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(12):1714-1726.
- [29] HU C J, ZHOU L, CAI Y. Dihydroartemisinin induces apoptosis of cervical cancer cells *via* upregulation of RKIP and downregulation of bcl-2 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(3):279-288.
- [30] CHEN J, CHEN X, WANG F, et al. Dihydroartemisinin suppresses glioma proliferation and invasion *via* inhibition of the ADAM17 pathway [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(3):435-440.

- 136-147.
- [4] 何娟,杨婉花. 基于群体药动学的万古霉素个体化给药模式的建立和临床应用[J]. 中国临床药学杂志, 2015, 24(1): 27-31.
- [5] 汤月秋,杨立川. 心脏术后并发急性肾损伤的危险因素分析[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(6): 68-71.
- [6] 钟少榕,滕杰. 心脏手术围术期血压管理与急性肾损伤[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(3): 232-235.
- [7] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
- [8] EIDELSON A, MULDER B, KARCUKSKIE A, et al. 81augmented creatinine clearance in severely injured burn patients[J]. J Burn Care Res, 2018, 39(suppl_1): S45-S46.
- [9] 陆灏迪,唐莲,薛盛敏,等. 万古霉素群体药代动力学在肾功能亢进患者中的临床验证[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(5): 444-448.
- [10] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-573.
- [11] BRUSSELAERS N, MONSTREY S, COLPAERT K, et al. Outcome of acute kidney injury in severe burns; a systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(6): 915-925.
- [12] HIDAYAT L K, HSU D I, QUIST R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections; efficacy and toxicity[J]. Arch Intern Med, 2006, 166(19): 2138-2144.
- [13] LIU C, BAYER A, COSGROVE S E, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18-e55.
- [14] SIME F B, UDY A A, ROBERTS J A. Augmented renal clearance in critically ill patients; etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization[J]. Curr Opin Pharmacol, 2015, 24: 1-6.
- [15] CHU Y, LUO Y F, QU L Y, et al. Application of vancomycin in patients with varying renal function, especially those with augmented renal clearance[J]. Pharm Biol, 2016, 54(12): 2802-2806.
- [16] 唐莲,陆灏迪,薛盛敏,等. 肾功能亢进患者万古霉素的药代动力学及谷浓度影响因素研究[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(5): 621-628.
- [17] BAKKE V, SPORSEM H, VON DER LIPPEE, et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients; a prospective observational study[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61(6): 627-635.
- [18] UDY A A, PUTT M T, SHANMUGATHASAN S, et al. Augmented renal clearance in the Intensive Care Unit; an illustrative case series[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(6): 606-608.
- [19] KAWANO Y, MORIMOTO S, IZUTANI Y, et al. Augmented renal clearance in Japanese intensive care unit patients; a prospective study[J]. J Intensive Care, 2016, 4(1): 62-68.
- [20] BARLETTA J F, MANGRAM A J, BYRNE M, et al. Identifying augmented renal clearance in trauma patients; validation of the augmented renal clearance in trauma intensive care scoring system[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2017, 82(4): 665-671.
- [收稿日期] 2018-12-19 [修回日期] 2019-03-22
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 211 页)

- [31] WANG S J, SUN B, CHENG Z X, et al. Dihydroartemisinin inhibits angiogenesis in pancreatic cancer by targeting the NF- κ B pathway [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(6): 1421.
- [32] PILATI P, NITTI D, MOCELLIN S. Cancer resistance to type II topoisomerase inhibitors [J]. Curr Med Chem, 2012, 19(23): 3900-3906.
- [33] WIJDEVEN R H, PANG B, ASSARAF Y G, et al. Old drugs, novel ways out: Drug resistance toward cytotoxic chemotherapeutics [J]. Drug Resist Updat, 2016, 28: 65-81.
- [34] ONTIKATZE T, RUDNER J, HANDRICK R, et al. Dihydroartemisinin is a hypoxia-active anti-cancer drug in colorectal carcinoma cells [J]. Front Oncol, 2014, 4: 116.
- [35] CARO J T, MARIN L M, IAZBIK M C, et al. Markers of iron metabolism in retired racing greyhounds with and without osteosarcoma [J]. Vet Clin Pathol, 2013, 42(3): 360-363.
- [36] JIA L, SONG Q, ZHOU C, et al. Dihydroartemisinin as a putative STAT3 inhibitor, suppresses the growth of head and neck squamous cell carcinoma by targeting Jak2/STAT3 signaling [J]. PloS ONE, 2016, 11(1): e0147157.
- [37] CAO L, DUANMU W, YIN Y, et al. Dihydroartemisinin exhibits anti-glioma stem cell activity through inhibiting p-AKT and activating caspase-3 [J]. Pharmazie, 2014, 69(10): 752-758.
- [收稿日期] 2018-09-28 [修回日期] 2019-01-25
[本文编辑] 李睿旻