

肿瘤药学专题

• 基础研究与进展 •

## 双氢青蒿素抗肿瘤作用机制研究进展\*

唐恬, 曹祺, 夏庆杰<sup>△</sup>

610041 成都, 四川大学华西第二医院 妇产科生殖医学科(唐恬、曹祺); 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(四川大学)(唐恬、曹祺); 610041 成都, 四川大学华西医院转化神经中心 神经疾病研究室(夏庆杰)

[摘要] 双氢青蒿素是青蒿素的重要衍生物,它在抗肿瘤方面有极大潜在应用价值,具有诱导凋亡、调控细胞周期、抗血管生成、抑制侵袭转移、调节细胞自噬和免疫系统、加速铁离子介导的细胞氧化损伤等作用机制,也是潜在的逆转肿瘤细胞多重耐药性的新药。近年来,关于双氢青蒿素抗肿瘤作用及其机制的基础研究及临床实践上已取得较大进展,未来有望在临床应用上取得实质性突破。

[关键词] 双氢青蒿素;肿瘤;作用机制

[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.10.005

引文格式:Tang T, Cao Q, Xia QJ. Progress in the antitumor mechanism of dihydroartemisinin[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(10): 912-917. [唐恬, 曹祺, 夏庆杰. 双氢青蒿素抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(10): 912-917.]

### Progress in the Antitumor Mechanism of Dihydroartemisinin

Tang Tian, Cao Qi, Xia Qingjie

Department of Gynecology and Obstetrics, West China Second University Hospital, Chengdu 610041, Sichuan, China (Tang Tian, Cao Qi); Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, Sichuan, China (Tang Tian, Cao Qi); Institute of Neurological Disease, Translational Neuroscience Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China (Xia Qingjie)

Corresponding author: Xia Qingjie, E-mail: xiaqj2021@163.com

This study was supported by the Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China (No. 82003865), and by grants from Science & Technology Department of Sichuan Province (No. 2021YJ0461), Chengdu Science and Technology Bureau (No. 2019-YF05-00250-SN) and West China Second University Hospital (No. KX095).

[Abstract] Dihydroartemisinin (DHA) is an important derivative of artemisinin. It has great potential value in the tumor treatment. The cellular responses of DHA towards cancer cells include inducing apoptosis, accelerating iron-mediated oxidative damage, inhibiting angiogenesis, invasion and metastasis, as well as regulating cell cycle, autophagy and immune system. DHA is also a potential new drug to reverse multidrug resistance of tumor cells. In recent years, great progress has been made in basic research and clinical practice on the antitumor effects and mechanisms of DHA. It is expected to make a fruitful breakthrough in clinical application.

[Key words] Dihydroartemisinin; Tumor; Mechanism

[收稿日期] 2021-03-10 [修回日期] 2021-08-23

[基金项目] \*国家自然科学基金(青年科学基金项目)(编号:82003865);四川省科技厅(应用基础研究)(编号:2021YJ0461);成都市科技局(技术创新研发项目)(编号:2019-YF05-00250-SN);华西第二医院新芽基金(编号:KX095)

[通讯作者] <sup>△</sup>夏庆杰, E-mail: xiaqj2021@163.com

双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)是中药青蒿素的一个重要半合成衍生物,能作用于红细胞内期的疟原虫超微结构,达到抗疟疾的效用。研究表明, DHA除了具有抗疟作用外,还对多种肿瘤细胞

系具有杀伤作用,包括腺癌(乳腺癌,结肠癌等),上皮源性肿瘤(卵巢癌及前列腺癌等),并且它以剂量和时间依赖性方式诱导氧自由基损伤、抑制细胞生长,同时诱导细胞凋亡、调低肿瘤细胞增殖生长、转移侵袭等信号转导途径<sup>[1]</sup>。研究显示 DHA 对癌细胞发挥杀伤作用的机制包括增强氧化应激反应,影响 DNA 损伤和修复,诱导细胞死亡(细胞凋亡、自噬、坏死、凋亡),抑制血管生成及调控肿瘤相关的信号转导途径<sup>[2]</sup>。恶性肿瘤耐药与复发严重威胁人类生命健康。尽管目前恶性肿瘤的诊断和治疗取得了重要进步,但化疗耐药的现象已成为治疗失败和复发的重要因素,如何有效突破耐药瓶颈是目前提高肿瘤治疗有效率及改善患者预后的当务之急。于是,寻求高效低毒的抗肿瘤药物已成为肿瘤研究亟需解决的难题。本文将对 DHA 在抗肿瘤中的重要作用及机制进行综述。

## 1 DHA 影响铁代谢和产生氧自由基杀伤肿瘤细胞

DHA 可以通过影响铁代谢和活性氧簇实现抗肿瘤效用<sup>[3]</sup>。细胞增殖需要铁离子,肿瘤细胞需要大量亚铁离子用于 DNA 合成从而满足肿瘤细胞的高速生长。因此,肿瘤细胞内  $Fe^{2+}$  的含量也比正常细胞明显更高。DHA 的过氧化桥结构与肿瘤细胞内亚铁离子反应后断裂,可产生以碳为核心的自由基或 ROS<sup>[4]</sup>。这些氧自由基将氧化修饰肿瘤细胞生存、增殖所必需的蛋白质、脂类等大分子物质、干扰肿瘤细胞内的信号传导,从而降低肿瘤细胞增殖率、诱导肿瘤细胞凋亡、程序性坏死,最终达到抗肿瘤效用<sup>[5]</sup>。

多项研究表明,转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)在肿瘤细胞(肺癌、胰腺癌、直肠癌、膀胱癌等)内高表达<sup>[6]</sup>。正常组织及细胞内的 TfR 表达非常低,仅有肝细胞、表皮细胞等少量表达<sup>[6]</sup>。借由与 TfR 形成共价复合物,依赖铁离子的 DHA 能对肿瘤细胞实现靶向性杀伤<sup>[7]</sup>。正常细胞内还原性物质较少,即使有铁离子存在也并非具有催化活性的亚铁离子,不能与 DHA 的过氧化桥结构反应<sup>[7]</sup>。因此,DHA 的细胞毒性主要靶向杀伤肿瘤细胞而非正常细胞。由此,DHA 能够较为特异地杀伤肿瘤细胞,而对正常细胞组织的毒副作用较小。

目前基于 DHA 通过  $Fe^{2+}$  离子反应产生活性氧抗肿瘤的机制,人们进一步提出了“铁死亡”概念<sup>[8]</sup>。“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。研究发现,DHA 处理头颈部鳞状细胞癌(head neck squamous cell carcinoma, HNSCC)时,观察到典型的“铁死亡”线粒体形态改变,同时活性氧水平升高,但这种升高能被铁螯合剂抑制,且在 DHA 处理的 HNSCC 细胞中观察到“铁死亡”重要调节因子 GPx4 和 Ras 的水平下降<sup>[8]</sup>。进一步的研究发现,动物模型口服低剂量的  $Fe^{2+}$  溶液显著增强 DHA 抗肿瘤作用,即在 DHA 治疗前,预加入铁剂或过表达转铁蛋白,增加癌细胞内的亚铁含量,将起到强化 DHA 杀伤肿瘤细胞的效用<sup>[2,8]</sup>。

## 2 DHA 抑制肿瘤细胞生长

### 2.1 DHA 阻滞细胞周期

DHA 能通过阻断肿瘤细胞周期起到抗肿瘤效果。研究显示,DHA 作用于乳腺癌 MCF-7 细胞后,经细胞周期分析显示,MCF-7 细胞不能顺利从 G0 和 G1 期进入 S 期<sup>[9]</sup>。在一项胰腺癌细胞系的研究中发现,DHA 治疗影响细胞周期调节酶的表达(如 cyclin E、CDK2、CDK4 和 p27),DHA 下调 cyclin E 蛋白水平,同时调低 cdk2 的表达,继而减少 cyclin E1 蛋白与 cdk2 的结合,影响肿瘤细胞的 G1/S 转换,最终导致剂量依赖性 G0/G1 细胞周期阻滞<sup>[9-10]</sup>。最近的一项研究表明,DHA 同样可以导致人胃癌细胞系(SGC-7901, MGC-803) G0/G1 细胞周期阻滞,并可能通过 cyclin D1-CDK4-Rb 信号通路发挥上述作用<sup>[11]</sup>。更多类似研究表明,NCI-H1975 细胞系(人非小细胞肺癌细胞系)细胞增殖被 DHA 显著抑制,肿瘤细胞被阻滞于 G2 期<sup>[12]</sup>。DHA 能降低 cyclin B1 的表达,使得 G2/M 期 cyclin B1 蛋白的合成较少,不足以与 Cdc2 结合产生成熟促进因子(maturation-promoting factor, MPF),而 MPF 是驱动细胞从 G2 期到 M 期的一个重要因素<sup>[13]</sup>。以上研究均表明 DHA 可能影响肿瘤细胞周期转化,使肿瘤细胞发生周期阻滞,不能有效进行有丝分裂,从而起到抗肿瘤效果。

### 2.2 DHA 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡能力的减弱甚至丧失是癌症产生的重要原因,细胞增殖与凋亡调控紊乱是肿瘤细胞迅速生长与扩散转移的重要机制。在肿瘤治疗研究中发现,通过激活线粒体依赖途径或诱导死亡配体与受体结合等,可以达到治疗肿瘤的目的<sup>[14]</sup>。由此可见,关注肿瘤细胞凋亡相关信号通路在耐药肿瘤治疗中尤为重要。

2.2.1 DHA 激活线粒体依赖性细胞凋亡通路 当受到化疗药物等凋亡信号刺激时,线粒体膜通透性就会发生改变,线粒体膜电位变化导致细胞色素 C 外漏,细胞质同时释放多种凋亡相关因子,从而触发 caspase 和其他的细胞死亡受体<sup>[15]</sup>。DHA 能使线粒体跨膜电位( $\Delta\Psi_m$ )丧失,下调 Bcl-2 同时上调 Bax,加速线粒体膜去极化,改变线粒体通透性,加强 Cyt C 释放、Caspase-3、Caspase-9 活化诱导瘤细胞凋亡,而 Bcl-2 转染后肿瘤细胞对 DHA 具有更强的耐药性<sup>[16-17]</sup>。研究同时发现 DHA 能使内质网应激途径关键蛋白 GRP78、CHOP 和 eIF2 $\alpha$  的表达升高,诱导 Caspase-12 的活化<sup>[18-19]</sup>。

2.2.2 DHA 激活外源性凋亡通路 外源性凋亡通路起始于死亡受体,死亡受体受到刺激继而引起 Caspase 链级激活。死亡受体主要包括 Fas、TNF、DR3、DR4、DR5 等受体,它们能够被肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体结合激活,从而激活启动型 Caspase 引发 Caspase 级联反应,然后通过活化的执行型 Caspase 裂解特异性底物导致细胞凋亡<sup>[20]</sup>。根据细胞模型显示,DHA 可上调 Fas/CD95 表达,导致线粒体膜电位分解、Cyt C 释放、最终激活 caspase3/9,起到驱动外源性 Fas 受体相关凋亡途径的作用<sup>[21]</sup>。

值得关注的是,当前在临床实践中肿瘤细胞对多种凋亡诱导药物可能产生耐药性,是治疗肿瘤失败的一大主要原因,而体外研究发现 DHA 与包括顺铂、达沙替尼以及长春新碱在内的多种抗肿瘤药物具有良好的协同增效作用,而更为重要的是 DHA 还能诱导上述药物耐药细胞的凋亡,从而起到逆转耐药的效果<sup>[22]</sup>。

以上研究均表明,DHA 能通过内源及外源机制共同作用诱导肿瘤细胞程序性死亡——凋亡。

### 2.3 DHA 诱导肿瘤细胞自噬

细胞自噬机制在肿瘤发生、发展以及清除癌变细胞两方面担当了“双刃剑”角色:一方面,自噬能在遭遇不利环境时提高肿瘤细胞对应激的耐受能力,维持其生存;另一方面,自噬又能在肿瘤发生发展的不同阶段抑制其进展,以致诱导某些化疗耐药的凋亡缺陷肿瘤细胞死亡<sup>[21-22]</sup>。研究提示,DHA 主要通过抑制肿瘤细胞内 NF- $\kappa$ B 通路,阻滞 p65 的核转位,进而上调 ROS 水平,引起线粒体功能障碍,最终导致载铁肿瘤细胞系自噬<sup>[23-25]</sup>。另有研究提示,DHA 新型衍生物 DHA-37 在人肺癌 A549 细胞系中通过上调高迁移率族蛋白 1,诱导细胞自噬性死

亡<sup>[26]</sup>。以上研究均提示 DHA 通过诱导自噬杀伤凋亡缺陷肿瘤细胞。

## 3 DHA 抑制肿瘤细胞侵袭转移

肿瘤细胞向局部侵犯是侵袭的一种形式。而肿瘤细胞侵入血管或淋巴管或体腔,进而被带到另一部位或器官,在远处发生发展,形成与原病灶同源的肿物,是肿瘤侵袭的另一种表现形式<sup>[27]</sup>。恶性肿瘤转移将严重影响患者预后<sup>[27-28]</sup>。癌细胞的侵袭转移主要与癌细胞的运动因子、细胞粘附分子、细胞外基质分解酶、血管形成因子、细胞跨膜信号转导等因素有着密切联系<sup>[5,27]</sup>。

### 3.1 DHA 抑制肿瘤血管生成

DHA 抗肿瘤作用特点是其对肿瘤细胞的毒性作用远大于对正常细胞组织的毒性作用;DHA 对不同肿瘤细胞的作用强弱亦不同,即具有选择性细胞毒作用<sup>[27-28]</sup>。肿瘤血管是肿瘤营养供应的基本条件。癌细胞能分泌血管生长因子,譬如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等特异蛋白<sup>[29]</sup>。血管生长因子不断刺激产生肿瘤血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VEC),这些因子能促进肿瘤微环境内血管生成,为癌细胞生长提供养料,同时为肿瘤转移提供条件<sup>[28]</sup>。DHA 通过降低肿瘤细胞 VEGF 表达,阻断 VEGF 与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)作用,干扰 VEC 形成,最终抑制肿瘤转移<sup>[27]</sup>。由此可见,DHA 抑制 VEC 生成是 DHA 制约肿瘤发展的关键限速步骤<sup>[27]</sup>。足量 DHA 可明显抑制肝肿瘤模型鼠瘤体组织及血清中的 VEGF 及 VEGFR-2 的表达,缩瘤效果明显,并使模型鼠的生存时间获益明显,由此可见,DHA 能通过有效抑制肝肿瘤血管生成,延缓肿瘤的生长和转移<sup>[30]</sup>。类似研究指出,DHA 通过抑制 NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  活性,激活 I $\kappa$ B,调低 VEGF/VEGFR-2 的表达,抑制人脐静脉内皮细胞血管化生,从而抑制 VEC 增殖、诱导其走向凋亡,发挥逆转肿瘤新生血管功能<sup>[31]</sup>。DHA 抑制食管癌细胞 Eca109 内 NF- $\kappa$ B/VEGF 通路后,肿瘤化疗敏感性相应增强,肿瘤细胞受到抑制,裸鼠成瘤模型内肿瘤生长缓慢<sup>[32]</sup>。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是跨膜酪氨酸激酶受体家族的成员,在人类癌症中广泛表达<sup>[32]</sup>。EGFR 在与相应的配体结合后自磷酸化,并激活对细胞增殖、血管生成和肿瘤干细胞富集等诸多过程至关重要的下游信号通路<sup>[33-34]</sup>。然而其在宫颈癌

耐药及 DHA 增敏作用中的表达及调控机制尚不明确<sup>[35]</sup>。本团队前期预实验结果显示 DHA 能够影响 CSCs 富集及 EGFR 的表达,但其具体调控机制尚未得到充分证实,这点将受到本课题组的持续关注。

### 3.2 DHA 抑制癌细胞侵袭及转移

DHA 能调控肿瘤侵袭相关的信号转导途径(如 MAPKs 途径,EMT 途径)<sup>[35]</sup>。研究表明,肿瘤溶解外基质向外侵袭和转移,在此过程中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是重要调控分子,MMPs 能降解基底膜和基质、促进侵袭转移<sup>[34-35]</sup>。DHA 能抑制 MMPs 表达从而抑制神经胶质瘤细胞的侵袭与转移<sup>[36]</sup>。MAPKs 调控细胞外基质降解,从而诱导肿瘤细胞的侵袭转移<sup>[37]</sup>。DHA 一方面抑制 PKC $\alpha$ /MAPKs 通路,另一方面降调 AP-1 蛋白,最终共同降低 MMP-9 的蛋白水平,抑制肿瘤细胞转移<sup>[38]</sup>。在人纤维肉瘤细胞中,DHA 可通过抑制 MAPKs 家族所含的 Jun/Fos 等关键转录因子来抑制肿瘤细胞转移<sup>[38-39]</sup>。上皮细胞向间质细胞转变(epithelial to mesenchymal transition, EMT)的能力是评估上皮源性肿瘤细胞转移能力的重要指标<sup>[38-39]</sup>。EMT 发生时,上皮肿瘤细胞极性丧失,间质细胞特性被剥夺,随之而来的是肿瘤细胞迁徙运动能力增强,易于穿过细胞基底膜<sup>[39]</sup>。DHA 治疗上皮源性卵巢癌及前列腺癌细胞后,上皮组织标志钙粘附蛋白 E 表达增多,间质组织标志(波形蛋白等)表达减少,卵巢癌及前列腺癌细胞 EMT 被显著抑制,肿瘤细胞的侵袭和转移能力显著降低<sup>[40]</sup>。

## 4 DHA 逆转肿瘤细胞耐药

在当前的肿瘤治疗中,肿瘤的耐药与复发问题尤为棘手。尽管目前诊断和治疗方面取得了重要进步,但化疗耐药的现象已成为肿瘤治疗失败和复发的重要因素。肿瘤的耐药机制十分复杂,主要涉及 ABC 转运蛋白超家族对抗肿瘤药物由内到外的转运、体内酶系统的异常、肿瘤干细胞、肿瘤细胞凋亡及自噬异常等<sup>[41-42]</sup>。针对肿瘤耐药的复杂机制,DHA 可以通过多种方式发挥其逆转耐药的作用。DHA 可以通过下调 ATP 结合盒亚族 G 成员 2(ATP binding cassette subfamily G member 2, ABCG2)的转录翻译,并与 P-糖蛋白竞争性结合,减少抗肿瘤药物的外排<sup>[43-44]</sup>。此外,如前所述,DHA 还可以诱导肿瘤细胞凋亡,调节肿瘤细胞自噬,并由此在一定程度上逆转肿瘤耐药<sup>[22-25]</sup>。笔者课题组前期实验也已经证明 DHA 能够有效抑制紫杉醇耐药的子宫内

膜癌细胞、宫颈癌细胞增殖并增加其凋亡水平<sup>[29,31]</sup>。

## 5 展望

化疗耐药是影响肿瘤治疗有效率和反应率以及总体生存率的主要原因,目前已经成为困扰恶性肿瘤治疗的一大难题<sup>[45]</sup>。化疗耐药可能涉及到细胞凋亡等多种途径的失调。敏感肿瘤细胞和耐药肿瘤细胞之间的比较表明,化疗耐药可能是多种相关机制相互作用的结果<sup>[46]</sup>。从天然产物中寻找可用的高效低毒的抗肿瘤活性成分及相应分子靶点是当前抗肿瘤药物研究的重要发展战略之一<sup>[47]</sup>。研究者对 DHA 这一天然产物衍生物进行了长时间的研究,积累了大量的数据。笔者长期致力于 DHA 抗肿瘤机制的研究,笔者认为:1)DHA 通过凋亡、自噬共同作用,杀伤肿瘤细胞。然而这种杀伤作用在笔者的前期工作中被证实可以被 si-TfR 逆转。这提示我们 DHA 肿瘤杀伤作用有较大的铁依赖性;2)笔者在前期工作中发现 DHA 通过上调微管相关蛋白 1 轻链 3-II/I(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II/I, LC3-II/I),下调选择性自噬蛋白 P62,逆转肿瘤细胞对顺铂类药物的耐药性,增加铂类药物的抗肿瘤能力;3)笔者前期工作中还发现 DHA 能显著下调 MAPKs 家族的关键基因 Jun/Fos,抑制耐药癌细胞的增殖,同时耐药癌细胞外泌体 LncRNA HEIH 的表达也显著下调;而在内膜癌细胞中,敲低 LncRNA HEIH 能明显下调 MAPKs,并改善肿瘤细胞对化疗药物的耐药性。这提示我们 DHA 可能通过 LncRNA HEIH 调控 MAPKs,来改善肿瘤细胞的耐药性。

DHA 的抗肿瘤机制仍不完全清晰,通过进一步探究 DHA 抗肿瘤机制,将使其具有更广阔的应用前景,同时研究 DHA 新适应症并应用于临床实践也将是今后的发展方向。

**作者声明:**本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

#### [参考文献]

- [1] 周许薇, 谭蔚锋, 解方园, 等. 双氢青蒿素抗癌药理作用机制的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2019, 37(3): 206-211.
- [2] 于然, 金琳博, 魏强, 等. 双氢青蒿素抗肿瘤分子机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(19): 2425-2428.
- [3] Liu Y, Tian Y, Cai W, *et al.* DHA/EPA-Enriched phosphatidylcholine suppresses tumor growth and metastasis via activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma in lewis lung cancer mice [J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(2): 676-685.
- [4] Shen Y, Zhang B, Su Y, *et al.* Iron promotes dihydroartemisinin cytotoxicity via ROS production and blockade of autophagic flux via lysosomal damage in osteosarcoma[J]. Front Pharmacol, 2020, 11(1): 444.
- [5] Liu X, Lu J, Liao Y, *et al.* Dihydroartemisinin attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and oxidative stress [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117(1): 109070.
- [6] Ying S, Xin L, Danan D, *et al.* Transferrin receptor 1 in cancer: A new sight for cancer therapy[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(6): 916-931.
- [7] 何艺磊, 李卫东. 双氢青蒿素抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中国医药指南, 2014, 12(24): 64-67.
- [8] 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.
- [9] 李亚巍, 张巍, 许娜, 等. 双氢青蒿素通过调节调亡相关蛋白的表达及活性氧的产生而抑制胰腺癌 JF-305 细胞的增殖[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 3026-3030.
- [10] Li D, Zhang J, Zhao X. Mechanisms and molecular targets of artemisinin in cancer treatment[J]. Cancer Inverst. 2021, 39(8): 675-684.
- [11] Hnf A, Myz A, Sqp A, *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.
- [12] Jin H, Jiang AY, Wang H, *et al.* Dihydroartemisinin and gefitinib synergistically inhibit NSCLC cell growth and promote apoptosis via the Akt/mTOR/STAT3 pathway [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3475-3481.
- [13] Xing G, Yan G. Artemisinin induces selective and potent anticancer effects in drug resistant breast cancer cells by inducing cellular apoptosis and autophagy and G2/M cell cycle arrest [J]. J Buon, 2020, 25(3): 1330-1336.
- [14] Yu H, Hou Z, Tian Y, *et al.* Design, synthesis, cytotoxicity and mechanism of novel dihydroartemisinin-coumarin hybrids as potential anti-cancer agents [J]. Eur J Med Chem, 2018, 151(1): 434-449.
- [15] Malami I, Bunza AM, Alhassan AM, *et al.* Dihydroartemisinin as a potential drug candidate for cancer therapy: A structural-based virtual screening for multitarget profiling [J]. J Biomol Struct Dyn, 2020, 23(1): 1-16.
- [16] Yuan B, Liao F, Shi ZZ, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits the proliferation, colony formation and induces ferroptosis of lung cancer cells by inhibiting PRIM2/SLC7A11 axis [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(1): 10829-10840.
- [17] Elf S, Lin R, Xia S, *et al.* Targeting 6-phosphogluconate dehydrogenase in the oxidative PPP sensitizes leukemia cells to antimalarial agent dihydroartemisinin [J]. Oncogene, 2017, 36(2): 254-262.
- [18] Poupel F, Aghaei M, Movahedian A, *et al.* Dihydroartemisinin induces apoptosis in human bladder cancer cell lines through reactive oxygen species, mitochondrial membrane potential, and cytochrome C pathway [J]. Int J Prev Med, 2017, 8(1): 78.
- [19] Chen Y, Li R, Zhu Y, *et al.* Dihydroartemisinin induces growth arrest and overcomes dexamethasone resistance in multiple myeloma [J]. Front Oncol, 2020, 10(1): 767.
- [20] Qu C, Ma J, Liu X, *et al.* Dihydroartemisinin exerts anti-tumor activity by inducing mitochondrion and endoplasmic reticulum apoptosis and autophagic cell death in human glioblastoma cells [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11(1): 310.
- [21] Lemke D, Pledl HW, Zorn M, *et al.* Slowing down glioblastoma progression in mice by running or the anti-malarial drug dihydroartemisinin? Induction of oxidative stress in murine glioblastoma therapy [J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 56713-56725.
- [22] Li Y, Shi N, Zhang W, *et al.* Supramolecular hybrids of carbon dots and dihydroartemisinin for enhanced anticancer activity and mechanism analysis [J]. J Mater Chem B, 2020, 8(42): 9777-9784.
- [23] Ma Q, Liao H, Xu L, *et al.* Autophagy-dependent cell cycle arrest in esophageal cancer cells exposed to dihydroartemisinin [J]. Chin Med, 2020, 15(1): 37.
- [24] Liu X, Wu J, Fan M, *et al.* Novel dihydroartemisinin derivative DHA-37 induces autophagic cell death through upregulation of HMGB1 in A549 cells [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(11): 1048.
- [25] Zhang Q, Yi H, Yao H, *et al.* Artemisinin derivatives inhibit non-small cell lung cancer cells through induction of ROS-dependent apoptosis/ferroptosis [J]. J Cancer, 2021, 12(13): 4075-4085.
- [26] Paccetz JD, Duncan K, Sekar D, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits prostate cancer via JARID2/miR-7/miR-34a-dependent down-regulation of Axl [J]. Oncogenesis, 2019, 8(3): 14.
- [27] Luo Q, Zhang S, Zhang D, *et al.* Effects and mechanisms of anlotinib and dihydroartemisinin combination therapy in ameliorating malignant biological behavior of gastric cancer cells [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2021, 22(4): 523-533.
- [28] Thongchot S, Vidoni C, Ferraresi A, *et al.* Dihydroartemisinin induces apoptosis and autophagy-dependent cell death in cholangiocarcinoma through a DAPK1-BECLIN1 pathway [J]. Mol Carcinog, 2018, 57(12): 1735-1750.
- [29] Tang T, Xia Q, Xi M. Dihydroartemisinin and its anticancer ac-

- tivity against endometrial carcinoma and cervical cancer: Involvement of apoptosis, autophagy and transferrin receptor[J]. Singapore Med J, 2019, 62(2) : 96-103
- [30] Liang R, Chen W, Fan H, *et al.* Dihydroartemisinin prevents dextran sodium sulphate-induced colitis through inhibition of the activation of NLRP3 inflammasome and p38 MAPK signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88(1) : 106949.
- [31] Guo JL, Tang T, Li JH, *et al.* LncRNA HEIH enhances paclitaxel-tolerance of endometrial cancer cells via activation of MAPK signaling pathway[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(3) : 1757-1766.
- [32] Li N, Zhang S, Luo Q, *et al.* The effect of dihydroartemisinin on the malignancy and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2019, 20(9) : 719-726.
- [33] Dong J, Yang W, Han J, *et al.* Effect of dihydroartemisinin on epithelial-to-mesenchymal transition in canine mammary tumour cells[J]. Res Vet Sci, 2019, 124(1) : 240-247.
- [34] Wattanakul T, Baker M, Mohrle J, *et al.* Semi-mechanistic pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of piperazine in a volunteer infection study with plasmodium falciparum blood-stage malaria[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(4) : e01583-20.
- [35] Varmazyad M, Modi MM, Kalen AL, *et al.* N-alkyl triphenylvinylpyridinium conjugated dihydroartemisinin perturbs mitochondrial functions resulting in enhanced cancer versus normal cell toxicity [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 165(1) : 421-434.
- [36] Innao V, Rizzo V, Allegra AG, *et al.* Promising anti-mitochondrial agents for overcoming acquired drug resistance in multiple myeloma[J]. Cells, 2021, 10(2) : 439.
- [37] Guo S, Yao X, Jiang Q, *et al.* Dihydroartemisinin-loaded magnetic nanoparticles for enhanced chemodynamic therapy [J]. Front Pharmacol, 2020, 11(1) : 226.
- [38] Gao J, Ma F, Wang X, *et al.* Combination of dihydroartemisinin and resveratrol effectively inhibits cancer cell migration via regulation of the DLC1/TCTP/Cdc42 pathway[J]. Food Funct, 2020, 11(11) : 9573-9584.
- [39] D'Amico S, Krasnowska EK, Manni I, *et al.* DHA affects microtubule dynamics through reduction of phospho-TCTP levels and enhances the antiproliferative effect of T-DM1 in trastuzumab-resistant HER2-positive breast cancer cell lines [J]. Cells, 2020, 9(5) : 1260.
- [40] Cui W, Fang T, Duan Z, *et al.* Dihydroartemisinin sensitizes esophageal squamous cell carcinoma to cisplatin by inhibiting sonic hedgehog signaling [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8(1) : 596788.
- [41] Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer[J]. Nature, 2019, 575(7782) : 299-309.
- [42] Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 15(2) : 81-94.
- [43] Wang L, Liang L, Chen Y, *et al.* Correlation between adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette transporter G2 (ABCG2) and drug resistance of esophageal cancer and reversal of drug resistance by artesunate [J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(9) : 1467-1473.
- [44] Lisa G, Sara A, Tony F, *et al.* Treatment of multidrug-resistant leukemia cells by novel artemisinin-, egonol-, and thymoquinone-derived hybrid compounds[J]. Molecules, 2018, 23(4) : 841.
- [45] Chen GQ, Benthani FA, Wu J, *et al.* Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis [J]. Cell Death Differ, 2020, 27(1) : 242-254.
- [46] Kalani K, Alam S, Chaturvedi V, *et al.* In Vitro, in silico and ex vivo studies of dihydroartemisinin derivatives as antitubercular agents[J]. Curr Top Med Chem, 2019, 19(8) : 633-644.
- [47] Agarwal D, Singh S, Gupta RD, *et al.* In vitro synergistic interaction of potent 4-aminoquinolines in combination with dihydroartemisinin against chloroquine-resistant Plasmodium falciparum [J]. Acta Trop, 2019, 199(1) : 105109.