

双氢青蒿素防治乳腺癌作用机制的研究进展

刘忠丽¹, 李棠姗¹, 张羽¹, 蒲静¹, 何成伟¹, 巩子星²

1. 绵阳市中心医院 肿瘤科, 四川 绵阳 621000

2. 河北省中医院 普外科, 河北 石家庄 050000

摘要: 乳腺癌是最常见的癌症之一, 属于典型的异质性恶性肿瘤, 临床结局不佳。双氢青蒿素是青蒿素在体内的主要代谢产物, 可抑制乳腺癌肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、阻止肿瘤细胞转移、诱导细胞自噬, 因此对双氢青蒿素抗乳腺癌的作用机制进行总结, 希望为双氢青蒿素的临床使用提供参考。

关键词: 双氢青蒿素; 乳腺癌; 细胞增殖; 细胞凋亡; 细胞转移; 细胞自噬

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)06-1537-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.041

Research progress on mechanism of dihydroartemisinin in prevention and treatment of breast cancer

LIU Zhong-li¹, LI Tang-shan¹, ZHANG Yu¹, PU Jing¹, HE Cheng-wei¹, GONG Zi-xing²

1. Department of Oncology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

2. Department of General Surgery, Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Breast cancer, one of the most common cancers, is a typical heterogeneous malignancy with poor clinical outcome. Dihydroartemisinin is the main metabolite of artemisinin *in vivo*. Dihydroartemisinin can inhibit the proliferation of breast cancer tumor cells, promote tumor cell apoptosis, prevent tumor cell metastasis, and induce autophagy. This article summarizes the mechanism of dihydroartemisinin against breast cancer, hoping to provide reference for the clinical use of dihydroartemisinin.

Key words: dihydroartemisinin; breast cancer; cell proliferation; cell apoptosis; cell metastasis; autophagy

乳腺癌是最常见的癌症之一, 属于典型的异质性恶性肿瘤, 临床结局不佳, 是全球女性癌症相关死亡的主要疾病, 临床主要的治疗方法包括手术、放疗、免疫治疗和化疗^[1]。在我国临床实践中, 中药已被用于临床治疗癌症的化疗药物的补充, 多种中药活性成分与标准癌症治疗中使用的化疗药物具有协同作用^[2]。青蒿素是从黄花蒿中提取的天然倍半萜, 双氢青蒿素是青蒿素在体内的主要代谢产物。双氢结构是通过将羰基改性为羟基的优化化学结构, 因此双氢青蒿素表现出更强的抗疟作用。进一步的研究表明, 双氢青蒿素还表现出很强的抗菌、抗病毒和抗肿瘤活性^[3]。双氢青蒿素可通过调控肿瘤细胞周期、诱导细胞凋亡、抑制血管生成、阻止肿瘤侵袭和转移、促进铁离子介导的氧化反

应、调节细胞自噬等多种机制, 发挥抗肿瘤作用^[4]。双氢青蒿素可抑制乳腺癌肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、阻止肿瘤细胞转移、诱导细胞自噬, 因此本文对双氢青蒿素抗乳腺癌的作用机制进行总结, 希望为双氢青蒿素的临床使用提供参考。

1 抑制肿瘤细胞增殖

细胞分裂是正常细胞生长和修复所必需的, 不受控制的细胞分裂是癌细胞的基本特征之一, 药物诱导的 DNA 损伤会极大地影响细胞完整性, 中断细胞复制和分裂的过程, 最终导致细胞周期停滞和细胞死亡。双氢青蒿素能够通过抑制翻译控制肿瘤蛋白 (TCTP) 磷酸化、下调转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 信号通路和周期素依赖性蛋白激酶抑制物 1A 相互作用锌指蛋白 1 (Ciz1) 表达、抑制 P53 蛋白

收稿日期: 2023-02-27

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2019005)

作者简介: 刘忠丽 (1985—), 女, 四川绵阳人, 主管护师, 本科, 研究方向为中医肿瘤。E-mail: liuzhongli2023@163.com

表达阻止乳腺癌细胞增殖。

1.1 降低 TCTP 磷酸化

TCTP 是一种高度保守的蛋白质，与不同的生理过程有关，包括细胞增殖、细胞形状和抗应激性，属于肿瘤抑制因子 p53 的关键调节因子和上皮到间充质转化的阳性调节因子，通过与癌症生物学中相关功能的蛋白质，如 polo 样激酶、Y-box 结合蛋白 1 相互作用来介导肿瘤的有丝分裂^[5]。D'Amico 等^[6]将双氢青蒿素用于曲妥珠单抗耐药 HER2 阳性乳腺癌细胞系，发现 1.25、2.5、5 μmol/L 双氢青蒿素能进一步抑制细胞优势分裂，抑制磷酸化 TCTP 表达，显著促进活性氧 (ROS) 的分泌，促进组蛋白 2AX 的磷酸化，加快肿瘤细胞的损伤，促进 TCTP 或非磷酸化突变体 TCTP 的表达，降低蛋白激酶 B (Akt) 的活化，表明双氢青蒿素能通过降低磷酸化 TCTP 水平以阻止有丝分裂畸变，发挥抗肿瘤作用。

1.2 下调 TGF-β1 信号通路和 Ciz1 表达

TGF-β1 通过 Smad 调控细胞增殖、凋亡、血管生成和上皮-间充质转化 (EMI)，与肿瘤转移密切相关，TGF-β1/Smad 信号通路可成为临床治疗乳腺癌的重要靶点^[7]。Ciz1 位于蛋白核基质的亚核焦点，可促进 DNA 复制和细胞增殖，Ciz1 与多种参与细胞增殖调控的蛋白相互作用，包括转录调节因子、细胞周期调节因子等，还能促进细胞周期蛋白依赖的 DNA 复制，调节细胞 G₁/S 期转换，CIZ1 可通过与 DLC1 相互作用，促进 ER 复合体向靶基因染色质募集，增强雌激素的反式激活活性，协同调节 ER 通路和相关基因的表达^[8]。近年来也有研究表明，Ciz1 可通过缺氧诱导因子-1α (HIF-1α)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase)-3、p53、YAP/TAZ 信号通路等多种机制调控细胞凋亡、迁移和转移，促进多种乳腺癌的发生、发展^[9]。Li 等^[10]在双氢青蒿素预处理人乳腺癌细胞系 (MDA-MB-231、MCF-7、BT549) 的体外实验中发现 20、40、60、80、120 μmol/L 双氢青蒿素能呈浓度相关性抑制乳腺癌的增殖、提高细胞的运动抑制率，显著抑制乳腺癌细胞内 TGF-β1、Snail、Ciz1、Smad 2/3 蛋白和基因的表达，显著抑制细胞的迁移率，在体内显著抑制乳腺癌抑制瘤的生长，降低病灶体积。结果表明，双氢青蒿素通过下调 TGF-β1 信号通路和 Ciz1 表达抑制乳腺癌细胞的增殖。

1.3 抑制 P53 蛋白表达

P53 蛋白是肿瘤细胞突变型 p53 基因表达的蛋

白，是肿瘤细胞生长周期负调节因子，参与细胞凋亡、细胞分化、DNA 修复、细胞周期调节的多种生物学功能，能导致肿瘤细胞丧失阻滞有丝分裂功能，加快肿瘤细胞凋亡，但可促进恶性肿瘤增殖^[11]。李静等^[12]通过建立乳腺癌细胞株移植瘤小鼠模型，结果显示，50、100、200 mg/kg 双氢青蒿素对小鼠的体质量无明显影响，可呈剂量相关性抑制肿瘤的质量，提高脾脏指数和胸脾指数，显著降低肿瘤细胞内 P53 蛋白的表达。结果表明，双氢青蒿素在体内可通过抑制 P53 蛋白的表达以抑制肿瘤细胞增殖和生长。

2 促进肿瘤细胞凋亡

细胞增殖异常与细胞凋亡调节紊乱有关，细胞凋亡能力降低或丧失可导致肿瘤细胞无限增殖和转移。肿瘤细胞可通过下调促凋亡因子和上调抗凋亡因子逃逸细胞凋亡，保持细胞存活和生长。细胞凋亡途径包括由死亡受体介导的外源性通路和由线粒体介导的内源性通路。双氢青蒿素可通过调控双向调节基因 (Bim)/抗凋亡基因 (Bcl-2) 平衡、上调肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 和 ROS 表达、激活黑色素瘤缺乏因子 2 (AIM2)/Caspase-3/DFNA5 轴、阻断 PI3K/Akt 信号通路，以促进乳腺癌肿瘤细胞凋亡，发挥抗肿瘤作用。

2.1 调控 Bim/Bcl-2 平衡

细胞凋亡是促进癌症细胞死亡的主要机制之一，已经定义了两种主要的细胞凋亡途径死亡受体途径和线粒体凋亡途径，涉及线粒体、Bcl-2 家族^[13]。Bim 可以参与抗细胞凋亡和促细胞凋亡途径，可诱导细胞凋亡，Bim 与 Bcl-2 相互作用并嵌入线粒体中后，Bcl-2 与 Bim 形成低聚物，促使线粒体外膜通透性改变，以释放细胞色素 C 并激活 Caspase，促进细胞凋亡^[14]。Mao 等^[15]将双氢青蒿素用于人乳腺癌细胞系 T-47D 的体外实验，发现 20、40、60 μmol/L 双氢青蒿素能呈时间和浓度相关性抑制乳腺癌细胞的增殖，可将肿瘤细胞阻断于 G₁/G₂ 期，防止肿瘤细胞进入 DNA 复制阶段，显著诱导细胞凋亡，促进 Caspase-8、Caspase-9、细胞色素 C 等细胞凋亡相关蛋白的分泌，促进线粒体凋亡，上调 Bim 的表达，下调 Bcl-2 的表达。结果表明双氢青蒿素通过调控 Bim/Bcl-2 平衡促进细胞凋亡和线粒体凋亡，发挥抗乳腺癌活性。

2.2 提高 TRAIL 和 ROS 的表达

TRAIL 诱导的细胞凋亡是一种不可逆的程序

性细胞死亡启动内在途径和/或外在途径,三聚化的 TRAIL 与死亡受体 4 (DR4) 或死亡受体 5 (DR5) 的细胞外结构域结合,刺激 Caspase 级联激活,最终导致细胞收缩, DNA 片段化和细胞凋亡^[16]。铁从转铁蛋白中解离,可促进癌细胞中形成 ROS,更多的铁通过转铁蛋白转运到细胞中,促使 ROS 诱导更多乳腺癌细胞死亡^[17]。Zhou 等^[18]将双氢青蒿素-转铁蛋白加合物用于三阴性乳腺癌细胞系,发现 0~50 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素-转铁蛋白加合物能显著抑制乳腺癌细胞死亡,显著降低乳腺癌的细胞活力,促使细胞中总 ROS 和超氧化物的生成,促使乳腺癌细胞凋亡和铁死亡,显著抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 的表达,增强 TRAIL 的表达,进一步促进细胞凋亡,上调细胞系中的 DR5 表达。结果表明双氢青蒿素能通过提高 TRAIL 和 ROS 的表达以促进三阴性乳腺癌细胞凋亡。

2.3 激活 AIM2/Caspase-3/DFNA5 轴

AIM2 可激活多蛋白 Caspase-1 和 Caspase-8 复合物,还能切割和活化 Caspase-3, Gasdermin E (DFNA5) 是 Gasdermin 家族的成员之一,可通过活化的 Caspase-3 切割,产生坏死的 DFNA5-N 片段,导致细胞膜穿孔,促使细胞内容物外溢,引起炎症和细胞凋亡^[19]。Li 等^[20]将双氢青蒿素用于人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞,发现 5、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素能呈时间和浓度相关性抑制乳腺癌细胞系的增殖,进一步促进 AIM2、pro-Caspase-3、Caspase-3、DFNA5-FL、DFNA5-N、白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-18 和高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 等细胞凋亡相关蛋白的表达,敲低 AIM2 可降低 DFNA5 mRNA,有助于降低双氢青蒿素诱导的细胞凋亡,双氢青蒿素预处理可抑制乳腺癌异种移植瘤的生长。结果表明,双氢青蒿素可通过激活 AIM2/Caspase-3/DFNA5 轴促进乳腺癌细胞凋亡有关。

2.4 阻断 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 参与乳腺癌细胞增殖、凋亡,抑制 Akt 活化能阻止下游底物 Bcl-2 相关死亡促进因子 (Bad) 磷酸化,提高 Bax/Bcl-2 的比值,阻断 Caspase 家族、Bax 磷酸化进程,发挥促细胞凋亡作用^[21]。徐嘉若等^[22]在双氢青蒿素预处理人三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的体外实验中发现 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素能显著抑制细胞的增殖,具有时间和浓度相关性,提高细胞凋亡,低浓度可将细胞

阻滞于 G₀/G₁ 期,随着药物浓度增加可将细胞阻滞于 G₂/M 期,显著降低细胞迁移率,还能提高 Bax/Bcl-2、Caspase-3、Caspase-9 等内源性凋亡相关蛋白的表达,降低 p-Akt、p-PI3K 的水平,表明双氢青蒿素能通过阻断 PI3K/Akt 信号通路以阻滞细胞周期进展发挥促细胞凋亡作用。李媛媛等^[23]将双氢青蒿素用于人乳腺癌细胞的体外实验,发现 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素能促使乳腺癌细胞和胞内线粒体发生超微结构破坏,200 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素能使肿瘤细胞发生典型的凋亡改变,通过电镜观察可发现细胞外含有大量细胞碎片。吴池华等^[24]在双氢青蒿素用于乳腺癌细胞 MCF-7 的体外实验发现,10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素能显著降低细胞的存活率和迁移率,显著抑制细胞内 Akt、p-Akt、MMP-2、E-cadherin、Vimentin 的表达。结果表明,双氢青蒿素可通过抑制 Akt 信号通路激活以阻止乳腺癌上皮-间质转化的进程。

3 阻止肿瘤细胞转移

肿瘤转移是指癌细胞从原发肿瘤中逃逸并分解细胞外基质,最终到达其他部位进一步生长的过程。目前尽管在癌症治疗方面取得了进展,但在过去几年中,癌症的高死亡率并没有大幅降低,这主要是因为癌细胞的转移。在临床治疗中,肿瘤转移会大大增加术后复发的风险,缩短患者的生存率。双氢青蒿素可通过抑制磷酸化 TCTP 的活性、抑制 Akt 信号级联反应、抑制上皮-间充质转化、阻止 NF- κ B p65/MMP-2 途径、抑制尿激酶型纤溶酶原激活剂 (uPA) 的表达、抑制 NF- κ B/Snail 信号通路,以降低乳腺癌肿瘤细胞侵袭性,抑制肿瘤细胞转移。

3.1 抑制磷酸化 TCTP 的活性

TCTP 是一种高度保守的蛋白质,具有多效性生物学功能,其上调与低分化的侵袭性肿瘤 (包括乳腺癌) 有关,可以保护乳腺癌细胞免受氧化应激诱导的细胞死亡,重新建立肿瘤细胞对环境应激的敏感性,并降低凋亡阈值,磷酸化的 TCTP 主要位于细胞核内,能显著增加乳腺癌细胞的侵袭性,磷酸化 TCTP 已成为乳腺癌患者预后标志物和治疗靶点^[25]。Lucibello 等^[26]在双氢青蒿素用于乳腺癌具有基底样表型的 MDA-MB-231 细胞系的实验中发现,20、50 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素能显著降低 MDA 细胞的活力,降低 TCTP 的基因表达,还能抑制磷酸化 TCTP 的水平,有效提高顺铂、阿霉素等化疗药物的敏感性,提高细胞凋亡效果。结果表明,双氢青

蒿素能靶向抑制磷酸化 TCTP 的活性发挥抗晚期乳腺癌的作用。

3.2 抑制 Akt 信号级联反应

乳腺癌细胞可表达 NF- κ B 配体 (RANKL)、甲状旁腺激素相关蛋白 (PTHrP) 和白细胞介素的受体激活剂,直接或间接激活破骨细胞,增强骨吸收,进而释放活性 TGF- β 1 等细胞因子,反过来促进乳腺癌生长,形成恶性循环,在破骨细胞中, Akt 可激活 SRC 蛋白,从而进一步促进乳腺癌肿瘤细胞迁移、黏附和破骨细胞介导的骨吸收^[27]。Feng 等^[28]在双氢青蒿素用于 MDA-MB-231 乳腺癌诱导的小鼠骨质溶解模型的实验中发现, 1.56、3.125、6.25 μ mol/L 双氢青蒿素能显著抑制骨髓衍生巨噬细胞 (BMM) 形成破骨细胞,以浓度相关性抑制组织蛋白酶 K (CTSK)、降钙素受体 (CTR)、抗酒石酸酸性磷酸酶 (ACP5)、V-ATPase-d2、V-ATPase-a3 和活化 T 细胞核因子 1 (NFATc1) 等破骨细胞基因的表达,在体外可显著抑制破骨细胞的分化,有效抑制破骨细胞 F-肌动蛋白环的形成和分泌,从而降低骨吸收进程,不影响成骨细胞分化,以及破骨细胞 F-肌动蛋白环的形成成骨相关基因的释放,在体内显著抑制骨质溶解和骨吸收,显著抑制 Akt 和 SRC 活化,在体外还能阻止乳腺癌的增殖、迁移、侵袭,进一步阻止乳腺癌骨转移和体内骨溶解。结果表明,双氢青蒿素可通过抑制 Akt 信号级联反应阻止乳腺癌诱导骨质溶解和碎骨形成。

3.3 抑制上皮 - 间充质转化

上皮 - 间充质转化在恶性肿瘤细胞迁移、侵袭、转移过程中发挥重要作用, TGF- β 1、E-钙黏蛋白的上皮标志物、基质金属蛋白酶 (MMPs)、其他调节肿瘤细胞迁移和侵袭的因子是上皮 - 间充质转化的启动和执行中的相关蛋白质,调节上述相关蛋白的表达,对限制上皮 - 间充质转化进程,抑制肿瘤转移具有重要临床意义^[29]。Ju 等^[30]在双氢青蒿素与柔红霉素形成的混合脂质体用于人乳腺癌细胞系的体外实验中发现, 5 μ mol/L 脂质体能显著抑制乳腺癌细胞的生长,阻断体外肿瘤细胞伤口愈合和迁移,显著降低细胞中 α 5 β 1-整合素、TGF- β 1、VEGF、MMP-2、MMP-9 的表达,还能显著限制荷瘤小鼠体内肿瘤的体积。结果表明双氢青蒿素能通过抑制上皮 - 间充质转化的进程发挥抗乳腺癌活性。

3.4 阻止 NF- κ B p65/MMP-2 途径

多西他赛治疗转移性乳腺癌的一线治疗只有

40%~50% 的有效性,随着二线和三线治疗的有效性下降,多西他赛与其他常规化疗药物联合治疗转移性癌症至关重要。双氢青蒿素在体外和体内具有良好的抗癌功效,介导细胞周期停滞,诱导细胞凋亡,阻断血管生成,并抑制肿瘤转移,与其他化疗药物联合使用可诱导协同作用^[31]。Tao 等^[32]将双氢青蒿素和多西他赛组成的纳米颗粒用于小鼠乳腺癌细胞系 4T1,发现 50 ng/mL 双氢青蒿素能进一步限制乳腺癌细胞的增殖和活力,通过阻滞 G₂/M 抑制肿瘤细胞生长,显著抑制肿瘤细胞的伤口愈合和迁移,显著降低 p-Akt、NF- κ B p65 和 MMP-2 的表达,上调 E-钙黏蛋白的表达。结果表明,双氢青蒿素可通过阻止 NF- κ B p65/MMP-2 途径抑制乳腺癌细胞侵袭和转移,与多西他赛联合使用能发挥协同作用,显著提高抗肿瘤效果。

3.5 抑制 uPA 的表达

uPA 是促进侵袭和转移的必需蛋白质,对基底膜和细胞外基质的水解很重要,高水平的 uPA 表达与无病生存期和总生存期呈负相关,抑制尿激酶纤溶酶原激活剂受体-uPA 复合物阻断乳腺癌细胞侵袭乳房,并抑制基质金属蛋白酶介导的细胞外基质分解^[33]。Zhang 等^[34]在双氢青蒿素用于高度转移的 MDA-MB-231 和常见的转移性 MCF-7 乳腺癌细胞系的实验中发现, 6.25、12.5、25、50、100 μ mol/L 双氢青蒿素能呈浓度相关性和时间相关性抑制乳腺癌细胞的生长,显著降低细胞的迁移距离,有效降低细胞内 uPA 水平。结果表明,双氢青蒿素能通过抑制 uPA 表达以抑制乳腺癌细胞生长和迁移。

3.6 抑制 NF- κ B/Snail 信号通路

上皮 - 间质转化是乳腺癌浸润、转移的主要病理进程, NF- κ B、Snail 等多种核内转录因子介导的信号通路参与恶性肿瘤上皮 - 间质转化进程, NF- κ B 的激活可增强上皮 - 间质转化, Snail 是下游核转录因子,能促进肿瘤的增殖、分化、转移^[35]。魏武杰等^[36]在双氢青蒿素用于脂多糖干预乳腺癌 MCF-7 细胞的实验中发现,脂多糖能促使癌细胞增殖,促进 E-cad 蛋白和基因的表达,促进上皮 - 间质转化进程, 25 μ mol/L 双氢青蒿素能够抑制脂多糖引起的乳腺癌细胞 NF- κ B、Snail 蛋白、P65 蛋白的表达,有助于抑制脂多糖的功能。结果表明,双氢青蒿素可通过抑制 NF- κ B/Snail 信号通路降低上皮 - 间质转化,以抑制乳腺癌细胞转移,发挥抗肿瘤活性。

4 诱导细胞自噬

自噬通过消除蛋白质聚集体和受损细胞器来保存细胞能量并维持细胞质稳态, 过度的自噬会引发癌细胞中的 II 型程序性死亡, 并且过度的自噬也会引发癌细胞中的 II 型程序性死亡 (细胞凋亡)。ROS 介导线粒体通透性转变, 能增加细胞凋亡相关蛋白 (如 Bax、Caspase-9) 的表达, ROS 参与破坏线粒体膜, 上调 Bax 和激活 Caspase-9, 从而通过线粒体途径促进细胞凋亡^[37]。Hu 等^[38]将双氢青蒿素加表柔比星组成纳米结构的脂质体用于人乳腺癌细胞系 (MDA-MB-435S、MDA-MB-231 和 MCF-7), 发现 20 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素脂质体具有较高的乳腺癌细胞自噬比率, 显著提高乳腺癌肿瘤细胞的凋亡率, 显著提高 Caspase-9、Caspase-3、Bax、Beclin 1 和 LC3B 的表达和 ROS 的水平, 破坏线粒体的完整性和功能, 未引起血液指数的变化。结果表明, 双氢青蒿素通过诱导自噬和细胞凋亡, 增强了表柔比星治疗异质性乳腺癌的临床疗效。

5 结语

乳腺癌已成为威胁女性的首位恶性肿瘤, 积极研发抗乳腺癌新药物对改善患者预后具有积极意义。双氢青蒿素对乳腺癌具有较好的防治价值, 但也存在一些不足。首先, 双氢青蒿素的抗癌机制尚未完全明了, 还需要进一步研究。其次, 双氢青蒿素在体内的代谢产物和代谢途径尚未得到明确的研究, 还需深入研究, 更好地了解双氢青蒿素在体内的机制。最后, 双氢青蒿素的药物毒性尚不明确, 在临床前试验中观察到的神经毒性和耳毒性不容忽视, 因此, 未来应重视药物合理剂量或改进的药物结构, 以避免双氢青蒿素的毒性和不良反应。此外, 由于双氢青蒿素在肿瘤中的临床试验有限, 其临床抗癌功效和耐药性仍然未知。根据上述研究, 双氢青蒿素与多种现有化疗药物联合使用已显示出显著的抗肿瘤作用, 可能有助于解决目前临床上肿瘤的耐药性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李昕宇, 刘强. 中国乳腺癌免疫治疗转化研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(22): 1156-1160.
- [2] 王一然, 王怡超, 陈泽宇, 等. 中医药在常见恶性肿瘤巩固和维持治疗中的研究进展 [J]. 癌症进展, 2022, 20(10): 981-984.
- [3] 邓小丽, 任媛, 杨振, 等. 双氢青蒿素在多种疾病治疗

中的作用及机制研究进展 [J]. 广东医学, 2021, 42(12): 1522-1528.

- [4] 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.
- [5] Baranwal S, Alahari S K. Molecular mechanisms controlling E-cadherin expression in breast cancer [J]. *Biochem Bioph Res Commun*, 2009, 384(1): 6-11.
- [6] D'Amico S, Krasnowska E K, 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.
- [7] Lee Y J, Park J H, Oh S M. TOPK promotes epithelial-mesenchymal transition and invasion of breast cancer cells through upregulation of TBX3 in TGF- β 1/Smad signaling [J]. *Biochem Bioph Res Commun*, 2020, 522(1): 270-277.
- [8] Wang D, Wang K, Yan D, et al. Ciz1 is a novel predictor of survival in human colon cancer [J]. *Exp Biol Med*, 2014, 239(7): 862-870.
- [9] Den Hollander P, Rayala S K, Coverley D, et al. Ciz1, a novel DNA-binding coactivator of the estrogen receptor α , confers hypersensitivity to estrogen action [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(22): 11021-11029.
- [10] Li Y, Zhou X, Liu J, et al. Dihydroartemisinin inhibits the tumorigenesis and metastasis of breast cancer via downregulating CIZ1 expression associated with TGF- β 1 signaling [J]. *Life Sci*, 2020, 248: 117454.
- [11] Lacroix M, Toillon R A, Leclercq G. p53 and breast cancer, an update [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(2): 293-326.
- [12] 李静, 陈永顺, 贾晓栋, 等. 双氢青蒿素抗乳腺癌 MDA-MB-231 细胞裸鼠移植瘤作用实验研究 [J]. 安徽医药, 2013, 17(12): 2031-2033.
- [13] Ghods A, Ghaderi A, Shariat M, et al. TNFR2 but not TNFR1 is the main TNFR expressed by B and T lymphocytes in breast cancer draining lymph nodes [J]. *Immunol Lett*, 2019, 209: 36-44.
- [14] Martin L A, Dowsett M. BCL-2: A new therapeutic target in estrogen receptor-positive breast cancer? [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(1): 7-9.
- [15] Mao H T, Mao H T, Xun Q, et al. Involvement of the mitochondrial pathway and Bim/Bcl-2 balance in dihydroartemisinin-induced apoptosis in human breast cancer *in vitro* [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(1): 213-218.
- [16] McCarthy M M, Sznol M, DiVito K A, et al. Evaluating the expression and prognostic value of TRAIL-R1 and TRAIL-R2 in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(14): 5188-5194.
- [17] Sarmiento-Salinas F L, Delgado-Magallón A, Montes-

- Alvarado J B, *et al.* Breast cancer subtypes present a differential production of reactive oxygen species (ROS) and susceptibility to antioxidant treatment [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 480.
- [18] Zhou X Y, Soto-Gamez A, Nijdam F, *et al.* Dihydroartemisinin-transferrin adducts enhance TRAIL-induced apoptosis in triple-negative breast cancer in a P53-independent and ROS-dependent manner [J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 5452.
- [19] Chen I F, Ou-Yang F, Hung J Y, *et al.* AIM2 suppresses human breast cancer cell proliferation in vitro and mammary tumor growth in a mouse model [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(1): 1-7.
- [20] Li Y Q, Wang W, Li A X, *et al.* Dihydroartemisinin induces pyroptosis by promoting the AIM2/caspase-3/DFNA5 axis in breast cancer cells [J]. *Chem-Biol Interact*, 2021, 340: 109434.
- [21] Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu I I, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: From molecular landscape to clinical aspects [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 173.
- [22] 徐嘉若, 陈佳靓, 姚广涛. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨双氢青蒿素对人三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖、凋亡的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(6): 49-57.
- [23] 李媛媛, 吴洪娟. 双氢青蒿素体外诱导人乳腺癌细胞凋亡的电镜研究 [J]. 电子显微学报, 2015(2): 138-141.
- [24] 吴池华, 李一, 杨麟翰, 等. 双氢青蒿素作用于乳腺癌细胞抑制 EMT 和转移的作用及机制 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(13): 1285-1288.
- [25] Acunzo J, Baylot V, So A, *et al.* TCTP as therapeutic target in cancers [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(6): 760-769.
- [26] Lucibello M, Adanti S, Antelmi E, *et al.* Phospho-TCTP as a therapeutic target of dihydroartemisinin for aggressive breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 5275.
- [27] Kiesel L, Kohl A. Role of the RANK/RANKL pathway in breast cancer [J]. *Maturitas*, 2016, 86: 10-16.
- [28] Feng M X, Hong J X, Wang Q, *et al.* Dihydroartemisinin prevents breast cancer-induced osteolysis via inhibiting both breast cancer cells and osteoclasts [J]. *Sci Rep-Uk*, 2016, 6(1): 1-14.
- [29] Wu Y, Sarkissyan M, Vadgama J V. Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer [J]. *J Clin Med*, 2016, 5(2): 13.
- [30] Ju R J, Cheng L, Peng X M, *et al.* Octreotide-modified liposomes containing daunorubicin and dihydroartemisinin for treatment of invasive breast cancer [J]. *Artif Cell Nanomed B*, 2018, 46(sup1): 616-628.
- [31] 李玉洁, 李宁, 王蓉蓉, 等. 多西紫杉醇-双氢青蒿素偶联前药自组装纳米粒的稳定性、体外释放特征及组织分布 [J]. 中国药房, 2021, 32(19): 2371-2377.
- [32] Tao J, Tan Z, Diao L, *et al.* Co-delivery of dihydroartemisinin and docetaxel in pH-sensitive nanoparticles for treating metastatic breast cancer via the NF- κ B/MMP-2 signal pathway [J]. *Rsc Adv*, 2018, 8(39): 21735-21744.
- [33] Duffy M J, McGowan P M, Harbeck N, *et al.* uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies [J]. *Breast Cancer Res Tr*, 2014, 16(4): 1-10.
- [34] Zhang S Q, Ma Y N, Jiang J T, *et al.* Inhibition of urokinase-type plasminogen activator expression by dihydroartemisinin in breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(5): 1375-1380.
- [35] Wu Y, Zhou B P. TNF- α /NF- κ B/Snail pathway in cancer cell migration and invasion [J]. *Brit J Cancer*, 2010, 102(4): 639-644.
- [36] 魏武杰, 马燕凌. 双氢青蒿素逆转乳腺癌细胞 MCF-7 上皮-间质转化的分子机制 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2016, 37(5): 765-771.
- [37] Sarmiento-Salinas F L, Delgado-Magallón A, Montes-Alvarado J B, *et al.* Breast cancer subtypes present a differential production of reactive oxygen species (ROS) and susceptibility to antioxidant treatment [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 480.
- [38] Hu Y J, Zhang J Y, Luo Q, *et al.* Nanostructured dihydroartemisinin plus epirubicin liposomes enhance treatment efficacy of breast cancer by inducing autophagy and apoptosis [J]. *Nanomaterials-Basel*, 2018, 8(10): 804.

[责任编辑 解学星]