

# 双氢青蒿素在肿瘤治疗中的应用及分子机制研究进展

陈东鸿, 贾立峰\*

重庆医科大学, 重庆市人民医院(重庆大学附属人民医院)耳鼻咽喉头颈外科, 重庆市医学科学院, 重庆

收稿日期: 2026年4月22日; 录用日期: 2026年5月16日; 发布日期: 2026年5月26日

## 摘要

双氢青蒿素(Dihydroartemisinin, DHA)是青蒿素的主要活性代谢产物, 作为一线抗疟药物在临床广泛应用。近年来大量研究证实, DHA对多种恶性肿瘤具有显著的抗肿瘤活性, 且对正常细胞毒性较低, 展现出良好的抗肿瘤药物前景。DHA可以通过不同途径发挥抗肿瘤作用, 主要包括诱导铁死亡与凋亡、调控自噬、阻滞细胞周期、抑制迁移侵袭和血管生成、调节肿瘤免疫微环境, 以及靶向多条关键信号通路如Ras、STAT3、PI3K/AKT/mTOR和NF- $\kappa$ B等。此外, DHA与传统化疗药物或靶向药物联用可产生协同作用, 并逆转肿瘤耐药。然而, DHA也具有如水溶性差、生物利用度低等药代动力学方面的局限性, 亟待新型纳米给药系统的开发。本文系统综述了DHA在肿瘤治疗中的主要作用机制和联合用药策略的研究进展, 并探讨了其临床转化面临的机遇与挑战, 以期为DHA的深入研究和临床抗肿瘤治疗的应用提供理论参考。

## 关键词

双氢青蒿素, 铁死亡, 自噬, 信号通路, 联合用药

# Advances of Dihydroartemisinin in Cancer Therapy and Molecular Mechanisms

Donghong Chen, Lifeng Jia\*

Department of ENT, Head and Neck Surgery, Chongqing General Hospital, Chongqing University, Chongqing Academy of Medical Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 22, 2026; accepted: May 16, 2026; published: May 26, 2026

## Abstract

**Dihydroartemisinin (DHA) is the main active metabolite of artemisinin and is widely used in clinical**

\*通讯作者。

文章引用: 陈东鸿, 贾立峰. 双氢青蒿素在肿瘤治疗中的应用及分子机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2565-2573. DOI: 10.12677/acm.2026.1652067

practice as a first-line antimalarial drug. In recent years, a growing body of research has validated the significant antitumor activity of DHA against various malignancies, accompanied by low toxicity to normal cells, positioning it as a promising candidate for drug repurposing in oncology. This review aims to systematically summarize the antitumor mechanisms of DHA and its therapeutic strategies. The analysis reveals that DHA's anticancer effects are multifaceted, primarily involving the induction of ferroptosis and apoptosis, regulation of autophagy, cell cycle arrest, inhibition of migration, invasion, and angiogenesis, modulation of the tumor immune microenvironment, and targeting of key signaling pathways such as Ras, STAT3, and PI3K/AKT/mTOR. Furthermore, DHA demonstrates synergistic effects with conventional chemotherapeutic and targeted agents, effectively reversing drug resistance. The pharmacokinetic limitations of DHA, including poor aqueous solubility and low bioavailability, have driven the development of novel nano-delivery systems. In conclusion, the profound anticancer potential of DHA is substantiated by these mechanisms, though further exploration is needed to address its clinical translation, including pharmacokinetic optimization and large-scale clinical validation. These findings provide a valuable reference for future research and the clinical application of DHA as an anticancer agent.

## Keywords

Dihydroartemisinin, Ferroptosis, Autophagy, Signaling Pathway, Combination Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

青蒿素是从菊科植物黄花蒿(*Artemisia annua* L.)中提取的含有过氧桥结构的倍半萜内酯类化合物, 其作为一线抗疟药物拯救了全球数百万疟疾患者的生命。因此其发现者屠呦呦荣获了 2015 年诺贝尔生理学或医学奖[1]。双氢青蒿素(Dihydroartemisinin, DHA)是青蒿素经硼氢化钠还原后得到的半合成衍生物, 这也是青蒿素类药物在体内发挥抗疟作用的主要活性代谢产物。与青蒿素相比, DHA 具有更高的水溶性、更强的抗疟活性[2]。近年来, 大量研究表明 DHA 除抗疟作用外, 对乳腺癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、胶质母细胞瘤等多种恶性肿瘤均具有显著的抗肿瘤活性[3]-[5]。更为重要的是, DHA 对正常细胞的毒性作用很低, 远远低于肿瘤细胞, 这种选择性的细胞毒性作用使其成为一款极具潜力的新型抗肿瘤药物。目前已有多项关于青蒿素类药物抗肿瘤作用的临床试验正在进行或已完成, 初步证实了其安全性和有效性[6]。DHA 可以通过多种途径发挥抗肿瘤作用, 包括氧化应激、细胞凋亡、自噬、铁死亡、细胞周期调控、肿瘤血管生成抑制、免疫调节等多个方面[7]。深入阐明这些分子机制, 有助于为开发新型抗肿瘤药物提供理论基础。本文旨在系统综述 DHA 在肿瘤治疗中的主要作用机制及联合用药策略, 并探讨其在临床转化过程中面临的机遇与挑战。

## 2. DHA 诱导肿瘤细胞死亡的主要方式

### 2.1. 诱导铁死亡

铁死亡(Ferroptosis)是由 Dixon 等人在 2012 年提出的一种以铁依赖性、脂质过氧化物积累为特征的新型程序性细胞死亡方式, 其在形态学、生物化学和遗传学上的特点均不同于凋亡、坏死和自噬[8]。DHA 中独特的过氧桥结构可与细胞内亚铁离子发生 Fenton 反应, 产生大量活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)和碳中心自由基, 从而触发细胞的铁死亡[9]。Lin 等人的研究证实 DHA 可诱导头颈部鳞状细胞癌(Head

and Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSCC)细胞发生铁死亡, 表现为脂质过氧化物积累、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)的表达下调, 同时他们发现该效应可被铁螯合剂去铁胺(DFO)完全阻断[10]。此后的多项研究在胶质母细胞瘤、肝癌、肺癌、宫颈癌和白血病等不同类型的肿瘤细胞中均观察到了 DHA 诱导的铁死亡现象。在胶质母细胞瘤中, DHA 通过抑制 xCT/GPX4 轴引发铁死亡[11]; 在肝细胞癌中, DHA 可以通过下调活化转录因子 4(ATF4)的表达进而抑制 xCT 的表达, 从而阻断谷胱甘肽(GSH)合成, 导致 GPX4 活性下降, 最终诱导铁死亡发生[12]。值得注意的是, DHA 诱导的铁死亡与自噬之间存在密切联系。Du 等人的研究表明, DHA 可通过 AMPK/mTOR/p70S6K 信号通路诱导白血病细胞发生自噬依赖性铁蛋白降解(Ferritinophagy), 释放大游游离铁离子, 从而促进铁死亡[13]。Shi 等人也在宫颈癌细胞中证实, DHA 可通过核受体辅激活因子 4 (NCOA4)介导的铁蛋白自噬降解, 增加细胞内不稳定铁池(Labile Iron Pool, LIP)水平, 加剧 Fenton 反应, 最终增强铁死亡效应[14]。上述发现明确了铁死亡是 DHA 抗肿瘤的核心机制, 但后续的研究表明, DHA 可以通过多种细胞死亡机制发挥抗肿瘤作用, 铁死亡、凋亡、自噬三者可能协同发生, 共同贡献于其整体的抗肿瘤效果。因此, 未来的研究不能仅仅满足于观察 DHA 能否诱导铁死亡, 更应致力于精确量化铁死亡在其整体的抗肿瘤效应中的相对贡献度。例如, 可以通过比较铁死亡关键基因(如 GPX4)全身敲除与凋亡关键基因(如 BAX/BAK)敲除的荷瘤小鼠对 DHA 治疗的反应差异, 来确定主导性的细胞死亡方式。这将为临床筛选生物标志物和设计最优联合方案提供关键依据。

## 2.2. 诱导细胞凋亡

凋亡是最经典的 I 型程序性细胞死亡方式, DHA 可通过调控多条凋亡相关信号通路诱导肿瘤细胞凋亡。在线粒体凋亡途径中, DHA 可上调促凋亡蛋白 Bax、Bim 表达, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2、Mcl-1 表达, 导致线粒体膜电位下降、细胞色素 c 释放和 Caspase 的级联激活。Qin 等发现在肝细胞癌中, DHA 主要通过上调 Bim 表达, 优先激活 Bak 而非 Bax 来启动线粒体凋亡通路[15]。Mao 等人的研究也证实了 DHA 可破坏细胞中 Bim/Bcl-2 的平衡, 并且可以通过线粒体途径诱导乳腺癌 T-47D 细胞凋亡[16]。在内质网应激途径中, DHA 可激活未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR), 上调 GRP78、CHOP、ATF4 等内质网应激途径的标志蛋白表达, 进而诱导细胞凋亡。此外, DHA 还可通过上调死亡受体 DR5 表达, 与肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)协同诱导前列腺癌细胞发生外源性凋亡[17]。值得注意的是, DHA 诱导的凋亡与铁死亡之间可能存在交互调控。研究表明, 在胶质母细胞瘤中, DHA 引发的内质网应激可以通过 PERK/ATF4/HSPA5 通路保护肿瘤细胞免受铁死亡, 而抑制该通路可增强 DHA 的抗肿瘤效果[18]。以上的研究结果表明, 细胞凋亡与铁死亡相关的信号通路的交叉调控可能是 DHA 发挥抗肿瘤作用的重要机制。围绕这些研究成果, 我们可以提出一个假设, 即 DHA 可能利用内质网应激作为中心平台, 同时指挥着“细胞凋亡”和“铁死亡”两套不同的细胞死亡程序, 而细胞最终走向何方, 或许取决于细胞所处的代谢状态和应激的强度与时长。然而, 目前关于 DHA 如何调控这一“应激 - 死亡”决策开关的分子机制, 我们几乎一无所知。探索 PERK/ATF4/HSPA5 通路在不同浓度 DHA 和不同作用时间下的动态活化模式, 及其如何双向调节凋亡与铁死亡, 将是未来机制研究中一个充满希望的新方向。

## 2.3. 调控细胞自噬

细胞自噬(Autophagy)在肿瘤的发生发展中既可发挥保护肿瘤细胞的作用, 也可诱导 II 型程序性细胞死亡(自噬性细胞死亡)。DHA 对自噬的调控同样具有双向性。在自噬诱导方面, DHA 已被证实可在胰腺癌、食管癌、乳腺癌和口腔鳞状细胞癌等多种肿瘤细胞中可以显著激活自噬。Jia 等人在胰腺癌细胞中发现, DHA 可以通过激活 JNK 信号通路诱导 Beclin-1 表达, 促进了保护性自噬的发生[19]。在口腔鳞状细胞癌

CAL27 细胞中, DHA 可呈浓度依赖性地诱导自噬相关蛋白 Beclin-1 表达和促进 LC3-I 向 LC3-II 转化, 而自噬阻断剂 3-甲基腺嘌呤(3-MA)可部分逆转 DHA 介导的增殖抑制, 提示 DHA 可能通过诱导自噬来抑制口腔癌细胞的增殖[20]。类似的 DHA 通过自噬发挥抗肿瘤作用的报道还见于人舌鳞癌细胞和食管癌细胞等肿瘤模型[21][22]。此外, Hu 等人的研究还揭示了 DHA 诱导自噬的另一条通路。他们在骨髓瘤和白血病等多种血液肿瘤细胞中发现 DHA 可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 核转位而激活细胞自噬[23]。该发现为 DHA 的抗肿瘤机制拓展了新的维度。纵观上述研究, DHA 对自噬的调控呈现出一个核心矛盾: 其在胰腺癌、乳腺癌中能激活促生存的保护性自噬, 而在口腔鳞癌、舌鳞癌中却能诱导致死性自噬。这种矛盾的表现, 也许不能简单的归因于肿瘤细胞类型的不同, 也要考虑细胞发生细胞自噬时自噬通量的完成度。因此, 可以做出以下推测: 当 DHA 仅适度激活早期自噬时, 主要发挥促生存作用; 反之, 若 DHA 严重损伤溶酶体功能或阻断自噬下游产物降解, 导致大量受损的自噬体累积, 则会将保护性信号转变为细胞死亡信号。未来研究亟需超越对自噬标志物的静态检测, 转向动态监测自噬流的变化, 以精确界定 DHA 调控自噬从“促生存”转向“促死亡”的临界点, 这将是精准应用 DHA 抗肿瘤的关键。

### 3. DHA 对肿瘤细胞增殖、迁移和血管生成的抑制作用

#### 3.1. 细胞周期阻滞

多项研究表明 DHA 具有调节细胞周期的作用, 但其调控机制可能因细胞类型而异。在头颈部鳞状细胞癌细胞中, DHA 以铁依赖性的方式阻滞细胞于 S 期和 G2/M 期, 并抑制 FOXM1 及其下游靶基因 Cyclin B1 和 CDC2 的表达[10]。在食管癌 Eca109 细胞中, DHA 可以通过诱导自噬降解端粒保护蛋白 TRF2, 触发 DNA 损伤应答并导致 G2/M 期阻滞[24]。另有研究显示, DHA 还可通过下调 Cyclin D1-CDK4-Rb 信号通路诱导胃癌细胞发生 G0/G1 期阻滞[25]。这些研究结果表明, DHA 可通过多种机制干扰肿瘤细胞的细胞周期进程。

#### 3.2. 抑制迁移和侵袭

肿瘤的转移是导致患者死亡的主要原因, 而 DHA 在抑制肿瘤的迁移和侵袭方面展现出了显著的效果。在非小细胞肺癌中, DHA 可抑制 NF- $\kappa$ B/GLUT1 轴从而阻断癌细胞迁移[26]; 在乳腺癌中, DHA 通过 AKT/NF- $\kappa$ B/MMP-2/9 通路抑制上皮-间质转化(EMT) [27]; 在肝癌中, DHA 通过 CaMKK2/NCLX 通路减少 ATP 合酶生成, 进而抑制细胞迁移[28]。此外, DHA 还可抑制胆囊癌细胞中 TCTP 依赖性迁移, 其机制与下调 Cdc42 活性有关[29]。

#### 3.3. 抗血管生成作用

肿瘤血管生成是肿瘤生长的关键环节。Wang 等发现 DHA 在胰腺癌中可显著抑制 NF- $\kappa$ B 与 DNA 的结合活性, 进而下调 VEGF, IL-8, COX-2 和 MMP-9 等促血管生成因子的表达, 并在体内实验中证实了 DHA 可以减少肿瘤微血管生成[30]。在头颈部鳞状细胞癌中, DHA 也可抑制 VEGF 和 MMP-9 的表达, 抑制肿瘤细胞血管的生成[10]。

值得注意的是, 上述细胞增殖、迁移侵袭和血管生成等恶性细胞行为在肿瘤细胞内并非孤立发生, 而是常常被肿瘤低氧(Hypoxia)的微环境协同驱动, 其中 HIF-1 $\alpha$  是其关键的信号枢纽。多项研究显示 DHA 既能抑制 HIF-1 $\alpha$  表达, 又能干扰其下游信号。因此, 我们可以假设 DHA 可能通过其过氧桥介导的氧化应激, 破坏 HIF-1 $\alpha$  依赖的协同促癌程序, 从而在肿瘤微环境层面实现对增殖、转移和血管生成的解耦联, 这可能是其体内抗肿瘤效果比体外细胞学实验更为显著的原因之一。验证此假说, 将是未来体内机制研究的重点, 有助于解释 DHA 如何从局部作用走向全身性的抗肿瘤效应。

## 4. DHA 对肿瘤免疫微环境的调节作用

近年来, 免疫治疗在肿瘤治疗领域取得了突破性进展, 而调节肿瘤免疫微环境也成为 DHA 抗肿瘤机制研究的新方向。肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophages, TAM)是肿瘤微环境中最丰富的免疫细胞群体, 通常呈现促肿瘤的 M2 表型。Li 等人的研究发现 DHA 可通过 TAM 触发铁死亡, 导致 DNA 损伤并激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 从而将 TAM 重塑为抗肿瘤的 M1 表型[31]。DHA 干预后的 M1 型巨噬细胞增强了吞噬功能和抗原呈递能力, 并在体外促进了肺癌细胞的凋亡, 这一结果揭示了 DHA 调节肿瘤免疫微环境的新机制。此外, DHA 还被发现其可以恢复顺铂的免疫原性。通过激活 PERK/eIF2 $\alpha$  通路, DHA 可增强顺铂诱导的免疫原性细胞死亡, 恢复了细胞毒性 T 淋巴细胞的免疫应答, 改善了体内免疫细胞的抗肿瘤免疫监视功能[32]。这些发现为 DHA 与免疫治疗联合应用提供了理论基础。上述发现展现出 DHA 作为免疫佐剂的巨大潜力, 但其与当前主流免疫疗法的交叉作用相关的研究仍属空白。探究 DHA 诱导的免疫原性细胞死亡(ICD)和巨噬细胞 M1 型极化, 能否显著增敏 PD-1/PD-L1 等免疫检查点抑制剂的疗效, 对于解决当前 ICIs 单药响应率低的临床困境, 具有不可估量的价值。

## 5. DHA 对关键信号通路的调控

### 5.1. Ras/Raf/MEK/ERK 通路

Ras 通路在细胞增殖、分化和存活中发挥核心作用, 其异常激活是多种恶性肿瘤的驱动因素。Du 等研究表明, DHA 可剂量依赖性地抑制胶质瘤细胞中 MEK/ERK 和 PI3K/AKT 两条通路的磷酸化[33]。近期的一项网络药理学联合体外实验研究进一步证实, DHA 处理可显著降低胶质母细胞瘤 U87 和 U251 细胞中总 Ras 蛋白的表达水平, 并有效抑制细胞增殖、迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡[34]。由于 Ras 蛋白本身一直是“不可成药”靶点, DHA 通过间接方式抑制 Ras 通路为胶质母细胞瘤等 Ras 驱动型肿瘤提供了新的治疗策略。

### 5.2. STAT3 信号通路

STAT3 在多种肿瘤中呈持续活化状态, 参与促进肿瘤细胞增殖、侵袭和耐药。Jia 等人的研究在头颈部鳞状细胞癌中发现 DHA 可通过选择性阻断 Jak2 磷酸化来抑制 STAT3 激活, 且该效应独立于 EGFR 和 Src 激酶[35]。DHA 可下调 STAT3 下游靶基因的表达, 包括 Cyclin D1, Bcl-xL, Mcl-1, VEGF 和 MMP-2/9, 从而抑制 HNSCC 细胞的增殖和迁移。在三阴性乳腺癌中, DHA 可抑制 STAT3/HIF-1 $\alpha$  通路, 下调凋亡抑制基因 Survivin 的表达, 从而显著增强阿霉素诱导的细胞凋亡[36]。

### 5.3. PI3K/AKT/mTOR 通路

PI3K/AKT/mTOR 通路是调控细胞生长、代谢和自噬的关键信号通路。多项研究表明 DHA 可通过抑制该通路诱导肿瘤细胞自噬和凋亡。在胃癌耐药细胞中, DHA 通过抑制 mTOR 磷酸化促进自噬和凋亡, 逆转了顺铂耐药[37]; 在肝癌细胞中, DHA 通过 AMPK 激活抑制 mTOR/p70S6K 信号, 诱导自噬发生[38]; 在胶质瘤干细胞中, DHA 通过抑制 EphA2/PI3K/AKT 通路进而遏制肿瘤的恶性行为和血管形成[39]。

### 5.4. NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 是连接炎症与肿瘤的关键转录因子, 在肿瘤发生发展中起重要的促进作用。DHA 可通过多种机制抑制 NF- $\kappa$ B 活化: 一方面阻断 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化和降解, 另一方面阻止 p65 核转位, 最终抑制其 DNA 结合活性。该抑制作用不仅降低 VEGF, IL-8, COX-2 和 MMP-9 等促血管生成因子的表达[30], 还可增强胰腺癌细胞对吉西他滨的化疗敏感性[40]。此外, DHA 与 NF- $\kappa$ B 通路的交互作用也被证明参与了其诱导

自噬的分子机制[23]。

DHA 对多条致癌信号通路的广谱抑制作用, 既构成了其优势, 也带来了一个关键的问题: DHA 究竟是通过一个或多个共同上游靶点启动了对这些通路的协同抑制, 还是通过其核心的细胞毒性损伤了所有依赖正常细胞环境运转的信号转导过程? 若是前者, 鉴定出这个共同的信号靶点将是突破性发现; 若为后者, DHA 则更像一个广谱的细胞毒性药物, 而非精准的信号通路抑制剂。阐明 DHA 对信号通路的调控是确定其临床定位和开发新型衍生药物的核心理论基础。

## 6. DHA 的联合用药策略与耐药逆转

### 6.1. 与化疗药物联合增效

DHA 与传统化疗药物联合可产生显著的协同增效作用。有研究表明, 在三阴性乳腺癌中, DHA 联合阿霉素(DOX)可通过抑制 STAT3/HIF-1 $\alpha$  通路显著抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡, 网络药理学研究结果显示其联合用药指数 CI 值为 0.69, 提示具有中等协同效应[36]。在非小细胞肺癌中, DHA 与顺铂联用可通过上调 ZIP14 的表达来诱导肿瘤细胞铁死亡, 在动物模型中也展现了显著抑制肿瘤生长的结果[41]。在食管癌中, DHA 可增强光动力疗法(PDT)的疗效, 通过抑制 NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$ /VEGF 通路逆转 PDT 诱导的血管生成[42]。这种方式的关键在于, DHA 利用了肿瘤细胞, 特别是耐药肿瘤细胞中常见的“铁成瘾”特性, 将高浓度的活性铁作为药物靶点, 从而对已经对传统凋亡通路产生抵抗的肿瘤细胞实现精准打击。

### 6.2. 与靶向药物联合增效

DHA 与分子靶向药物的联合应用同样显示出巨大潜力。在 EGFR 突变型非小细胞肺癌中, DHA 可以通过抑制 AKT/mTOR/STAT3 信号通路增强吉非替尼诱导的细胞凋亡和 G2/M 期阻滞, 有效克服了 EGFR-TKI 耐药[43]。这一策略已在临床试验中进一步探索, 此前的一项 II 期临床研究(NCT03402464)正在评估 DHA 联合埃克替尼治疗 EGFR 阳性晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性。这表明, DHA 不仅自身具有杀伤肿瘤的能力, 还能发挥阻断信号通路的作用, 有效阻断由治疗本身引发的适应性耐药, 维持疗效。

### 6.3. 逆转肿瘤耐药

肿瘤耐药是肿瘤化疗失败的主要原因。有研究发现, DHA 可通过抑制 mTOR 磷酸化逆转卵巢癌 SKOV3/DDP 细胞对顺铂的耐药性, 同时增强细胞自噬和凋亡[37]。此外, DHA 还可通过抑制 NF- $\kappa$ B 活化增强胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性[40]。在乳腺癌中, DHA 通过 STAT3/DDA1 信号通路逆转了顺铂耐药[44]。DHA 在多种肿瘤细胞中能够逆转肿瘤耐药, 这一特性在克服肿瘤耐药方面具有重要价值, 为克服临床化疗耐药提供了新策略。尽管 DHA 重塑肿瘤免疫微环境的作用已被证实, 但其与 PD-1/PD-L1 等免疫检查点抑制剂联用的潜力尚属研究空白, 是未来极具前景的研究方向。

DHA 与多种药物展现的协同效应背后可能存在一套核心的作用机制。我们可以提出一个假设: DHA 可以通过诱导多重细胞死亡机制(氧化应激 + 铁死亡 + 凋亡), 有效阻断肿瘤细胞在化疗或靶向药物治疗过程中启动的由 STAT3、NF- $\kappa$ B 或 mTOR 等通路介导的耐药机制, 以此作为联合用药的增敏剂。探究 DHA 与抗肿瘤药物的协同用药方案, 为后续的肿瘤治疗策略提供了新的理论框架基础。

## 7. DHA 药代动力学局限性与纳米递药系统

尽管 DHA 的抗肿瘤活性已在众多研究中得到证实, 但其仍具有水溶性差、生物利用度低、半衰期短等劣势, 这些劣势严重制约了其在临床抗肿瘤应用中的转化。为克服这些障碍, 研究者们开发了多种基于纳米技术的药物递送系统。

聚合物胶束是常用的 DHA 递送载体之一。基于 PEG-PCL 共聚物的纳米粒子可高效包载 DHA 和光敏剂 Ce6, 实现化疗与光动力治疗的协同抗肿瘤效应[45]。脂质体作为另一种成熟的纳米载体, 也被用于改进 DHA 的递送效率。磁性 DHA 纳米脂质体在外部磁场引导下可在肿瘤组织中有效富集, 显著增强了 DHA 对头颈部鳞状细胞癌的抑制作用[46]。金属有机框架(MOF)材料则通过共同递送 DHA 和铁离子, 并利用肿瘤酸性微环境触发药物释放以增强细胞铁死亡效应, 这使其成为一种新型的高效低毒的抗肿瘤治疗方案[47]。这些新型给药系统的开发有效克服了 DHA 的局限性, 为其临床转化提供了扎实的技术支撑。

## 8. 总结与展望

综合现有研究, DHA 作为一种传统抗癌药物, 其已在抗肿瘤领域展现出强大的潜能。其作用机制涵盖铁死亡、凋亡、自噬、细胞周期阻滞、抗血管生成和免疫调节等多个方面, 可通过靶向 Ras, STAT3, PI3K/AKT/mTOR, NF- $\kappa$ B 等多条关键信号通路, 发挥多靶点、多途径的抗肿瘤效果。与化疗和靶向药物的协同增效作用以及耐药逆转能力, 进一步体现了 DHA 作为联合用药方案中增敏剂的潜力。然而, DHA 的临床转化仍然面临诸多挑战。首先, 其水溶性差和生物利用度低的固有缺陷需要通过新型纳米递药系统进一步优化。其次, DHA 对血脑屏障的穿透性仍不明确, 限制了其在脑部肿瘤治疗中的应用。同时, DHA 在体内的安全性验证和大规模临床试验仍显不足。目前的临床试验主要集中在疟疾和系统性红斑狼疮的治疗, 针对肿瘤的临床试验数量有限, 亟需开展更多高质量的临床研究来评估其抗肿瘤疗效和安全性。随着研究的不断深入, DHA 有望成为一种高效、低毒、多靶点的抗肿瘤药物, 为肿瘤治疗提供新的策略选择。

## 参考文献

- [1] Tu, Y. (2011) The Discovery of Artemisinin (Qinghaosu) and Gifts from Chinese Medicine. *Nature Medicine*, **17**, 1217-1220. <https://doi.org/10.1038/nm.2471>
- [2] Dai, X., Zhang, X., Chen, W., Chen, Y., Zhang, Q., Mo, S., *et al.* (2021) Dihydroartemisinin: A Potential Natural Anticancer Drug. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 603-622. <https://doi.org/10.7150/ijbs.50364>
- [3] Crespo-Ortiz, M.P. and Wei, M.Q. (2012) Antitumor Activity of Artemisinin and Its Derivatives: From a Well-Known Antimalarial Agent to a Potential Anticancer Drug. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2012**, Article ID: 247597. <https://doi.org/10.1155/2012/247597>
- [4] Slezakova, S.R.J. (2017) Anticancer Activity of Artemisinin and Its Derivatives. *Anticancer Research*, **37**, 5995-6003.
- [5] Efferth, T. (2017) From Ancient Herb to Modern Drug: Artemisia Annuua and Artemisinin for Cancer Therapy. *Seminars in Cancer Biology*, **46**, 65-83. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.02.009>
- [6] von Hagens, C., Walter-Sack, I., Goeckenjan, M., Osburg, J., Storch-Hagenlocher, B., Sertel, S., *et al.* (2017) 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 Research and Treatment*, **164**, 359-369. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4261-1>
- [7] Yu, R., Jin, G. and Fujimoto, M. (2021) Dihydroartemisinin: A Potential Drug for the Treatment of Malignancies and Inflammatory Diseases. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 722331. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.722331>
- [8] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [9] Chen, G., Benthani, F.A., Wu, J., Liang, D., Bian, Z. and Jiang, X. (2020) Artemisinin Compounds Sensitize Cancer Cells to Ferroptosis by Regulating Iron Homeostasis. *Cell Death & Differentiation*, **27**, 242-254. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0352-3>
- [10] Lin, R., Zhang, Z., Chen, L., Zhou, Y., Zou, P., Feng, C., *et al.* (2016) Dihydroartemisinin (DHA) Induces Ferroptosis and Causes Cell Cycle Arrest in Head and Neck Carcinoma Cells. *Cancer Letters*, **381**, 165-175. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.07.033>
- [11] Yi, R., Wang, H., Deng, C., Wang, X., Yao, L., Niu, W., *et al.* (2020) Dihydroartemisinin Initiates Ferroptosis in Glioblastoma through GPX4 Inhibition. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20193314. <https://doi.org/10.1042/bsr20193314>
- [12] Ji, J., Cheng, Z., Zhang, J., Wu, J., Xu, X., Guo, C., *et al.* (2024) Dihydroartemisinin Induces Ferroptosis of Hepatocellular

- Carcinoma via Inhibiting ATF4-xCT Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e18335. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18335>
- [13] Du, J., Wang, T., Li, Y., Zhou, Y., Wang, X., Yu, X., *et al.* (2019) DHA Inhibits Proliferation and Induces Ferroptosis of Leukemia Cells through Autophagy Dependent Degradation of Ferritin. *Free Radical Biology and Medicine*, **131**, 356-369. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.011>
- [14] Shi, H., Xiong, L., Yan, G., Du, S., Liu, J. and Shi, Y. (2023) Susceptibility of Cervical Cancer to Dihydroartemisinin-Induced Ferritinophagy-Dependent Ferroptosis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **10**, Article 1156062. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1156062>
- [15] Qin, G., Zhao, C., Zhang, L., Liu, H., Quan, Y., Chai, L., *et al.* (2015) Dihydroartemisinin Induces Apoptosis Preferentially via a Bim-Mediated Intrinsic Pathway in Hepatocarcinoma Cells. *Apoptosis*, **20**, 1072-1086. <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1132-2>
- [16] MAO, H., GU, H., QU, X., SUN, J., SONG, B., GAO, W., *et al.* (2012) Involvement of the Mitochondrial Pathway and Bim/Bcl-2 Balance in Dihydroartemisinin-Induced Apoptosis in Human Breast Cancer *In Vitro*. *International Journal of Molecular Medicine*, **31**, 213-218. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1176>
- [17] He, Q., Shi, J., Shen, X., An, J., Sun, H., Wang, L., *et al.* (2014) Dihydroartemisinin Upregulates Death Receptor 5 Expression and Cooperates with TRAIL to Induce Apoptosis in Human Prostate Cancer Cells. *Cancer Biology & Therapy*, **9**, 819-824. <https://doi.org/10.4161/cbt.9.10.11552>
- [18] Chen, Y., Mi, Y., Zhang, X., Ma, Q., Song, Y., Zhang, L., *et al.* (2019) Dihydroartemisinin-Induced Unfolded Protein Response Feedback Attenuates Ferroptosis via PERK/ATF4/HSPA5 Pathway in Glioma Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 402. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1413-7>
- [19] Jia, G., Kong, R., Ma, Z., Han, B., Wang, Y., Pan, S., *et al.* (2014) The Activation of C-Jun NH<sub>2</sub>-Terminal Kinase Is Required for Dihydroartemisinin-Induced Autophagy in Pancreatic Cancer Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **33**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-8>
- [20] 张丹, 张昊, 何俐. 双氢青蒿素通过诱导自噬抑制口腔鳞状细胞癌细胞增殖[J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(1): 22-26.
- [21] Shi, X., Wang, L., Li, X., Bai, J., Li, J., Li, S., *et al.* (2017) Dihydroartemisinin Induces Autophagy-Dependent Death in Human Tongue Squamous Cell Carcinoma Cells through DNA Double-Strand Break-Mediated Oxidative Stress. *Oncotarget*, **8**, 45981-45993. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17520>
- [22] Ma, Q., Liao, H., Xu, L., Li, Q., Zou, J., Sun, R., *et al.* (2020) Autophagy-Dependent Cell Cycle Arrest in Esophageal Cancer Cells Exposed to Dihydroartemisinin. *Chinese Medicine*, **15**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00318-w>
- [23] Hu, W., Chen, S., Zhang, J., Lou, X. and Zhou, H. (2014) Dihydroartemisinin Induces Autophagy by Suppressing NF- $\kappa$ B Activation. *Cancer Letters*, **343**, 239-248. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.035>
- [24] 杨韬, 封龙飞, 郭欢, 等. 双氢青蒿素通过自噬作用抗肿瘤的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(15): 2271-2275.
- [25] Fan, H., Zhu, M., Peng, S., Zhu, J., Zhang, J. and Qu, G. (2020) Dihydroartemisinin Inhibits the Growth and Invasion of Gastric Cancer Cells by Regulating Cyclin D1-CDK4-Rb Signaling. *Pathology—Research and Practice*, **216**, Article ID: 152795. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152795>
- [26] Jiang, J., Geng, G., Yu, X., Liu, H., Gao, J., An, H., *et al.* (2016) Repurposing the Anti-Malarial Drug Dihydroartemisinin Suppresses Metastasis of Non-Small-Cell Lung Cancer via Inhibiting NF- $\kappa$ B/GLUT1 Axis. *Oncotarget*, **7**, 87271-87283. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13536>
- [27] Tao, J., Tan, Z., Diao, L., Ji, Z., Zhu, J., Chen, W., *et al.* (2018) Co-Delivery of Dihydroartemisinin and Docetaxel in pH-Sensitive Nanoparticles for Treating Metastatic Breast Cancer via the NF- $\kappa$ B/MMP-2 Signal Pathway. *RSC Advances*, **8**, 21735-21744. <https://doi.org/10.1039/c8ra02833h>
- [28] Chang, J., Xin, C., Wang, Y. and Wang, Y. (2023) Dihydroartemisinin Inhibits Liver Cancer Cell Migration and Invasion by Reducing ATP Synthase Production through CaMKK2/NCLX. *Oncology Letters*, **26**, Article No. 540. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.14127>
- [29] Zhang, F., Ma, Q., Xu, Z., Liang, H., Li, H., Ye, Y., *et al.* (2017) Dihydroartemisinin Inhibits TCTP-Dependent Metastasis in Gallbladder Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **36**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0531-3>
- [30] Wang, S., Sun, B., Cheng, Z., Zhou, H., Gao, Y., Kong, R., *et al.* (2011) Dihydroartemisinin Inhibits Angiogenesis in Pancreatic Cancer by Targeting the NF- $\kappa$ B Pathway. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **68**, 1421-1430. <https://doi.org/10.1007/s00280-011-1643-7>
- [31] Li, L., Peng, X., Yu, T., Xu, H., Han, N., Yang, X., *et al.* (2022) Dihydroartemisinin Remodels Macrophage into an M1 Phenotype via Ferroptosis-Mediated DNA Damage. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 949835.

- <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.949835>
- [32] Li, Y., Ma, P., Li, J., Wu, F., Guo, M., Zhou, E., *et al.* (2024) Dihydroartemisinin Restores the Immunogenicity and Enhances the Anticancer Immunosurveillance of Cisplatin by Activating the PERK/eIF2 $\alpha$  Pathway. *Cell & Bioscience*, **14**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s13578-024-01254-0>
- [33] Du, W., Pang, C., Xue, Y., Zhang, Q. and Wei, X. (2015) Dihydroartemisinin Inhibits the Raf/ERK/MEK and PI3K/AKT Pathways in Glioma Cells. *Oncology Letters*, **10**, 3266-3270. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3699>
- [34] 阙煜轩, 赵文轩, 鲁晓杰, 等. 双氢青蒿素通过 Ras 通路抑制胶质母细胞瘤的恶性进展[J]. 临床神经外科杂志, 2025, 22(6): 643-648.
- [35] Jia, L., Song, Q., Zhou, C., Li, X., Pi, L., Ma, X., *et al.* (2016) Dihydroartemisinin as a Putative STAT3 Inhibitor, Suppresses the Growth of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma by Targeting Jak2/STAT3 Signaling. *PLOS ONE*, **11**, e0147157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147157>
- [36] 陈镡, 吕莹, 郭怡欣, 等. 双氢青蒿素可显著增强阿霉素诱导的三阴性乳腺癌细胞凋亡: 基于负向调控 STAT3/HIF-1 $\alpha$  通路[J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(2): 254-260.
- [37] Feng, X., Li, L., Jiang, H., Jiang, K., Jin, Y. and Zheng, J. (2014) Dihydroartemisinin Potentiates the Anticancer Effect of Cisplatin via mTOR Inhibition in Cisplatin-Resistant Ovarian Cancer Cells: Involvement of Apoptosis and Autophagy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **444**, 376-381. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.01.053>
- [38] Zou, J., Ma, Q., Sun, R., Cai, J., Liao, H., Xu, L., *et al.* (2019) Dihydroartemisinin Inhibits HepG2.2.15 Proliferation by Inducing Cellular Senescence and Autophagy. *BMB Reports*, **52**, 520-525. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2019.52.8.058>
- [39] Fu, H., Wu, S., Shen, H., Luo, K., Huang, Z., Lu, N., *et al.* (2025) Dihydroartemisinin Inhibits EphA2/PI3K/Akt Pathway-Mediated Malignant Behaviors and Vasculogenic Mimicry in Glioma Stem Cells. *Heliyon*, **11**, e42095. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42095>
- [40] Wang, S., Gao, Y., Chen, H., Kong, R., Jiang, H., Pan, S., *et al.* (2010) Dihydroartemisinin Inactivates NF- $\kappa$ B and Potentiates the Anti-Tumor Effect of Gemcitabine on Pancreatic Cancer Both *in Vitro* and *in Vivo*. *Cancer Letters*, **293**, 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.01.001>
- [41] Yang, Z., Zhou, Z., Meng, Q., Chen, Z., Yun, L., Jiang, J., *et al.* (2024) Dihydroartemisinin Sensitizes Lung Cancer Cells to Cisplatin Treatment by Upregulating ZIP14 Expression and Inducing Ferroptosis. *Cancer Medicine*, **13**, e70271. <https://doi.org/10.1002/cam4.70271>
- [42] Li, Y., Sui, H., Jiang, C., Li, S., Han, Y., Huang, P., *et al.* (2018) Dihydroartemisinin Increases the Sensitivity of Photodynamic Therapy via NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$ /VEGF Pathway in Esophageal Cancer Cell *in Vitro* and *in Vivo*. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **48**, 2035-2045. <https://doi.org/10.1159/000492541>
- [43] Jin, H., Jiang, A., Wang, H., Cao, Y., Wu, Y. and Jiang, X. (2017) Dihydroartemisinin and Gefitinib Synergistically Inhibit NSCLC Cell Growth and Promote Apoptosis via the Akt/mTOR/STAT3 Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 3475-3481. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6989>
- [44] Zhang, J., Li, Y., Wang, J., Feng, J., Huang, G. and Luo, C. (2023) Dihydroartemisinin Affects STAT3/DDA1 Signaling Pathway and Reverses Breast Cancer Resistance to Cisplatin. *The American Journal of Chinese Medicine*, **51**, 445-459. <https://doi.org/10.1142/s0192415x23500234>
- [45] Jia, J., Chen, W., Xu, L., Wang, X., Li, M., Wang, B., *et al.* (2023) Codelivery of Dihydroartemisinin and Chlorin E6 by Copolymer Nanoparticles Enables Boosting Photodynamic Therapy of Breast Cancer with Low-Power Irradiation. *Regenerative Biomaterials*, **10**, rbad48. <https://doi.org/10.1093/rb/rbad048>
- [46] Li, H., Li, X., Shi, X., Li, Z. and Sun, Y. (2019) Effects of Magnetic Dihydroartemisinin Nano-Liposome in Inhibiting the Proliferation of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Phytomedicine*, **56**, 215-228. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.11.007>
- [47] Wang, D., Zhou, J., Chen, R., Shi, R., Xia, G., Zhou, S., *et al.* (2016) Magnetically Guided Delivery of DHA and Fe Ions for Enhanced Cancer Therapy Based on pH-Responsive Degradation of DHA-Loaded Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@c@MIL-100(Fe) Nanoparticles. *Biomaterials*, **107**, 88-101. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.08.039>