

双氢青蒿素在肺腺癌中的治疗进展

曹思捷¹, 周平慧¹, 徐帆¹, 董风云^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院检验科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年7月3日; 录用日期: 2025年7月25日; 发布日期: 2025年8月4日

摘要

肺腺癌作为临床高发的恶性肿瘤, 其常规治疗方案包括化学治疗、放射治疗及分子靶向治疗, 然而这些方法普遍存在疗效局限、毒副作用显著以及治疗费用高昂等问题。作为青蒿素类化合物的关键衍生物, 双氢青蒿素在抗肿瘤领域展现出重要的研究价值。目前, 该化合物在抗肿瘤作用机制的基础研究及临床转化方面已取得显著成果, 为未来实现临床应用突破奠定了重要基础。中医药干预在肿瘤综合治疗中展现出独特优势, 不仅能协同增强放化疗及靶向药物的治疗效果, 还可显著降低治疗相关不良反应, 改善耐药现象, 从而有效提升患者生存质量并延长生存时间。

关键词

双氢青蒿素, 肺腺癌, 传统中医

Advances in the Treatment of Lung Adenocarcinoma with Dihydroartemisinin

Sijie Cao¹, Pinghui Zhou¹, Fan Xu¹, Fengyun Dong^{2*}

¹Department of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jul. 3rd, 2025; accepted: Jul. 25th, 2025; published: Aug. 4th, 2025

Abstract

Lung adenocarcinoma, as a clinically prevalent malignant tumor, has conventional treatment options including chemotherapy, radiotherapy, and molecular targeted therapy. However, these

*通讯作者。

文章引用: 曹思捷, 周平慧, 徐帆, 董风云. 双氢青蒿素在肺腺癌中的治疗进展[J]. 医学诊断, 2025, 15(4): 342-350.
DOI: 10.12677/md.2025.154046

approaches commonly suffer from limited efficacy, significant toxic side effects, and high treatment costs. As a key derivative of artemisinin-derived compounds, dihydroartemisinin demonstrates significant research value in the field of anti-tumor therapy. Currently, fundamental research on its anti-tumor mechanisms and clinical translation has yielded notable achievements, laying a crucial foundation for future breakthroughs in clinical application. Traditional Chinese medicine interventions demonstrate unique advantages in comprehensive cancer treatment, not only synergistically enhancing the therapeutic effects of radiotherapy, chemotherapy, and targeted drugs but also significantly reducing treatment-related adverse reactions and improving drug resistance. Consequently, they effectively enhance patients' quality of life and prolong survival time.

Keywords

Dihydroartemisinin, Lung Adenocarcinoma, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2025 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

在全球恶性肿瘤谱系中，肺癌占据重要地位，其中肺腺癌作为原发性肺癌的主要亚型，其流行病学数据显示该类型约占全部病例的 60%，且近年来呈现持续增长态势，在组织病理学分类上已超越肺鳞癌，成为当前临床实践中最为多见的肺癌病理类型[1] [2]。肺腺癌的临床治疗策略主要涵盖手术切除、放疗、化疗、靶向治疗及免疫疗法等多种方式。研究显示，外科手术仅对早中期病例具有适用性；铂类化疗方案普遍存在毒性反应突出和耐药性产生等问题；靶向治疗的应用范围受到特定基因突变类型的限制；而免疫治疗的客观缓解率尚需进一步优化。基于上述治疗瓶颈，开发新型联合治疗方案已成为当前肺腺癌研究的重要方向。值得注意的是，中医药因其多靶点作用机制、安全性良好以及临床疗效确切等优势，在肺癌协同治疗中显示出重要的开发价值。作为青蒿素及其衍生物(ARTs)在生物体内的关键代谢产物，双氢青蒿素在诸多 ARTs 中展现出最为显著的抗肿瘤效果。相较于母体化合物青蒿素，该代谢产物不仅具有更优的水溶性特征，还在安全性、药效及毒性方面表现出更为理想的药理学特性[3] [4]。鉴于双氢青蒿素(DHA)具有确切的抗肿瘤功效，该化合物已被美国国家癌症研究所列入抗癌药物筛选项目。双氢青蒿素作为青蒿素类化合物中的关键衍生物，由我国著名药学家屠呦呦带领的科研团队于 20 世纪 70 年代初成功研制。该化合物在抗疟疾方面展现出突出的药理活性，其分子结构中的羟基基团不仅增强了抗疟效果，同时也为后续一系列青蒿素衍生物(ARTs)的合成研究奠定了重要的结构基础[5] [6]，自 1973 年人工合成后，该化合物在疟疾治疗领域得到了广泛应用。最新研究表明，青蒿素类化合物展现出显著的抗肿瘤效应，其中双氢青蒿素作为其重要衍生物，表现出最优异的抗肿瘤性能。相较于母体化合物青蒿素，双氢青蒿素在理化性质方面具有明显优势，包括更佳的水溶性和更理想的安全性特征。该化合物不仅能够克服传统抗肿瘤药物的耐药性问题，还能通过多重作用机制发挥抗肿瘤效应，包括但不限于：调控细胞周期进程、诱导程序性细胞死亡、抑制新生血管形成、阻断肿瘤转移途径、促进铁依赖性氧化应激反应以及调节自噬过程等[7]。从药物代谢动力学角度分析，青蒿素类化合物(ARTs)呈现出吸收迅速、组织分布广泛以及代谢排泄快速等典型特征。本研究通过系统梳理国内外最新研究进展，重点探讨了双氢青蒿素(DHA)在肺腺癌治疗中的药理作用及其分子机制，同时对其在临床联合用药方案中的应用现状进行综述，旨在为药物二次开发提供科学依据，并为临床实践奠定理论基础。

2. 肺腺癌的研究进展

在全球恶性肿瘤流行病学研究中,肺恶性肿瘤的发病率和致死率均居于首位,肺腺癌在原发性肺癌中的占比已突破 60%,其发病率持续攀升并超越鳞癌,成为最主要的组织学类型。最新的病理分类标准建议采用优势亚型分类法,并对各亚型占比进行精确量化分析[1][2]。临床研究表明,约七成非小细胞肺癌患者在确诊时已进展至局部晚期或晚期阶段,此时已失去手术机会。这些中晚期(IIIB-IV 期)病例虽可采取包括放化疗、靶向治疗及免疫治疗在内的综合治疗方案,但总体疗效欠佳。特别值得注意的是,III 期患者的预后情况尤为严峻,经标准放化疗后其五年生存率不足 30% [8]。中医药以整体观为主体思想,不忘整体与局部相参,符合肿瘤诊疗特点,当前中医药协同治疗恶性肿瘤的临床实践已取得显著进展,其作用机制主要体现在:通过抑制膜转运蛋白表达水平,削弱肿瘤细胞的解毒修复能力;调控凋亡相关信号通路关键基因的表达;干预细胞周期进程;调节细胞外基质微环境;影响线粒体功能相关分子网络;以及调控内质网应激反应等途径,从而有效克服肿瘤耐药性问题[7],体现了中药复方干预肺癌耐药的高效、低毒、多靶点优势。

2.1. 肺腺癌的常规化疗

铂类药物作为一种普遍的化疗药物,其在临床上的应用可以追溯到 20 世纪 70 年代。尽管靶向药物的出现为敏感突变的 NSCLC 患者带来了许多益处,但研究也显示,敏感晚期 NSCLC 患者在接受 EGFR-TKIs 治疗后,可能在 8~13 个月内出现耐药性[9]。在表皮生长因子受体阴性的肺癌治疗中,接受含铂双药化疗仍然占据着重要的位置,是晚期 NSCLC 的首选治疗方案之一[10][11],现阶段,针对晚期非小细胞肺癌的常规化疗方案在治疗效果方面已遭遇明显瓶颈,虽然能够带来一定的生存获益,但所有方案均未能将患者的中位总生存期提升至 12 个月以上。作为基础化疗药物的铂类制剂,不仅存在多周期治疗后易产生耐药性的问题,其引发的消化系统不良反应、造血功能抑制以及肝肾损伤等毒副作用,也导致相当比例的患者因无法耐受而被迫终止治疗。

2.2. 肺腺癌的放疗

多项临床研究(包括 RTOG0972 和 Okamoto 等)证实,针对肺腺癌患者采用局部放射治疗与分子靶向药物联合应用的治疗策略能够显著提升患者生存期。当前临床实践中,以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)为主的靶向治疗与放射治疗联合应用已成为肺腺癌治疗的重要选择。与此同时,随着放射治疗技术的不断进步和治疗理念的持续更新,肺癌放射治疗方式也呈现出多元化发展趋势[12][13]。但是对 EGFR 阴性的患者,单纯放疗并未有显著效果。

2.3. 肺腺癌的靶向治疗

在进展期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗中,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)的临床应用具有里程碑式的意义[14]。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂是一类针对表皮生长因子受体的小分子靶向治疗药物,主要适用于存在 EGFR 基因外显子突变的非小细胞肺癌患者。临床数据显示,在非小细胞肺癌群体中,EGFR 蛋白的表达水平介于 40%至 80%之间。值得注意的是,在 EGFR 基因突变阳性的患者中,仅约 71.2%对 EGFR-TKI 治疗表现出敏感性,且约 70%的初始有效患者在用药 6~12 个月后会获得性耐药现象[9]。临床研究数据表明,针对非小细胞肺癌晚期患者,疾病复发后的治疗选择相对有限。实证研究显示,中医药干预能够有效缓解 EGFR-TKIs 治疗过程中出现的耐药性问题,具体表现为延缓耐药现象的发生时间,提升患者的无进展生存期(PFS)。

2.4. 肺腺癌的免疫治疗

自 21 世纪初概念提出以来,免疫治疗领域经历了显著的发展。随着 PD-1、PD-L1 及其配体以及抗 CTLA-4 单抗等关键分子在多种恶性肿瘤治疗中的显著成效,免疫治疗技术步入了崭新的发展阶段[15][16]。现阶段,PD-1 抑制剂 Nivolumab 对非小细胞肺癌患者展现出显著治疗效果,能使患者死亡率下降 41% [17][18]。临床研究数据证实,PD-1/PD-L1 信号通路的表达强度及其抑制剂的治疗效果与 EGFR 基因状态呈现显著关联性,其中 EGFR 突变型患者的 PD-1/PD-L1 表达水平较野生型患者明显升高。这一发现为 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR 靶向药物在肺腺癌治疗领域的应用提供了理论依据。然而,在探讨这一治疗路径的同时,免疫治疗的安全性风险亦不容忽视。此外,免疫治疗对于肺癌患者的总体疗效有限,这表明肺癌的免疫治疗领域仍需进一步研究和改进。

在非小细胞肺癌(NSCLC)的临床治疗实践中,以铂类为基础的双药联合化疗方案虽已积累了一定临床经验并显现疗效,但其毒副作用较为显著且疗效提升空间有限。近年来,放射治疗与分子靶向治疗或免疫治疗的联合应用为患者开辟了新的治疗途径。然而,现有研究数据显示,针对晚期 NSCLC 患者,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)一线治疗与传统含铂化疗方案相比,在总生存期方面并未展现出显著优势,同时免疫治疗的安全性风险仍需引起高度重视。在此背景下,中医药在 NSCLC 综合治疗领域的介入,为探索新型联合治疗方案提供了潜在的研究方向。

3. 双氢青蒿素抗肿瘤的作用机制

青蒿素类化合物在抗肿瘤方面的药理作用涉及多途径、多靶点的协同效应。其中,双氢青蒿素作为青蒿素的主要衍生物,其抗癌机制主要包括:通过调控铁代谢途径诱导氧自由基生成、抑制肿瘤细胞周期进程、阻断肿瘤侵袭转移过程、增强化疗敏感性以及直接诱导肿瘤细胞凋亡等分子生物学效应。

3.1. 抑制肿瘤细胞生长

DHA 可通过多种途径抑制肿瘤细胞增殖,包括阻滞细胞周期进程、促进凋亡发生以及诱导自噬反应等。研究表明,细胞周期调控紊乱是恶性肿瘤的重要生物学特征,其增殖过程受到多因素、多通路的复杂调控。研究表明,DHA 能够通过调控关键酶的表达水平及其生物活性,影响细胞周期进程并阻断增殖信号通路,从而有效抑制肿瘤细胞生长。Jin H 等学者在针对 NCI-H1975 (人非小细胞肺癌细胞)的实验中,发现,DHA 处理可显著降低细胞增殖速率,并诱导肿瘤细胞停滞于 G2/M 期[19]。通过下调 cyclin B1 的表达水平,DHA 导致 G2/M 期中 cyclin B1 蛋白的合成量减少,进而无法与 Cdc2 形成足量的成熟促进因子(MPF),而 MPF 是细胞从 G2 期过渡至 M 期不可或缺的关键因子[20]。研究表明,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通过促使下游效应分子核糖体 P70S6 激酶发生磷酸化修饰,进而调控细胞转录及蛋白质合成过程,最终实现对细胞生长和增殖的调节作用。实验数据证实,DHA 能够显著抑制 mTOR 信号通路的磷酸化激活,导致细胞周期蛋白 A (cyclin A)和原癌基因 C-myc 的表达水平降低,抑制恶性肿瘤细胞增殖活性[21]。DHA 能够通过干扰 Wnt/ β -catenin 信号转导途径,提升糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β)的酶活性,进而减少 β -catenin 蛋白的表达量,最终实现对非小细胞肺癌增殖的抑制作用。此外,该物质还可下调葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1)的基因转录水平,阻碍肿瘤组织对葡萄糖的吸收利用,通过调控糖酵解代谢途径来限制肿瘤细胞的增殖潜能[22][23]。细胞凋亡作为一种受基因调控的细胞有序性自杀过程,其机制包括 Bcl-2 家族、caspase 家族以及 C-myc 癌基因、P53 抑癌基因等关键基因的参与。该过程的具体路径可分为外源性途径和内源性途径,其中外源性途径主要由死亡受体触发[24],DHA 通过激活死亡受体介导的外源性凋亡通路,显著上调 Fas/CD95 蛋白表达水平,进而引发线粒体膜电位去极化、细胞色素 C 释放等一系列级联反应,最终促使 caspase3/9 活化,从而有效启动 Fas 受体相关的程序性细胞死亡机制[25]。多

项研究表明,二十二碳六烯酸(DHA)能够通过降低线粒体膜电位来诱导肺肿瘤细胞程序性死亡[26]。二十二碳六烯酸(DHA)的抗肿瘤机制研究显示,其通过多种分子途径调控肿瘤细胞自噬过程,主要包括:1) 调节 mTOR 信号通路;2) 影响 Beclin-1/Bcl-2 蛋白复合物表达;3) 调控活性氧水平;4) 诱导内质网应激反应;5) 抑制 AIM2 炎症小体形成。这些发现证实了 DHA 诱导细胞自噬是其发挥抗肿瘤效应的核心机制之一[27]。

3.2. 抑制肿瘤增殖和转移

恶性肿瘤的扩散过程对患者临床结局产生显著负面影响,其转移机制包括直接浸润周围组织或通过血液循环系统、淋巴系统及体腔途径向远端器官播散,最终形成与原发肿瘤组织学特征一致的继发病灶。值得注意的是,实体性肿瘤的增殖过程高度依赖于新生血管的形成,这些异常血管网络不仅为肿瘤组织输送必要的营养物质并维持其代谢需求,同时也构成了恶性细胞远处转移的重要通道[28]。血管生成过程受到多重因子的协同调控,包括血管生成抑制因子、内皮抑制因子、凝血酶敏感蛋白等。在抗肿瘤治疗领域,任何参与调控血管生成的分子均可被视为潜在的治疗靶点。研究表明,恶性肿瘤细胞具有分泌血管内皮生长因子(VEGF)等促血管生成因子的能力。这些生长因子通过持续刺激肿瘤血管内皮细胞(VEC)的增殖,促进肿瘤微环境中新生血管的形成,不仅为肿瘤组织提供必要的营养支持,同时也为肿瘤细胞的侵袭和转移创造了有利条件[29] [30]。二十二碳六烯酸(DHA)通过阻断 NF- κ B 信号通路的激活,显著降低血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2)在转录和翻译水平的表达,从而干扰血管内皮生长因子(VEGF)与其受体的结合,抑制肿瘤微环境中血管内皮细胞(VEC)的增殖与分化,最终实现对肿瘤转移进程的有效抑制[31]。二十二碳六烯酸(DHA)对肿瘤侵袭相关信号通路具有调控作用,特别是丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)通路和上皮间质转化(EMT)通路。相关研究证实,在肿瘤细胞突破细胞外基质屏障进行侵袭转移的过程中,基质金属蛋白酶(MMPs)作为关键调控因子,通过降解基底膜和细胞外基质成分来促进这一病理过程[32] [33]。DHA 能抑制 MMPs 表达,影响 MAPKs 调控细胞外基质降解,从而诱导肿瘤细胞的侵袭转移[34]。

3.3. DHA 影响铁代谢和产生氧自由基杀伤肿瘤细胞

研究表明,DHA 的抗肿瘤机制可能与其调控铁代谢途径及活性氧簇水平密切相关。从分子生物学角度来看,肿瘤细胞为满足其异常增殖需求,会通过高表达铁转运蛋白受体来摄取大量 Fe^{2+} ,这些铁离子作为 DNA 合成的重要原料,导致肿瘤组织中的 Fe^{2+} 浓度显著高于正常组织水平[35] [36]。ARTs 分子中的过氧化桥在亚铁离子作用下发生裂解,生成以碳原子为中心的自由基及活性氧物种(ROS),这些活性物质通过干扰肿瘤细胞内信号转导通路发挥细胞毒作用,同时诱导转铁蛋白受体内化,从而阻断肿瘤细胞对胞外铁离子的摄取过程[37] [38]。

3.4. 逆转肿瘤细胞的耐药性

临床肿瘤治疗中,肿瘤细胞对凋亡诱导药物产生多药耐药性已成为治疗失败的关键因素。DHA 可通过多重机制逆转耐药现象,其作用途径包括:1) 抑制 ABCG2 转运蛋白的基因表达及蛋白合成;2) 与 P-糖蛋白发生竞争性结合,从而有效降低化疗药物的外排效应[39] [40]。体外实验数据表明,DHA 与顺铂、达沙替尼及长春新碱等抗肿瘤药物联用时表现出显著的协同效应,同时该物质能够促进耐药肿瘤细胞的程序性死亡,进而有效克服肿瘤细胞对上述药物的耐药性问题[41]。多项临床研究数据表明,p53 基因的表达状态与多种恶性肿瘤的疾病转归存在显著相关性。研究表明,肿瘤细胞对顺铂、烷化剂、抗代谢药物、雌激素拮抗剂以及表皮生长因子受体抑制剂产生耐药性的机制,往往与突变型 p53 蛋白的异常高表

达及其功能缺陷密切相关。值得注意的是, DHA 在 p53 缺失的 H1299 肺腺癌细胞系中展现出明显的肿瘤抑制效应[22] [42]。根据陈卫强研究团队的研究成果, Bcl-2/Bax 蛋白表达比值的升高与肺癌细胞凋亡抵抗性的增强存在显著相关性。DHA 能够通过上调促凋亡蛋白 Bax 的表达水平, 同时下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 从而有效诱导耐药性肺癌细胞发生程序性死亡, 逆转肿瘤细胞对顺铂的耐药性[43]。

3.5. 双氢青蒿素针对肺腺癌的联合治疗

在当前肺癌治疗中, 化疗作为主要治疗手段, 普遍采用以铂类药物为基础的联合治疗方案, 其中顺铂和卡铂、源于植物的抗肿瘤药物、紫杉类药物、抗代谢类药物、拓扑异构酶 I 抑制剂以及烷化剂等是常用的化疗药物。然而, 这些方案的抗肿瘤疗效相对有限, 且在使用过程中容易出现耐药性问题。近期研究显示, 将 DHA 与顺铂联合使用或按照特定顺序依次应用, 能够显著提升对肺癌细胞增殖的抑制作用, 并促进细胞凋亡率的增加[44], 在 Lewis 小鼠肺癌模型和人体非小细胞肺癌异种移植模型中, 双氢青蒿素与环磷酰胺、顺铂实施合用治疗。实验数据表明, 相较于单一药物治疗方案, 高浓度双氢青蒿素与上述两种化疗药物联用均能显著抑制肿瘤组织的生长[45]。研究数据表明, DHA 与顺铂联合或序贯使用时, 能够显著抑制血管生成并逆转肺癌细胞的耐药性。实验结果显示, DHA 通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 可有效增强 Lewis 肺癌细胞对卡铂治疗的敏感性[46]。DHA 能够显著增强放射治疗的敏感性, 当与放射治疗联合应用时, 两者在促进活性氧(ROS)生成方面表现出协同效应, 同时能够增强对肺癌细胞的毒性作用, 并通过激活外源性凋亡通路诱导肿瘤细胞发生程序性死亡[47]。尽管当前针对 ARTs 抗肿瘤作用的体外已广泛开展并取得了一定的成果, 但真正完成并公开肿瘤临床试验结果的项目却寥寥无几。多数 ARTs 的临床试验仍停留在 I 期或 II 期阶段。不过值得注意的是, 相关临床试验项目数量正持续增长, 并展现出积极的发展态势。

4. 总结与展望

作为传统抗疟疾药物, 双氢青蒿素(DHA)因其多靶点药理特性日益受到学界关注, 其在非小细胞肺癌治疗中的分子机制研究已取得显著进展。研究表明, DHA 无论是单药使用还是联合用药, 均能通过抑制肿瘤血管生成、阻断细胞周期进程、促进活性氧积累、诱导细胞凋亡及自噬性死亡、触发铁死亡等多重途径发挥协同抗肿瘤效应。然而, 目前针对 DHA 治疗肺腺癌的临床研究数据仍显不足, 亟需开展更多随机对照试验以评估其单药或联合方案在肝细胞癌治疗中的疗效与安全性。该药物具有治疗窗宽、不良反应轻微、经济性佳等显著优势。随着对其抗肿瘤分子机制的深入探索及新型递药系统的开发, DHA 在肺癌综合治疗领域展现出广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 陈海瑞, 李文才, 陈天东, 等. 原发性肺腺癌组织亚型及预后[J]. 河南医学研究, 2017, 26(18): 3271-3273.
- [2] Shinagare, A.B., Okajima, Y., Oxnard, G.R., DiPiro, P.J., Johnson, B.E., Hatabu, H., *et al.* (2012) Unsuspected Pulmonary Embolism in Lung Cancer Patients: Comparison of Clinical Characteristics and Outcome with Suspected Pulmonary Embolism. *Lung Cancer*, **78**, 161-166. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.08.007>
- [3] An, J., Minie, M., Sasaki, T., Woodward, J.J. and Elkon, K.B. (2017) Antimalarial Drugs as Immune Modulators: New Mechanisms for Old Drugs. *Annual Review of Medicine*, **68**, 317-330. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043015-123453>
- [4] Ho, W.E., Peh, H.Y., Chan, T.K. and Wong, W.S.F. (2014) Artemisinins: Pharmacological Actions Beyond Anti-malarial. *Pharmacology & Therapeutics*, **142**, 126-139. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.12.001>
- [5] Kong, L.Y. and Tan, R.X. (2015) Artemisinin, a Miracle of Traditional Chinese Medicine. *Natural Product Reports*, **32**, 1617-1621. <https://doi.org/10.1039/c5np00133a>
- [6] 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>
- [7] Wong, Y.K., Xu, C., Kalesh, K.A., He, Y., Lin, Q., Wong, W.S.F., *et al.* (2017) Artemisinin as an Anticancer Drug: Recent Advances in Target Profiling and Mechanisms of Action. *Medicinal Research Reviews*, **37**, 1492-1517. <https://doi.org/10.1002/med.21446>
 - [8] Samson, K. (2017) Stage III NSCLC Survival Rate Doubles with Standard Radiation Therapy. *Oncology Times*, **39**, 58-58. <https://doi.org/10.1097/01.cot.0000527185.03150.fc>
 - [9] Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., Okamoto, I., Tsurutani, J., *et al.* (2010) Gefitinib versus Cisplatin Plus Docetaxel in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor (WJTOG3405): An Open Label, Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **11**, 121-128. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70364-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70364-x)
 - [10] Marsoni, M.C.G.A. (2013) Erlotinib versus Docetaxel as Second-Line Treatment of Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Wild-Type EGFR Tumours (TAILOR): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **14**, 981-988.
 - [11] Liao, R.G., Watanabe, H., Meyerson, M. and Hammerman, P.S. (2012) Targeted Therapy for Squamous Cell Lung Cancer. *Lung Cancer Management*, **1**, 293-300. <https://doi.org/10.2217/lmt.12.40>
 - [12] Lilenbaum, R., Samuels, M., Wang, X., Kong, F.M., Jänne, P.A., Masters, G., *et al.* (2015) A Phase II Study of Induction Chemotherapy Followed by Thoracic Radiotherapy and Erlotinib in Poor-Risk Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG). *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 143-147. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000347>
 - [13] Okamoto, I., Takahashi, T., Okamoto, H., Nakagawa, K., Watanabe, K., Nakamatsu, K., *et al.* (2011) Single-Agent Gefitinib with Concurrent Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor. *Lung Cancer*, **72**, 199-204. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.08.016>
 - [14] Hess, L.M., Kern, D.M., Carter, G.C., Winfree, K., Wang, L., Sontag, A., *et al.* (2017) Real-World Treatment Sequences and Outcomes among Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (RESOUNDS) in the United States: Study Protocol. *JMIR Research Protocols*, **6**, e195. <https://doi.org/10.2196/resprot.7750>
 - [15] Ohaegbulam, K.C., Assal, A., Lazar-Molnar, E., Yao, Y. and Zang, X. (2015) Human Cancer Immunotherapy with Antibodies to the PD-1 and PD-L1 Pathway. *Trends in Molecular Medicine*, **21**, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.009>
 - [16] Brahmer, J.R. (2013) Harnessing the Immune System for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 1021-1028. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.8703>
 - [17] Sgambato, A., Casaluze, F., C. Sacco, P., Palazzolo, G., Maione, P., Rossi, A., *et al.* (2016) Anti PD-1 and PDL-1 Immunotherapy in the Treatment of Advanced Non- Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Review on Toxicity Profile and Its Management. *Current Drug Safety*, **11**, 62-68. <https://doi.org/10.2174/1574886311207040289>
 - [18] Kazandjian, D., Suzman, D.L., Blumenthal, G., Mushti, S., He, K., Libeg, M., *et al.* (2016) FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Progression on or after Platinum-Based Chemotherapy. *The Oncologist*, **21**, 634-642. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0507>
 - [19] 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>
 - [20] Guan, X. and Guan, Y. (2020) 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 BUON*, **25**, 1330-1336.
 - [21] Sangiovanni, E., *et al.* (2014) Inhibition of Metalloproteinase-9 Secretion and Gene Expression by Artemisinin Derivatives. *Acta Tropica: Journal of Biomedical Sciences*, **140**, 77-83.
 - [22] Tong, Y., Liu, Y., Zheng, H., Zheng, L., Liu, W., Wu, J., *et al.* (2016) Artemisinin and Its Derivatives Can Significantly Inhibit Lung Tumorigenesis and Tumor Metastasis through Wnt/ β -Catenin Signaling. *Oncotarget*, **7**, 31413-31428. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8920>
 - [23] Mi, Y., Geng, G., Zou, Z., Gao, J., Luo, X., Liu, Y., *et al.* (2015) Dihydroartemisinin Inhibits Glucose Uptake and Cooperates with Glycolysis Inhibitor to Induce Apoptosis in Non-Small Cell Lung Carcinoma Cells. *PLOS ONE*, **10**, e0120426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120426>
 - [24] Xu, X., Lai, Y. and Hua, Z. (2019) Apoptosis and Apoptotic Body: Disease Message and Therapeutic Target Potentials. *Bioscience Reports*, **39**, BSR20180992. <https://doi.org/10.1042/bsr20180992>
 - [25] Lemke, D., Pledl, H., Zorn, M., Jugold, M., Green, E., Blaes, J., *et al.* (2016) Slowing down Glioblastoma Progression in Mice by Running or the Anti-Malarial Drug Dihydroartemisinin? Induction of Oxidative Stress in Murine Glioblastoma Therapy. *Oncotarget*, **7**, 56713-56725. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10723>

- [26] Lu, Y., Chen, T., Qu, J., Pan, W., Sun, L. and Wei, X. (2009) Dihydroartemisinin (DHA) Induces Caspase-3-Dependent Apoptosis in Human Lung Adenocarcinoma ASTC-a-1 Cells. *Journal of Biomedical Science*, **16**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-16-16>
- [27] Sarmiento-Salinas, F.L., Delgado-Magallón, A., Montes-Alvarado, J.B., Ramírez-Ramírez, D., Flores-Alonso, J.C., Cortés-Hernández, P., *et al.* (2019) Breast Cancer Subtypes Present a Differential Production of Reactive Oxygen Species (ROS) and Susceptibility to Antioxidant Treatment. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 480. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00480>
- [28] Weidle, U.H., Birzele, F., Kollmorgen, G. and Rüger, R. (2017) The Multiple Roles of Exosomes in Metastasis. *Cancer Genomics & Proteomics*, **14**, 1-16. <https://doi.org/10.21873/cgp.20015>
- [29] Tang, T., Xia, Q. and Xi, M. (2021) Dihydroartemisinin and Its Anticancer Activity against Endometrial Carcinoma and Cervical Cancer: Involvement of Apoptosis, Autophagy and Transferrin Receptor. *Singapore Medical Journal*, **62**, 96-103. <https://doi.org/10.11622/smedj.2019138>
- [30] Thongchot, S., *et al.* (2018) Dihydroartemisinin Induces Apoptosis and Autophagy-Dependent Cell Death in Cholangiocarcinoma through a DAPK1-BECLIN1 Pathway. *Molecular Carcinogenesis*, **57**, 1735-1750.
- [31] Luo, Q., Zhang, S., Zhang, D., Feng, R., Li, N., Chen, W., *et al.* (2021) Effects and Mechanisms of Anlotinib and Dihydroartemisinin Combination Therapy in Ameliorating Malignant Biological Behavior of Gastric Cancer Cells. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **22**, 523-533. <https://doi.org/10.2174/1389201021666200623132803>
- [32] Wattanakul, T., Baker, M., Mohrle, J., McWhinney, B., Hoglund, R.M., McCarthy, J.S., *et al.* (2021) Semimechanistic Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of Piperazine in a Volunteer Infection Study with *Plasmodium falciparum* Blood-Stage Malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **65**, e01583-20. <https://doi.org/10.1128/aac.01583-20>
- [33] Varmazyad, M., Modi, M.M., Kalen, A.L., Sarsour, E.H., Wagner, B., Du, J., *et al.* (2021) N-Alkyl Triphenylvinylpyridinium Conjugated Dihydroartemisinin Perturbs Mitochondrial Functions Resulting in Enhanced Cancer versus Normal Cell Toxicity. *Free Radical Biology and Medicine*, **165**, 421-434. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.050>
- [34] Guo, S., Yao, X., Jiang, Q., Wang, K., Zhang, Y., Peng, H., *et al.* (2020) Dihydroartemisinin-Loaded Magnetic Nanoparticles for Enhanced Chemodynamic Therapy. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 226. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00226>
- [35] Liu, Y., Tian, Y., Cai, W., Guo, Y., Xue, C. and Wang, J. (2021) DHA/EPA-Enriched Phosphatidylcholine Suppresses Tumor Growth and Metastasis via Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in Lewis Lung Cancer Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **69**, 676-685. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c06890>
- [36] Shen, Y., *et al.* (2018) Transferrin Receptor 1 in Cancer: A New Sight for Cancer Therapy. *American Journal of Cancer Research*, **8**, 916-931.
- [37] Shen, Y., Zhang, B., Su, Y., Badshah, S.A., Wang, X., Li, X., *et al.* (2020) Iron Promotes Dihydroartemisinin Cytotoxicity via ROS Production and Blockade of Autophagic Flux via Lysosomal Damage in Osteosarcoma. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 444. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00444>
- [38] Liu, X., Lu, J., Liao, Y., Liu, S., Chen, Y., He, R., *et al.* (2019) Dihydroartemisinin Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **117**, Article ID: 109070. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109070>
- [39] Wang, L., Liu, L., Chen, Y., Du, Y., Wang, J. and Liu, J. (2018) Correlation between Adenosine Triphosphate (ATP)-Binding Cassette Transporter G2 (ABCG2) and Drug Resistance of Esophageal Cancer and Reversal of Drug Resistance by Artesunate. *Pathology—Research and Practice*, **214**, 1467-1473. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.08.001>
- [40] Gruber, L., Abdelfatah, S., Fröhlich, T., Reiter, C., Klein, V., Tsogoeva, S., *et al.* (2018) Treatment of Multidrug-Resistant Leukemia Cells by Novel Artemisinin-, Egonol-, and Thymoquinone-Derived Hybrid Compounds. *Molecules*, **23**, Article 841. <https://doi.org/10.3390/molecules23040841>
- [41] Li, Y., Shi, N., Zhang, W., Zhang, H., Song, Y., Zhu, W., *et al.* (2020) Supramolecular Hybrids of Carbon Dots and Dihydroartemisinin for Enhanced Anticancer Activity and Mechanism Analysis. *Journal of Materials Chemistry B*, **8**, 9777-9784. <https://doi.org/10.1039/d0tb01826k>
- [42] Hientz, K., Mohr, A., Bhakta-Guha, D. and Efferth, T. (2016) The Role of P53 in Cancer Drug Resistance and Targeted Chemotherapy. *Oncotarget*, **8**, 8921-8946. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13475>
- [43] 陈卫强, 戚好文, 吴昌归, 等. 双氢青蒿素和顺铂诱导人肺腺癌 A549/CDDP 细胞凋亡[J]. 现代肿瘤医学, 2007(5): 616-619.
- [44] Zhang, J., Wang, Z., Hu, W., Chen, S., Lou, X. and Zhou, H. (2013) DHA Regulates Angiogenesis and Improves the Efficiency of CDDP for the Treatment of Lung Carcinoma. *Microvascular Research*, **87**, 14-24. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2013.02.006>
- [45] Zhou, H., Zhang, J., Li, A., Wang, Z. and Lou, X. (2009) Dihydroartemisinin Improves the Efficiency of Chemotherapeutics

- in Lung Carcinomas *in Vivo* and Inhibits Murine Lewis Lung Carcinoma Cell Line Growth *in Vitro*. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **66**, 21-29. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1129-z>
- [46] Bicheng, Z., *et al.* (2018) Dihydroartemisinin Sensitizes Lewis Lung Carcinoma Cells to Carboplatin Therapy via p38 Mito-Gen-Activated Protein Kinase Activation. *Oncology Letters*, **15**, 7531-7536.
- [47] 左占杰, 王松涛, 江莉祥, 等. 二氢青蒿素联合放疗对肺癌 GLC-82 细胞凋亡的影响及机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(10): 1220-1224.