

青蒿素及其衍生物在女性生殖系统恶性肿瘤中的研究进展

王 晓^{1,2}, 李艺博¹, 周 楠^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²邢台市人民医院妇科, 河北 邢台

收稿日期: 2026年7月18日; 录用日期: 2026年8月12日; 发布日期: 2026年8月19日

摘 要

青蒿素及其衍生物(Artemisinin and its derivatives, ARTs)目前主要应用于疟疾治疗。近年来, 其抗肿瘤活性受到了广泛关注。多项研究已经证实ARTs能够通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期以及调节肿瘤微环境等多种途径, 对乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌等女性生殖系统恶性肿瘤发挥抗肿瘤作用。并且ARTs能够逆转化疗耐药, 与常规抗癌药物产生协同效应, 这为临床耐药患者的治疗提供了新的思路。本文主要对青蒿素及其衍生物在女性生殖系统恶性肿瘤治疗中的研究进展进行综述, 以期对女性生殖系统恶性肿瘤的治疗提供新思路。

关键词

青蒿素及其衍生物, 女性生殖系统恶性肿瘤, 乳腺癌

Research Progress of Artemisinin and Its Derivatives in Female Reproductive System Malignancies

Xiao Wang^{1,2}, Yibo Li¹, Nan Zhou^{2*}

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Gynecology, Xingtai People's Hospital, Xingtai Hebei

Received: July 18, 2026; accepted: August 12, 2026; published: August 19, 2026

Abstract

Artemisinin and its derivatives (ARTs) are currently primarily used in the treatment of malaria. In

*通讯作者。

文章引用: 王晓, 李艺博, 周楠. 青蒿素及其衍生物在女性生殖系统恶性肿瘤中的研究进展[J]. 医学诊断, 2026, 16(4): 436-448. DOI: 10.12677/md.2026.164058

recent years, their antitumor activity has received widespread attention. Numerous studies have confirmed that ARTs can exert antitumor effects against female reproductive system malignancies, including breast cancer, ovarian cancer, cervical cancer, and endometrial cancer, through multiple mechanisms such as inhibiting tumor cell proliferation, inducing apoptosis, arresting the cell cycle, and regulating the tumor microenvironment. Moreover, ARTs can reverse chemotherapy resistance and produce synergistic effects with conventional anticancer drugs, providing new ideas for the treatment of clinically drug-resistant patients. This review summarizes the research progress of artemisinin and its derivatives in the treatment of female reproductive system malignancies, aiming to provide new insights for the treatment of these cancers.

Keywords

Artemisinin and Its Derivatives, Female Reproductive System Malignancies, Breast Cancer

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

乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌及子宫内膜癌是女性生殖系统恶性肿瘤中最常见的肿瘤，其中乳腺癌是发病率最高的恶性肿瘤，卵巢癌是导致女性死亡的最主要原因。2022 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的世界癌症报告统计显示：乳腺癌新发 230.0 万例，死亡 66.6 万例；宫颈癌新发 66.1 万例，死亡 34.8 万例；卵巢癌新发 32.4 万例，死亡 20.7 万例；子宫内膜癌新发 42.0 万例，死亡 9.8 万例 [1]，严重威胁着女性健康。目前的治疗手段依旧是以手术、化疗、靶向及免疫治疗为主，部分早期的患者得到治愈，但后续仍面临着复发、耐药及转移的风险。因此，寻找一种新型、安全、有效的治疗药物是目前临床医生关注的焦点。

近年来的研究表明，中医药在防治肿瘤方面具有独特的优势[2]。屠呦呦等科学家在 1971 年从菊科植物青蒿 *Artemisia annua* L. 身上提取出了青蒿素(Artemisinin, ARS)，这在疟疾治疗史上是里程碑式的发现，成为了抗疟疾的一线药物[3]。随着对其研究的深入，ARS 溶解度低、生物利用度差以及半衰期短等缺点暴露在大眾面前。为了填补这些缺点，并且能够更好地提高疗效，青蒿素衍生物诞生了，包括双氢青蒿素(Dihydroartemisinin, DHA)、青蒿琥酯(Artesunate, ART)、蒿甲醚(Artemether, ARM)及青蒿素二聚体(artemisinin dimers)等，它们的药代动力学都得到了极大的改善。ARTs 除了能够发挥抗疟疾的作用外，在治疗肿瘤、炎症、病毒感染及寄生虫病方面展现出显著的应用潜力。近年来，青蒿素及其衍生物的抗肿瘤作用成为了研究的热点。早在 2003 年，美国国家癌症研究所就证实了青蒿素类化合物对包括白血病、非小细胞肺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌和乳腺癌在内的 55 株肿瘤细胞株都有一定的抑制作用[4]。

本文主要对青蒿素及其衍生物在女性生殖系统恶性肿瘤治疗中的研究进展进行综述，以期为女性生殖系统恶性肿瘤的治疗提供新思路。

2. 青蒿素及其代表性衍生物的化学特性

青蒿素是一种无色结晶状的倍半萜内酯类化合物，其生物活性主要与其所含有的过氧桥(O-O)结构有关，在抗疟和抗癌治疗中发挥着重要作用[5]。基于这种特性，通过与硼氢化钠发生氢化反应将青蒿素的内酯环修饰为羟基得到了第一代青蒿素衍生物——双氢青蒿素(Dihydroartemisinin, DHA)。与青蒿素相比，

DHA 的水溶性更好, 毒性更小, 抗疟活性是青蒿素的十倍以上, 使用双氢青蒿素治疗后的疾病复发率低至 1.95% [6]。但 DHA 的水溶性仍不理想, 且含有不稳定的半缩醛结构, 稳定性不如青蒿素。为了解决水溶性和结构稳定性的问题, 屠呦呦和她的团队继续进一步的研究开发。青蒿琥酯(Artesunate, ART)是在双氢青蒿素的基础上与丁二酸酐在碱性条件下酯化制得的。正是过氧桥与琥珀酸酯基团组成的结构增强了青蒿琥酯的水溶性, 使其呈弱酸性, 易透过生物膜。因此, 青蒿琥酯可以口服、静脉注射、肌肉注射或者直肠给药, 提高了药效, 临床应用更加灵活[7]。将双氢青蒿素的 C-10 羧基的氢原子取代为羟基, 就得到了青蒿素的醚类衍生物, 最具有代表性的就是蒿甲醚(Artemether, ARM)。青蒿素醚类衍生物的脂溶性较好, 但水溶性差, 生物利用度低, 直接注射容易引起刺激, 需要通过氨基蝶呤修饰的靶向纳米脂质体等剂型来改善代谢和生物利用度。根据药物代谢研究结果, 我们发现青蒿琥酯、蒿甲醚在体内作用过程中最终会代谢生成双氢青蒿素来发挥作用。因此, 这些药物的发挥药理作用的主要活性物质为双氢青蒿素[8]。

除了以上提到的单体衍生物之外, 青蒿素的衍生物还包括青蒿素的二聚体和三聚体。青蒿素二聚体是通过连接子(烷基、醚键、酯基、碳酸胺等)将两个青蒿素单体直接连接, 与青蒿素单体相比, 二聚体具有药理活性强、不良反应小、理化性质好的特点。已经有研究证明了二聚体的抗癌活性优于青蒿素和双氢青蒿素, 而且其抗癌活性与连接子是息息相关的[9]。

3. 乳腺癌

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤, 其发病率居女性恶性肿瘤之首[1]。根据分子分型, 乳腺癌可分为激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体 2 (HER2)阳性及三阴性乳腺癌(TNBC)等亚型, 其中三阴性乳腺癌因缺乏有效靶向治疗手段, 预后最差。目前临床治疗以手术、化疗、放疗、内分泌治疗及靶向治疗为主, 但耐药、复发及转移仍是制约患者长期生存的主要瓶颈。因此, 开发新型、安全、有效的抗乳腺癌药物具有重要的临床意义。近年来, 青蒿素及其衍生物(ARTs)在乳腺癌治疗中展现出多维度的抗肿瘤潜力, 相关研究已从单纯的细胞毒作用拓展至信号通路调控、免疫微环境重塑、铁死亡诱导及纳米靶向递送等多个层面。

3.1. 青蒿素与乳腺癌

在青蒿素与乳腺癌的相关研究中, 已有多项研究表明青蒿素能够有效抑制乳腺癌的增殖及侵袭能力, 并诱导细胞凋亡。余等[10]使用青蒿素作用于乳腺癌 MT40 细胞, 结果显示青蒿素抑制乳腺癌细胞增殖, 明显提高了细胞的凋亡率, 将细胞周期阻滞在 G0/G1 期, 并且具有延长乳腺癌 MT40 细胞倍增时间的后遗效应。其机制可能是青蒿素抑制了转铁蛋白受体 CD71 的表达, 减少了 Fe^{2+} 的摄取, 达到抑制 DNA 合成及细胞增殖的目的。冯等[11]将小鼠乳腺癌 4T1 细胞与小鼠正常乳腺上皮细胞 HC11 进行培养, 加入不同浓度的青蒿素, 结果提示青蒿素不仅呈剂量依赖性抑制乳腺癌细胞增殖, 还可靶向阻断 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)与 CD155 结合调控细胞转移及凋亡。青蒿素可浓度依赖性抑制 MCF-7 细胞增殖, 并通过上调 miR-483-5p 表达激活线粒体损伤途径, 影响线粒体与细胞质中 Cyto-C、AIF 蛋白分布, 调控 Cl-Caspase-3、Bcl-2、Bax 等凋亡相关蛋白表达, 最终诱导 MCF-7 细胞凋亡[12]。

在肿瘤微环境调控方面, 青蒿素可通过下调肿瘤和脾脏中免疫抑制细胞 MDSCs 和 Tregs 的比例, 上调肿瘤组织中 T-bet、IFN- γ 、TNF- α 的表达, 降低 TGF- β 表达, 从而增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫并重塑肿瘤微环境[13]。针对乳腺癌骨转移这一常见的并发症(可引发溶骨性病变、骨痛及病理性骨折等), 有研究表明青蒿素可通过下调 NF- κ B p65 活化来抑制破骨细胞形成与骨吸收, 同时抑制 MDA-MB-231 乳腺

癌细胞增殖、迁移、侵袭及集落形成,实现乳腺癌细胞和破骨细胞双重靶向,有效抑制乳腺癌引起的骨溶解[14]。

然而,青蒿素的高脂溶性导致体内靶向性差,难以在肿瘤部位达到有效治疗浓度,大剂量给药时易对正常细胞产生毒性,限制了其临床转化。为解决这一问题,Subramanian Natesan 等[15]通过离子凝胶法成功制备了负载青蒿素的壳聚糖磁性纳米颗粒(Artemisinin-loaded Chitosan Magnetic Nanoparticles, ACMN),明显抑制了乳腺癌 MCF-7 细胞活性,且对正常淋巴细胞无明显 DNA 损伤,体内小鼠实验还证实了 ACMN 可高效靶向聚集于肿瘤组织。Zhili Zhuo 等[16]通过生物信息学分析加体外实验,首次证实青蒿素可逆转 ER 阳性乳腺癌的他莫昔芬(TAM)耐药性,将青蒿素与他莫昔芬联合处理他莫昔芬耐药细胞 LCC9,可显著降低细胞活力、抑制迁移,并通过调控耐药相关基因的表达发挥作用,为 ER 阳性乳腺癌耐药治疗提供新策略。

3.2. 双氢青蒿素与乳腺癌

DHA 在乳腺癌治疗中展现出多维度抗肿瘤潜力。在增殖和迁移方面,DHA 可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路,呈现出浓度和时间依赖性抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡,低浓度会使细胞周期阻滞于 G0/G1 期,而高浓度阻滞于 G2/M 期,同时显著降低细胞迁移率[17],抑制 PI3K/AKT 信号通路也可以下调 VEGF、MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达来抑制乳腺癌细胞血管生成。DHA 还能通过下调 TGF- β 1/Smad 信号通路来抑制其下游 CIZ1、Snail 的表达来逆转 TGF- β 1 诱导的高转移表型乳腺癌,即抑制其增殖与转移,与 TGF- β 1 抑制剂 SD-208 联合抗肿瘤效果佳,但存在肝毒性[18]。而且 Yuyuan Yao 等通过体内和体外试验发现青蒿素衍生物中只有 DHA 和 ART 可以通过抑制 TGF- β 信号通路灭活乳腺癌相关成纤维细胞(CAFs),减少乳腺癌 AT1 细胞增殖、侵袭和迁移,并且抑制转移[19]。凋亡相关方面,Yaqiong Li 等[20]将 DHA 加入乳腺癌 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞,实验证明了其呈时间和剂量相关性抑制增殖,促进 AIM2、proCaspase-3、Caspase-3、DFNA5-FL、DFNA5-N、IL-1 β 、IL-18 和 HMGB1 等凋亡相关蛋白的表达,当敲低 AIM2 时会降低细胞凋亡。DHA 与阿霉素(DOX)联用能够显著诱导三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡,核心机制可能为通过负向调控 STAT3/HIF-1 α 通路,下调 p-STAT3、HIF-1 α 、survivin 及 PCNA 蛋白表达,上调 cleaved PARP 蛋白水平及 Bax/Bcl-2 比值[21]。除凋亡外,DHA 还可以通过激活 AIM2/Caspase-3/DFNA5 信号通路诱导乳腺癌细胞焦亡,发挥抗肿瘤作用[20]。在免疫调控机制上,DHA 可激活 IRE1/TRAF2/IKK 通路促进 FoxO3a 泛素化降解,抑制 PD-L1 转录,从而增强 T 细胞杀伤活性[22]。乳腺癌单药化疗易耐药。针对曲妥珠单抗(T-DM1)耐药的 HER2 阳性乳腺癌细胞,联用 DHA 能够降低 TCTP 磷酸化水平来诱导有丝分裂异常,增强 T-DM1 的微管毒性,同时促进 ROS 生成、抑制 AKT 磷酸化,达到持续抑瘤无复发的效果[23]。DHA 抗癌机制还与铁死亡相关。Xinyu Zhou 等[24]证实了 DHA-Transferrin 加合物会在转铁蛋白受体介导的内吞作用下进入肿瘤细胞,生成 ROS,下调 GPX4 表达诱导乳腺癌细胞铁死亡。

3.3. 青蒿琥酯与乳腺癌

青蒿琥酯在乳腺癌治疗中同样展现出多维度抗肿瘤活性,通过调控多条信号通路、诱导特异性细胞死亡及优化递送系统等发挥作用。青蒿琥酯可下调 NF- κ B 和 AKT 信号通路,抑制良性乳腺增生大鼠的上皮细胞增殖,为乳腺癌癌前病变干预提供基础;还能通过特定 lncRNA 轴调控乳腺癌细胞的恶性进展,抑制细胞侵袭和转移,其抗肿瘤效应依赖 Ephrin 配体及受体介导的信号通路,明确了细胞特异性作用靶点。体外实验证实,青蒿琥酯显著抑制 MCF-7、MDA-MB-231、4T1 等乳腺癌细胞增殖,诱导细胞凋亡,且对紫杉醇耐药的 MCF-7/ADR 细胞具强效毒性,可通过抑制溶酶体功能逆转耐药[25]。青蒿琥酯可诱导

乳腺癌细胞发生铁死亡,含硒修饰的青蒿琥酯衍生物 2c 通过抑制 GPX4 蛋白表达、升高活性氧和脂质过氧化水平,触发 MCF-7 细胞铁死亡[26]。此外,青蒿琥酯可通过铁催化生成碳中心自由基,引发 ROS 积累,下调 cyclin D1 蛋白表达,诱导 G1 期细胞周期阻滞,通过氧化应激介导细胞毒性。青蒿琥酯可调控肿瘤微环境与免疫应答,其纳米平台能靶向癌症相关成纤维细胞中的丝氨酸-MAPK 轴,逆转三阴性乳腺癌的光热治疗抗性[27];间充质上皮转化(MET)和 AXL 抑制剂 TP-0903 可增强三阴性乳腺癌细胞对青蒿琥酯的敏感性,为联合治疗提供策略[28]。

3.4. 蒿甲醚与乳腺癌

2015 年我国就已经报道了 ARM 呈剂量依赖性抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖,促进凋亡并使细胞周期阻滞在 G2/M 期,显著上调 Caspase-3 及 Caspase-8 的活化水平[29]。蒿甲醚具有抗肿瘤和免疫调节双重特性,Vida Farsam 等研究者通过筛选出最佳剂量 10 mg/kg/day 给予 BALB/c 小鼠乳腺癌模型,结果显示小鼠脾脏中 CD4⁺/CD25⁺/Fox25⁺调节性 T 细胞比例显著减少,上调 IL-4 和 IFN- γ 分泌,抑制肿瘤的生长,起到了直接杀瘤和免疫调节的双重作用[30]。ARM 脂溶性好,但也是水溶性不好,生物利用度低。Asiye Akbarian 等通过去溶剂法制成了 ARM 负载人血清白蛋白纳米(HSA)颗粒,并进行了叶酸修饰,使得水溶度提升了 50 倍,直接靶向乳腺癌 MDA-MB-231 (FR α 高表达)诱导凋亡,生物安全性高[31]。也有报道通过薄膜水合法制备了负载 ARM 的纳米脂质体,具有生物相容性,能高效递送药物,且它对乳腺癌 4T1 细胞的 IC₅₀ 值为 20 μ g/mL 显著低于游离 ARM (500 μ g/mL),低浓度即可抑制肿瘤细胞增殖,体内实验也证明了其显著缩小了肿瘤体积,降低肿瘤血管生成[32]。

3.5. 青蒿素二聚体与乳腺癌

青蒿素二聚体相比于其他衍生物来说,抗癌活性更强,但在女性生殖系统恶性肿瘤中的相关报道较少,主要集中在乳腺癌。青蒿素二聚体的活性是显著高于单体的,Yongmei Gong 等[33]合成了青蒿素单体-转铁蛋白偶联物(ART-Tf)和青蒿素二聚体-转铁蛋白偶联物(dimer-Tf),形成稳定聚合物,增强水溶性,两者通过结合转铁蛋白受体进行靶向递送,选择性高效抑制乳腺癌 MCF7 和 BT474 细胞生长,并且进一步验证了 dimer-Tf 的活性更强。同时可以下调 survivin、c-MYC、cyclin D1、 β -catenin、HER2,为 HER2 阳性乳腺癌治疗提供了高效靶向药物选择。青蒿素二聚体也是疏水难溶,而 ADP209 含吡啶甲基哌嗪结构,具有 pH 依赖性水溶性,通过薄膜水合法制备了 pH 响应型青蒿素二聚体脂质纳米颗粒,在酸性环境中可促进溶解,体外实验证明了其抑癌活性提高了 3 倍,体内实验则是发现其抑制三阴性乳腺癌肿瘤生长效果显著优于紫杉醇,实现高效靶向递送[34]。Amanda L. Kalen 等[35]合成了新型青蒿素 C-16 碳二聚体 AG-1 通过铁催化生成碳中心自由基,引发 ROS 累积,下调 cyclin D1 蛋白表达,诱导乳腺癌细胞周期阻滞在 G1 期,体外实验再次证明了二聚体对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞具有显著毒性优于 ARS 单体(AG-1 的 IC₅₀ = 123 μ M,ARS 的 IC₅₀ = 290 μ M),但对正常成纤维细胞无毒性,为乳腺癌治疗提供了高效低毒的新型药物。最新研究以 β -构型为核心制成了 ARS 单体、二聚体、三聚体,体外试验结果显示三聚体 6a 活性最强,核心原因主要可能与其含有的过氧化物桥数量多,可同时与多个靶点结合,通过诱导凋亡和铁死亡双机制协同抗癌[36]。

4. 卵巢癌

卵巢癌是病死率最高的妇科恶性肿瘤。由于早期症状隐匿,约 70% 的患者确诊时已为晚期,常伴有广泛的腹腔种植转移和恶性腹水。目前的标准治疗方案为肿瘤细胞减灭术联合铂类 + 紫杉醇化疗,尽管初始缓解率较高,但约 70% 的晚期患者最终仍会复发并产生化疗耐药,5 年生存率长期徘徊在 40%~50%

[1]。因此,寻找新型、有效的抗卵巢癌药物具有迫切的临床需求。近年来,青蒿素及其衍生物在卵巢癌治疗中引起了广泛关注,相关研究已覆盖增殖抑制、凋亡诱导、自噬调控、铁死亡触发、免疫调节及耐药逆转等多个维度。

4.1. 青蒿素与卵巢癌

关于青蒿素与卵巢癌的相关研究较少,但目前也有实验已经证明了青蒿素能够剂量依赖性逆转上皮-间质转化(EMT),从而抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖和迁移能力,同时上调 E-钙粘蛋白表达、下调波形蛋白表达[37]。青蒿素与美法仑形成的共轭物能通过诱导 S 期细胞周期阻滞、激活线粒体凋亡通路、抑制细胞迁移及逆转 EMT 对 A2780 和 OVCAR3 卵巢癌细胞发挥强效细胞毒性,并且对正常卵巢细胞毒性小,抗癌效果、溶解度及生物利用度均优于亲本药物二氢青蒿素(DHA)和美法仑[38]。

4.2. 双氢青蒿素与卵巢癌

近年来,关于 DHA 和卵巢癌的研究报道日益增多,主要聚焦于增殖抑制、细胞周期调控、自噬诱导、铁死亡触发及化疗增敏等方面。在增殖抑制方面。已知 Notch1、PDGFR α 高表达会促进卵巢癌的发生发展,DHA 能够抑制 Notch1 信号通路阻断卵巢癌 SKOV3 细胞增殖[39],也可以增强 PDGFR α 与泛素连接酶的亲和力使其泛素化裂解,灭活 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 通路抑制癌细胞增殖[40]。茅菲等进行体外细胞试验证实了 DHA 通过下调 PTEN-Akt 信号通路,抑制 OVCAR3 细胞增殖并促进其凋亡,并且抗癌活性优于顺铂[41]。Yanmei Liu 等通过体外实验发现不同卵巢癌细胞株对 DHA 的敏感性不同,卵巢癌细胞 SKOV3-IP 和 HO8910-PM 敏感性最高,20 μ M 的 DHA 即可抑制约 50%增殖,机制可能与下调 Hh 通路的关键分子 Ptch1、Smo、Gli1 的表达相关[42]。40、80、160 μ mol/L 的 DHA 可以通过上调含 Kazal 基序的逆转诱导富含半胱氨酸蛋白(Reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs, RECK)的表达,呈浓度和时间依赖性抑制 A2780、SKOV3 细胞活力,而敲低 RECK 会显著逆转 DHA 的调控作用,证实其是 DHA 抗卵巢癌的关键介导分子[43]。DHA 也能够通过诱导卵巢癌细胞铁死亡来发挥抗癌作用。有研究证实了 DHA 能够抑制 SLC7A11/GPX4 信号通路,阻止抗氧化,提高细胞内 ROS 与铁水平,诱导卵巢癌 SKOV3 细胞发生铁死亡[44]。将 DHA 与化疗药物联合可以增强卵巢癌对化疗的敏感性,逆转耐药。对顺铂耐药的乳腺癌细胞中 p-STAT3 和 DDA1 表达会显著升高,而 DHA 可以抑制 STAT3 磷酸化,下调 DDA1,诱导耐药细胞周期阻滞在 G0/G1 期和凋亡[45]。

4.3. 青蒿琥酯与卵巢癌

青蒿琥酯能够抑制卵巢癌细胞进程,干扰多条信号通路。青蒿琥酯结合 FANCA 蛋白的 H8 螺旋结构后会抑制其核转位,阻断核糖体(rRNA)生物合成,同时抑制 mTOR-RPS6 信号通路,体外实验证实了青蒿琥酯显著抑制卵巢癌 A2780、SK-OV-3、Caov-3 细胞增殖、迁移和侵袭并诱导凋亡[46]。而且 ART 能够破坏 HOXC11/PROM2 的结合,进而下调 PI3K/AKT 信号通路,最终导致抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭并促进凋亡[47]。ART 能够上调卵巢癌细胞内 LC3-II/LC3-I 比值和 Beclin-1 表达,激活细胞自噬介导 NF- κ B 通路抑制卵巢癌 EOC 细胞增殖,诱导 G2/M 期阻滞[48]。茅菲等进行体外细胞试验证实了 ART 通过下调 PTEN-Akt 信号通路,抑制 OVCAR3 细胞增殖并促进其凋亡,并且抗癌活性优于顺铂[41]。青蒿琥酯会下调 RAD51 表达,DNA 断裂,抑制同源重组修复的能力[49]。卵巢癌细胞会显著抑制 T 淋巴细胞的免疫作用,而 ART 可以逆转这一作用增强免疫[50]。

青蒿琥酯诱导肿瘤细胞发生铁死亡。青蒿琥酯结合 GP130^{Lys250} 会破坏 IL-6/IL-6R/GP130 复合物,抑制 STAT3 磷酸化,从而下调 OTUB1 表达导致 SLC7A11 泛素化而降解,引发活性氧累积、脂质过氧化

及线粒体功能障碍,最终诱导卵巢癌 SKOV-3/OVCAR-3 细胞发生铁死亡[51]。同时,通过转录组测序(RNA-seq)分析发现,青蒿琥酯还可以抑制转录因子 TEAD2,下调 RRM2 的表达,从而减少 GSH 及 GPX4 水平抑制抗氧化体系,促进 ROS 和脂质过氧化物积累导致铁死亡的发生[52]。也可以通过抑制转录因子 HOXC11 的表达,阻断其与 PROM2 启动子的直接结合,进而下调 PROM2/PI3K/AKT 信号通路,最终诱导卵巢癌细胞发生铁死亡[47]。也有研究表明,ART 能够通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导卵巢癌细胞发生铁死亡。ART 通过下调铁蛋白自噬关键分子 NCOA4,使铁蛋白降解释放 Fe^{2+} ,铁蛋白重链(FTH)水平升高,介导铁蛋白自噬(ferritinophagy),诱导卵巢癌细胞铁死亡。FTH 水平与卵巢癌细胞对 ART 的敏感性呈负相关[53]。

卵巢癌是最致命的妇科恶性肿瘤,卡铂 + 紫杉醇双联疗法是晚期卵巢癌标准辅助治疗方案,但 70% 的晚期患者仍会复发或者耐药,当在双联疗法的基础上同步给予青蒿琥酯能够增强两者的抗癌活性,且临床可实现有效浓度、安全性良好。ART 与 Bcl-2 家族抑制剂 Navitoclax 协同作用也表现出显著对抗高级别浆液性卵巢癌的作用。目前,青蒿琥酯仍具有溶解度不佳、靶向性不强的缺点,限制了其单药治疗的临床应用[54]。研究人员开发了一种谷胱甘肽响应型纳米递送系 MN,递送 ART 与 5-单硝酸异山梨酯(Isosorbide 5-Mononitrate, ISMN)共同靶向作用于卵巢癌细胞,增强化疗敏感性[55]。

4.4. 蒿甲醚与卵巢癌

ARM 与卵巢癌的相关文献很少,仅一篇 2004 年的探讨 ARS 和 ARM 体外抗卵巢癌的作用,文献中通过体外细胞试验发现 ARM 能够抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖,诱导凋亡,可下调增殖标志物 Ki67 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,并且证明了 ARM 对卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖抑制活性是 ARS 的 5 倍[56]。

5. 宫颈癌

宫颈癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在女性恶性肿瘤中均位居前列。高危型人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)持续感染是宫颈癌的主要致病因素,超过 95% 的宫颈癌病例与 HPV 感染相关。尽管以疫苗接种和筛查为主的预防策略已在发达国家显著降低了宫颈癌的发病率,但在中低收入国家,宫颈癌仍是严重威胁女性健康的公共卫生问题。目前早期宫颈癌以手术为主,局部晚期患者则采用同步放化疗,但复发和转移仍是治疗失败的主要原因。因此,探索新型、安全、有效的治疗药物具有重要的临床意义。近年来,青蒿素及其衍生物在宫颈癌治疗中展现出多方面的抗肿瘤潜力,相关研究已涉及凋亡诱导、周期阻滞、EMT 抑制、放射增敏及临床转化等多个层面。

5.1. 青蒿素与宫颈癌

HPV 感染是宫颈癌的主要诱因。将 HPV-39 感染的人宫颈癌 ME-180 细胞以 300 μM 浓度的青蒿素处理 72 小时后,端粒酶亚基 hTR、hTERT 表达明显下降,激活 p53 依赖性凋亡,诱导细胞周期阻滞在 G1 期[57]。有研究发现,青蒿素(35, 70, 140 $\mu\text{mol/L}$)可能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路和 HGF/c-Met 信号传导,促进宫颈癌 CaSki 和 HeLa 细胞凋亡、抑制细胞迁移[58]。最新研究结果显示,青蒿素也可能通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制宫颈癌 CaSki 和 HeLa 细胞侵袭及迁移能力,并下调 MMP-9、ICAM-1、波形蛋白和 β -catenin 蛋白的表达,抑制其上皮-间质转化[59]。结合网络药理学、分子对接技术筛选出青蒿素与宫颈癌的可能核心靶点,通过 GO 和 KEGG 富集分析发现核心靶点与 EGFR 介导的 JAK1 信号通路相关,35 μM 青蒿素处理 HeLa 细胞后发现 EGFR 和 JAK1 的 mRNA 表达显著下调,证实了青蒿素可能通过抑制 EGFR 介导的 JAK1 信号通路发挥抗宫颈癌的作用[60]。

5.2. 青蒿琥酯与宫颈癌

青蒿琥酯在宫颈癌治疗中的作用研究较为深入, 涵盖细胞增殖抑制、凋亡诱导、放射增敏及临床转化等多个方面。在体外抗肿瘤活性方面, ART 培养 HeLa 细胞 48 小时后得到 IC_{50} 约为 $10.5 \mu\text{mol/L}$ 。机制研究表明, ART 可导致 HeLa 细胞 ERK1/2 磷酸化水平降低约 65.8%, p38 磷酸化水平升高约 47.0%, 提示其抗肿瘤作用可能与 MAPK 信号通路密切相关[61]。在放射增敏方面, ART 展现出 p53 状态依赖性的增敏效应。对 p53 突变型 HeLa 细胞, ART 的放射增敏比(SER)为 1.43, 能显著增加照射后细胞凋亡率, 并通过降低辐射诱导的 G2/M 期阻滞、减少亚致死性损伤修复而发挥增敏作用; 而对 p53 野生型 Siha 细胞则无明显的放射增敏效果, 这一发现为筛选 ART 放射增敏的优势人群提供了重要参考[62]。

关于 ART 治疗 HPV 相关癌前病变的临床研究目前取得极大进展。Cornelia L. Trimble 等[63]发表了一项关于使用 ART 栓剂治疗 HIV 阴性女性宫颈上皮内瘤变 2/3 级(CIN2/3)的 I 期临床试验, 这项实验纳入了 28 名经病理确诊的 CIN2/3 级的女性患者, 给予 200 mg ART 阴道栓剂使用 3 个 5 天疗程, 分析结果得出: 19 名患者病理消退值 CIN1 级以下, 其余 9 名患者实现基线 HPV 基因型清除。II 期试验正在招募受试者, 目前还未发布相关报道。Annum Sadana 等在肯尼亚地区开展了一项关于 HIV 阳性女性在热融术后使用 ART 辅助治疗 HPV 及宫颈癌前病变的临床研究, 其中纳入了 120 例 HIV 阳性、热融术后 HPV 阳性的女性, 在第 1、3、5 周每晚使用 200 mg ART 阴道栓, 共使用 3 个周期, 主要观测 24 周后 HPV 清除率[64], 评估安全性、依从性、接受度等指标。然而, 尽管临床前证据充分, ART 在宫颈癌领域的临床研究仍主要局限于癌前病变阶段, 针对晚期、复发或转移性宫颈癌的大规模临床前研究或 I/II 期临床试验数据尚属空白。

6. 子宫内膜癌

子宫内膜癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在全球范围内持续上升[65]。根据发病机制和生物学行为, 子宫内膜癌可分为两型: I 型(雌激素依赖型)与长期雌激素刺激相关, 通常预后较好; II 型(非雌激素依赖型)侵袭性强、预后较差。目前早期子宫内膜癌以手术治疗为主, 晚期或复发患者面临化疗耐药这一难题, 需寻找新型治疗药物。近年来, 青蒿素及其衍生物在子宫内膜癌治疗中的研究逐渐受到关注, 显示出不同程度的抗肿瘤潜力。

6.1. 青蒿琥酯与子宫内膜癌

ART 在 I 型($ER\alpha$ 阳性)子宫内膜癌治疗中的作用机制已获得较为深入的阐明。Xianghua Yin [66]等研究发现, $ER\alpha$ 是 I 型子宫内膜癌的关键驱动因子, 其可抑制下游 LKB1/AMPK/mTOR 信号通路。ART 能呈剂量依赖性抑制肿瘤增殖, 其机制在于下调 $ER\alpha$ 表达并激活 LKB1/AMPK/mTOR 通路, 从而诱导肿瘤细胞凋亡和细胞周期阻滞。进一步研究发现, ART 可上调 $ER\alpha$ 阳性子宫内膜癌细胞中心脏和神经嵴衍生物表达蛋白 2 (Heart and neural crest derivatives expressed transcript 2, HAND2) 的表达, 而 HAND2 可与 $ER\alpha$ 相互作用; 功能获得与缺失实验表明, HAND2 过表达可通过抑制 $ER\alpha$ 表达来抑制 $ER\alpha$ 阳性子宫内膜癌细胞的增殖和迁移, 而敲低 HAND2 则会增加 $ER\alpha$ 表达并削弱青蒿琥酯的体内外抗肿瘤效应。这些发现首次证实 ART 可通过 HAND2 依赖的方式调节 $ER\alpha$ 介导的 LKB1/AMPK/mTOR 通路发挥抗肿瘤作用, 为 $ER\alpha$ 阳性子宫内膜癌的治疗提供了有效的候选药物。

6.2. 青蒿素二聚体与子宫内膜癌

青蒿素二聚体还聚焦在子宫内膜癌治疗上, 为其治疗提供了新型高效靶向候选药物。Yan Zhu 等[67]研发了新型双氢青蒿素二聚体 SM1044, 其对 6 种子宫内膜癌细胞株(RL95-2, KLE, HEC-1-A, HEC-1-B,

AN3CA, HEC-50)均显著抑制生长, 其中 RL95-2 细胞(I 型, ER 阳性)最敏感, IC_{50} 为 $0.69 \mu M$, 体现了 SM1044 抗癌的广谱性和活性强度, 核心机制可能是通过过氧硝酸盐($ONOO^-$)介导凋亡。除此之外, 青蒿素二聚体 SM1039 和 SM1052 均对子宫内膜癌 RL95-2 细胞有抑制作用[68] [69]。

7. 小结与展望

青蒿素及其衍生物作为从传统中药中发掘出的活性化合物, 在女性生殖系统恶性肿瘤治疗中的潜力已得到广泛且深入的基础研究证实。本综述系统总结了其在乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌的抗肿瘤活性, 并揭示了其多靶点、多通路的复杂作用机制。大量体外及体内研究表明, 青蒿素及其衍生物对女性生殖系统主要恶性肿瘤细胞均展现出显著的增殖抑制、抗迁移侵袭、促凋亡及增敏化放疗的作用, 提示其具有广谱抗肿瘤潜力。并且能够多机制协同抗癌: 诱导细胞凋亡与自噬、抑制增殖与血管生成、调节肿瘤代谢与免疫微环境、诱导铁死亡、逆转耐药等。针对其水溶性小的不足, 目前已经大量实验研发相关的纳米载体, 来提高肿瘤局部药物浓度, 以达到降低全身毒性的目的。青蒿素及其衍生物在女性生殖系统恶性肿瘤治疗领域展现出广阔的应用前景, 但其临床转化仍面临诸多挑战。首先, 半衰期短、口服生物利用度低是主要障碍, 临床需要长期、低剂量来维持治疗。其次, 多数体内研究基于小鼠皮下移植瘤模型, 缺乏能模拟人体肿瘤微环境及转移过程的更复杂模型。并且大多数研究集中于研究单条通路, 缺乏对其多靶点、多通路的系统诠释, 以及相互之间的作用关系。临床前实验针对其安全性的研究以及与其他多种抗癌药物的相互作用研究尚不充分。想要将青蒿素及其衍生物更快地推入临床, 未来研究应聚焦在: 1) 新型制剂与给药系统的开发: 研发更加高效的靶向纳米载体; 探索前药策略或结构修饰, 以改善其药代动力学特性。2) 深化机制研究与生物标志物探索: 利用多组学技术结合生物信息学方法, 全面描绘其互作网络; 寻找预测疗效和毒性的生物标志物, 如肿瘤铁水平、特定基因表达谱等, 用于分层个体化治疗。3) 优化临床前试验模型: 广泛应用患者来源的肿瘤类器官(PDO)及异种移植模型(PDX), 以提高临床预测价值。4) 推进临床转化研究: 探索与化疗、放疗、靶向治疗等的协同用药的最优联合方案, 开展早期临床研究, 确定联合用药在晚期肿瘤患者中的安全性、最大耐受剂量, 并在耐药患者中进行临床试验观察疗效。青蒿素及其衍生物具有多靶点、低耐药、且与现有疗法协同治疗的优势, 有望成为未来肿瘤综合治疗方案中的重要组成部分。通过开发创新制剂、探究作用机制、设计临床试验, 我们有望将青蒿素类药物从实验室推向临床, 为女性生殖系统恶性肿瘤患者提供一种新的、有效的、且可能更具性价比的治疗选择。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Xiang, Y., Guo, Z., Zhu, P., Chen, J. and Huang, Y. (2019) Traditional Chinese Medicine as a Cancer Treatment: Modern Perspectives of Ancient but Advanced Science. *Cancer Medicine*, **8**, 1958-1975. <https://doi.org/10.1002/cam4.2108>
- [3] Shi, Q., Xia, F., Wang, Q., Liao, F., Guo, Q., Xu, C., *et al.* (2022) Discovery and Repurposing of Artemisinin. *Frontiers of Medicine*, **16**, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11684-021-0898-6>
- [4] Efferth, T., Sauerbrey, A., Olbrich, A., Gebhart, E., Rauch, P., Weber, H.O., *et al.* (2003) Molecular Modes of Action of Artesunate in Tumor Cell Lines. *Molecular Pharmacology*, **64**, 382-394. <https://doi.org/10.1124/mol.64.2.382>
- [5] Marchesi, E., Perrone, D. and Navacchia, M.L. (2023) Molecular Hybridization as a Strategy for Developing Artemisinin-Derived Anticancer Candidates. *Pharmaceutics*, **15**, Article 2185. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092185>
- [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] Adebayo, J.O., Tijjani, H., Adegunloye, A.P., Ishola, A.A., Balogun, E.A. and Malomo, S.O. (2020) Enhancing the Antimalarial Activity of Artesunate. *Parasitology Research*, **119**, 2749-2764.

- <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06786-1>
- [8] 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>
 - [9] Zhong, H., Jiang, Q., Wu, C., Yu, H.H., *et al.* (2024) Design, Synthesis, and Antitumor Activity Evaluation of Artemisinin Bivalent Ligands. *Molecules*, **29**, Article 409. <https://doi.org/10.3390/molecules29020409>
 - [10] 余和平, 崔乐, 王必蓉, 等. 青蒿素对乳腺癌 MT40 细胞的生长抑制作用及 CD71 表达的影响和后遗效应! [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(3): 295-299.
 - [11] 冯亚婵, 张皓杰, 杜朝, 等. 青蒿素通过 TIGIT/CD155 信号轴调控 4T1 乳腺癌细胞转移与凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(1): 131-141.
 - [12] 郭海燕, 王红钰, 李晓英, 等. 青蒿素对线粒体损伤诱导的乳腺癌细胞凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(6): 508-512.
 - [13] Cao, Y., Feng, Y.H., Gao, L.W., Li, X.Y., *et al.* (2019) Artemisinin Enhances the Anti-Tumor Immune Response in 4T1 Breast Cancer Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *International Immunopharmacology*, **70**, 110-116. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.041>
 - [14] Li, J., Feng, W., Lu, H., Wei, Y., Ma, S., *et al.* (2019) Artemisinin Inhibits Breast Cancer-Induced Osteolysis by Inhibiting Osteoclast Formation and Breast Cancer Cell Proliferation. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 12663-12675.
 - [15] Natesan, S., Ponnusamy, C., Sugumaran, A., Chelladurai, S., Shanmugam Palaniappan, S. and Palanichamy, R. (2017) Artemisinin Loaded Chitosan Magnetic Nanoparticles for the Efficient Targeting to the Breast Cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, **104**, 1853-1859. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.137>
 - [16] Zhuo, Z., Zhang, D., Lu, W., Wu, X., Cui, Y., Zhang, W., *et al.* (2024) Reversal of Tamoxifen Resistance by Artemisinin in ER+ Breast Cancer: Bioinformatics Analysis and Experimental Validation. *Oncology Research*, **32**, 1093-1107. <https://doi.org/10.32604/or.2024.047257>
 - [17] 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.
 - [18] Li, Y., Zhou, X., Liu, J., Gao, N., Yang, R., Wang, Q., *et al.* (2020) Dihydroartemisinin Inhibits the Tumorigenesis and Metastasis of Breast Cancer via Downregulating CIZ1 Expression Associated with TGF- β 1 Signaling. *Life Sciences*, **248**, Article 117454. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117454>
 - [19] Yao, Y., Guo, Q., Cao, Y., Qiu, Y., Tan, R., Yu, Z., *et al.* (2018) Artemisinin Derivatives Inactivate Cancer-Associated Fibroblasts through Suppressing TGF- β Signaling in Breast Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, 282. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0960-7>
 - [20] Li, Y., Wang, W., Li, A., Huang, W., Chen, S., Han, F., *et al.* (2021) Dihydroartemisinin Induces Pyroptosis by Promoting the AIM2/Caspase-3/DFNA5 Axis in Breast Cancer Cells. *Chemico-Biological Interactions*, **340**, Article 109434. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109434>
 - [21] 陈镒, 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 α 通路[J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(2): 254-260.
 - [22] Xing, X., Zhou, Z., Farhan, M., Zhao, X., Li, S., Lei, B., *et al.* (2026) FoxO3a-Mediated Modulation of PD-L1 Expression and Inhibition by Dihydroartemisinin in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **30**, e70947. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70947>
 - [23] D'Amico, S., Krasnowska, E.K., Manni, I., Toietta, G., Baldari, S., Piaggio, G., *et al.* (2020) 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. *Cells*, **9**, Article 1260. <https://doi.org/10.3390/cells9051260>
 - [24] Zhou, X., Soto-Gamez, A., Nijdam, F., Setroikromo, R. and Quax, W.J. (2022) Dihydroartemisinin-Transferrin Adducts Enhance Trail-Induced Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer in a P53-Independent and ROS-Dependent Manner. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 789336. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.789336>
 - [25] Li, Z., Zhu, Y.T., Xiang, M., Qiu, J.L., Luo, S.Q. and Lin, F. (2021) Enhanced Lysosomal Function Is Critical for Paclitaxel Resistance in Cancer Cells: Reversed by Artesunate. *Acta Pharmacologica Sinica*, **42**, 624-632. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0445-z>
 - [26] Ren, M., Liang, S., Lin, S., Huang, R., Chen, Y., Zhang, Y., *et al.* (2024) Design, Synthesis and Biological Evaluation of Artesunate-Se Derivatives as Anticancer Agents by Inducing GPX4-Mediated Ferroptosis. *Bioorganic Chemistry*, **152**, Article 107733. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107733>
 - [27] Zheng, D., Yan, J., Liu, X., Zhang, Z., Jin, A., Zhao, Y., *et al.* (2025) Artesunate Nanoplatform Targets the Serine-MAPK Axis in Cancer-Associated Fibroblasts to Reverse Photothermal Resistance in Triple-Negative Breast Cancer. *Advanced Materials*, **37**, e2502617. <https://doi.org/10.1002/adma.202502617>

- [28] Terragno, M., Vetrova, A., Semenov, O., Sayan, A.E., Kriajevska, M. and Tulchinsky, E. (2024) Mesenchymal-Epithelial Transition and AXL Inhibitor TP-0903 Sensitise Triple-Negative Breast Cancer Cells to the Antimalarial Compound, Artesunate. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 425. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50710-3>
- [29] 梁秋实, 任卫东. 蒿甲醚对人乳腺癌细胞的增殖抑制作用研究[J]. 解剖科学进展, 2015, 21(3): 229-232.
- [30] Farsam, V., Hassan, Z.M., Zavarán-Hosseini, A., Noori, S., Mahdavi, M. and Ranjbar, M. (2011) Antitumor and Immunomodulatory Properties of Artemether and Its Ability to Reduce CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ T Reg Cells *In Vivo*. *International Immunopharmacology*, **11**, 1802-1808. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.07.008>
- [31] Akbarian, A., Ebtekar, M., Pakravan, N. and Hassan, Z.M. (2020) Folate Receptor Alpha Targeted Delivery of Artemether to Breast Cancer Cells with Folate-Decorated Human Serum Albumin Nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules*, **152**, 90-101. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.106>
- [32] Mirzaei-Parsa, M.J., Najafabadi, M.R.H., Haeri, A., Zahmatkeshan, M., Ebrahimi, S.A., Pazoki-Toroudi, H., *et al.* (2020) Preparation, Characterization, and Evaluation of the Anticancer Activity of Artemether-Loaded Nano-Niosomes against Breast Cancer. *Breast Cancer*, **27**, 243-251. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-01014-w>
- [33] Gong, Y., Gallis, B.M., Goodlett, D.R., Yang, Y., *et al.* (2013) Effects of Transferrin Conjugates of Artemisinin and Artemisinin Dimer on Breast Cancer Cell Lines. *Anticancer Research*, **33**, 123-132.
- [34] Zhang, Y.J., Zhan, X., Wang, L., Ho, R.J.Y. and Sasaki, T. (2015) pH-Responsive Artemisinin Dimer in Lipid Nanoparticles Are Effective against Human Breast Cancer in a Xenograft Model. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **104**, 1815-1824. <https://doi.org/10.1002/jps.24407>
- [35] Kalen, A.L., Wagner, B.A., Sarsour, E.H., Kumar, M.G., Reedy, J.L., Buettner, G.R., *et al.* (2020) Hydrogen Peroxide Mediates Artemisinin-Derived C-16 Carba-Dimer-Induced Toxicity of Human Cancer Cells. *Antioxidants*, **9**, Article 108. <https://doi.org/10.3390/antiox9020108>
- [36] Jiang, B., Wang, J., Yue, L., Zhang, Z., Lv, J., Chen, J., *et al.* (2025) Anti-Tumor Effects of Artemisinin-Based Oligomers: From Monomer to Trimer as a Novel Drug-Enhancing Strategy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **287**, Article 117313. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117313>
- [37] Liang, W., Liu, J., Wu, H., Qiao, X., Lu, X., Liu, Y., *et al.* (2019) Artemisinin Induced Reversal of EMT Affects the Molecular Biological Activity of Ovarian Cancer SKOV3 Cell Lines. *Oncology Letters*, **18**, 3407-3414. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10608>
- [38] Li, X., Zhou, Y., Liu, Y., Zhang, X., Chen, T., Chen, K., *et al.* (2016) Preclinical Efficacy and Safety Assessment of Artemisinin-Chemotherapeutic Agent Conjugates for Ovarian Cancer. *EBioMedicine*, **14**, 44-54. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.11.026>
- [39] 刘朝霞, 王丹, 丁娇, 等. 双氢青蒿素下调 Notch1 蛋白表达对人卵巢癌 Skov3 细胞抑制作用的研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2014, 43(2): 215-218.
- [40] Li, X., Ba, Q., Liu, Y., Yue, Q., Chen, P., Li, J., *et al.* (2017) Dihydroartemisinin Selectively Inhibits PDGFR α -Positive Ovarian Cancer Growth and Metastasis through Inducing Degradation of PDGFR α Protein. *Cell Discovery*, **3**, Article 17042. <https://doi.org/10.1038/celldisc.2017.42>
- [41] 茅菲, 程芳, 蒋维洪, 等. 青蒿素衍生物对卵巢癌细胞增殖和凋亡影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 2079-2081.
- [42] Liu, Y., Gao, S., Zhu, J., Zheng, Y., Zhang, H. and Sun, H. (2018) Dihydroartemisinin Induces Apoptosis and Inhibits Proliferation, Migration, and Invasion in Epithelial Ovarian Cancer via Inhibition of the Hedgehog Signaling Pathway. *Cancer Medicine*, **7**, 5704-5715. <https://doi.org/10.1002/cam4.1827>
- [43] Zheng, J., Li, X., Yang, W. and Zhang, F. (2021) Dihydroartemisinin Regulates Apoptosis, Migration, and Invasion of Ovarian Cancer Cells via Mediating RECK. *Journal of Pharmacological Sciences*, **146**, 71-81. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2021.02.001>
- [44] 陈露, 李由由, 杲飞莹, 等. 双氢青蒿素通过调节 SLC7A11/GPX4 信号通路诱导卵巢癌细胞铁死亡[J]. 中药材, 2024, 47(12): 3103-3107.
- [45] Zhang, J., Li, Y., Wang, J.G., Feng, J.Y., Huang, G.D. and Luo, C.G. (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>
- [46] Wei, Y., Liu, F., Zhu, X., Liu, X., Li, H., Hou, L., *et al.* (2025) Artesunate Disrupts Ribosome RNA Biogenesis and Inhibits Ovarian Cancer Growth by Targeting FANCA. *Phytomedicine*, **136**, Article 156333. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156333>
- [47] Li, J., Feng, L., Yuan, Y., He, T., Zou, X., Su, B., *et al.* (2024) Inhibition of HOXC11 by Artesunate Induces Ferroptosis and Suppresses Ovarian Cancer Progression through Transcriptional Regulation of the PROM2/PI3K/AKT Pathway. *World Journal of Surgical Oncology*, **22**, Article No. 268. <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03544-w>

- [48] Li, B., Bu, S., Sun, J., Guo, Y. and Lai, D. (2018) Artemisinin Derivatives Inhibit Epithelial Ovarian Cancer Cells via Autophagy-Mediated Cell Cycle Arrest. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **50**, 1227-1235. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy125>
- [49] Wang, B., Hou, D., Liu, Q., Wu, T., Guo, H., Zhang, X., *et al.* (2015) Artesunate Sensitizes Ovarian Cancer Cells to Cisplatin by Downregulating RAD51. *Cancer Biology & Therapy*, **16**, 1548-1556. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1071738>
- [50] 陈晓, 高英芳, 张志敏, 等. 青蒿琥酯逆转人卵巢癌 3AO 细胞所致 T 淋巴细胞的免疫抑制研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(24): 3142-3145.
- [51] Nie, D., Zhang, H., Wang, H., Song, W., Yuan, D., Zhu, D., *et al.* (2025) Artesunate Triggers Ferroptosis in Ovarian Cancer via GP130-Mediated IL-6/STAT3/OTUB1/SLC711 Axis Disruption. *Phytomedicine*, **148**, Article 157269. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157269>
- [52] 冯露, 袁怡君, 李均, 等. 青蒿琥酯通过抑制 TEAD2/RRM2 轴诱导卵巢癌细胞铁死亡[J]. 现代肿瘤医学, 2025, 33(11): 1870-1881.
- [53] Koike, T., Takenaka, M., Suzuki, N., Ueda, Y., Mori, M., Hirayama, T., *et al.* (2022) Intracellular Ferritin Heavy Chain Plays the Key Role in Artesunate-Induced Ferroptosis in Ovarian Serous Carcinoma Cells. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **71**, 34-40. <https://doi.org/10.3164/jcbn.21-82>
- [54] Hao, D.L., Xie, R., De, G.J., Yi, H., *et al.* (2020) pH-Responsive Artesunate Polymer Prodrugs with Enhanced Ablation Effect on Rodent Xenograft Colon Cancer. *International Journal of Nanomedicine*, **15**, 1771-1786. <https://doi.org/10.2147/ijn.s242032>
- [55] Li, G., Ling, M., Yu, K., Yang, W., Liu, Q., He, L., *et al.* (2022) Synergetic Delivery of Artesunate and Isosorbide 5-Mononitrate with Reduction-Sensitive Polymer Nanoparticles for Ovarian Cancer Chemotherapy. *Journal of Nanobiotechnology*, **20**, Article No. 471. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01676-3>
- [56] 谭先杰, 郎景和, 沈铿, 等. 青蒿素及其衍生物蒿甲醚的体外抗卵巢癌作用及其机制探讨[C]//中华医学会. 第八次全国妇产科学学术会议论文汇编. 2004: 231.
- [57] Mondal, A. and Chatterji, U. (2015) Artemisinin Represses Telomerase Subunits and Induces Apoptosis in HPV-39 Infected Human Cervical Cancer Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, **116**, 1968-1981. <https://doi.org/10.1002/jcb.25152>
- [58] 刘玉琼. 青蒿素通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响宫颈癌细胞的迁移和凋亡[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(2): 144-146.
- [59] Fan, Q.Q., Qin, H.F. and Liu, Y.Q. (2026) Artemisinin Inhibits Drug Resistance and Epithelial-Mesenchymal Transition in Cervical Cancer Cells via the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **179**, 636-643. <https://doi.org/10.1007/s10517-026-06540-0>
- [60] 陶敏, 杨兰香, 潘俊杰, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探究青蒿素对宫颈癌的潜在治疗机制及初步验证[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(21): 2001-2006.
- [61] 杨华, 谭先杰, 郎景和, 等. 青蒿素衍生物对宫颈癌 HeLa 细胞体外增殖及凋亡能力的影响及其分子机制研究[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(12): 881-884.
- [62] 纪蓉. 青蒿琥酯对人宫颈癌 HeLa 和 Siha 细胞放射敏感性的影响及作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2010.
- [63] Trimble, C.L., Levinson, K., Maldonado, L., Donovan, M.J., Clark, K.T., Fu, J., *et al.* (2020) A First-in-Human Proof-of-Concept Trial of Intravaginal Artesunate to Treat Cervical Intraepithelial Neoplasia 2/3 (CIN2/3). *Gynecologic Oncology*, **157**, 188-194. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.035>
- [64] Sadana, A., Omoto, J., Sorgi, K., Rahangdale, L., Smith, J.S., Plesa, M., *et al.* (2025) Feasibility of Intravaginal Artesunate as an Adjuvant HPV & Cervical Precancer Treatment among Women Living with HIV in Kenya: Study Protocol for a Phase II Clinical Trial. *Cancer Control*, **32**, Article 10732748251374418. <https://doi.org/10.1177/10732748251374418>
- [65] Erickson, B.K., Slomovitz, B., Powell, M. and Eskander, R.N. (2024) Top Advances of the Year: Uterine Cancer. *Cancer*, **130**, 2409-2412. <https://doi.org/10.1002/cnrc.35321>
- [66] Yin, X.H., Liu, Y., Qin, J.R., *et al.* (2021) Artesunate Suppresses the Proliferation and Development of Estrogen Receptor- α -Positive Endometrial Cancer in HAND2-Dependent Pathway. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 606969. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.606969>
- [67] Zhu, Y., Klausen, C., Zhou, J., Guo, X., Zhang, Y., Zhu, H., *et al.* (2019) Novel Dihydroartemisinin Dimer Containing Nitrogen Atoms Inhibits Growth of Endometrial Cancer Cells and May Correlate with Increasing Intracellular Peroxynitrite. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 15528. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52108-6>
- [68] 周洁芸, 李国停, 马阿影, 等. SM1052 对人子宫内膜癌(RL95-2) p53 信号通路的影响[C]//中国药理学会生殖药理专业委员会. 中国药理学会第九届全国基础与临床生殖药理学术研讨会论文汇编. 2015: 48.

- [69] 周洁芸, 李钊, 文捷, 等. 新型青蒿素二聚体衍生物 SM1039 抗人子宫内膜癌(RL95-2)的实验研究[C]//中国药理学学会生殖药理专业委员会. 中国药理学会第十届全国基础与临床生殖药理学术研讨会暨 2017 育英生殖药理论坛论文汇编. 2017: 48-49.