

二氢青蒿素抗肿瘤作用及其机制研究进展

陆金健^{1,2,3}, 黄鸣清^{1,2,4}, 陈修平^{1,2}, 王一涛^{1,2}

(澳门大学 1. 中药质量研究国家重点实验室, 2. 中华医药研究院, 澳门特别行政区 999078, 中国;
3. 浙江中医药大学生命科学院, 浙江 杭州 310053; 4. 福建中医药大学药学院,
福建 福州 350108)

摘要: 二氢青蒿素是青蒿素的重要衍生物, 具有显著的抗疟作用。对多种肿瘤动物模型具有一定的肿瘤抑制作用, 提示其具有抗肿瘤作用。二氢青蒿素的抗肿瘤作用机制可能与抑制肿瘤细胞增殖包括诱导肿瘤细胞周期阻滞和促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤新生血管生成以及抗肿瘤细胞侵袭和转移等有关。细胞内亚铁或亚铁血红素可能是二氢青蒿素抗肿瘤作用的直接靶点。由于二氢青蒿素具有广谱抗肿瘤作用、对正常细胞毒性小及对多药耐药细胞有效等优点, 因此有可能被开发为新的抗肿瘤药物。

关键词: 二氢青蒿素; 抗肿瘤药; 细胞增殖; 新生血管形成; 肿瘤转移

中图分类号: R285, R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2012)03-0397-05

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2012.03.027

青蒿素是从菊科植物黄花蒿 (*Artemisia annua* L.) 中提取的一种含内过氧化基团的倍半萜内酯化合物(图 1)。青蒿素及其衍生物具有广泛的药理活性, 如抗疟原虫、抗血吸虫、抗病毒和抗肿瘤等^[1], 目前已经成功开发为重要的抗疟药物。近年来其抗肿瘤活性成为研究热点之一, 笔者对该类化合物的抗肿瘤作用及其机制也进行过相关研究和报道^[2-5]。二氢青蒿素是青蒿素类化合物体内主要活性代谢物之一, 也是目前所知的该类化合物中疗效较好的抗肿瘤候选化合物^[1], 其抗肿瘤作用及其机制综述如下。

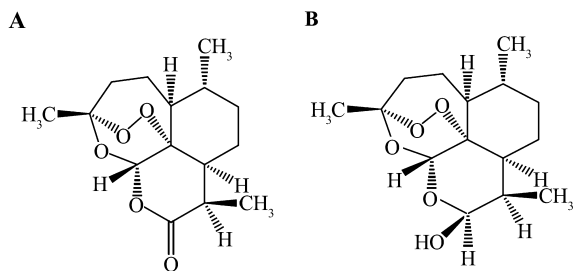


图 1 青蒿素(A)及二氢青蒿素(B)的化学结构。

1 二氢青蒿素的抗肿瘤作用

二氢青蒿素对卵巢癌、肝癌、胰腺癌和肺癌等肿瘤动物模型具有一定的肿瘤抑制作用, 且与不同类型的传统抗肿瘤药物联用具有增效作用^[6-10]。移植有 A2780 和 OVCAR-3 卵巢癌细胞的 BALB/c 裸小鼠, 给予二氢青蒿素 10 和 25 mg·kg⁻¹, 每周 5 次, 治疗 3 周后其抑瘤率分别达到 24% 和 41% (A2780) 及 14% 和 37% (OVCAR-3), 且对裸鼠体质量

无明显影响^[7]。若二氢青蒿素 25 mg·kg⁻¹ 联合一次卡铂 120 mg·kg⁻¹ 治疗, 其对两种移植瘤的抑瘤率均可达到 70%^[7]。Hou 等^[8] 发现, 二氢青蒿素 50 和 100 mg·kg⁻¹ 给予 HepG2 移植瘤裸鼠, 其抑瘤率可达到 36.1% 和 60.6%, 与吉西他滨 (gemcitabine) 联用抑瘤率可达到 78.4%。二氢青蒿素与吉西他滨的联合增效作用也在胰腺癌 BxPC-3 移植瘤小鼠实验中得到证实^[10]。Chen 等^[6] 研究发现, 当 BxPC-3 移植瘤长到 120 mm³ 时每天 ip 二氢青蒿素 10 和 50 mg·kg⁻¹, 18 d 后其瘤体体积分别为 349 ± 43 和 (188 ± 37) mm³, 显著低于对照组 (685 ± 123) mm³。二氢青蒿素也能抑制肺癌移植瘤的生长。Zhou 等^[9] 研究发现, A549 移植瘤小鼠自第 6 天开始 ig 二氢青蒿素 50, 100 和 200 mg·kg⁻¹ 能抑制其移植瘤的生长, 若从第 10 天起结合 4 轮隔天 ip 顺铂 3 mg·kg⁻¹, 则抑瘤效果更佳。张佳丽等^[11] 发现, 二氢青蒿素联合环氧合酶 2 抑制剂能显著抑制 S180 肉瘤的生长。

2 二氢青蒿素抗肿瘤作用机制

二氢青蒿素抗肿瘤作用机制较为复杂。目前研究表明, 其抗肿瘤作用机制主要包括抑制肿瘤细胞增殖包括诱导肿瘤细胞周期阻滞和引发肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤新生血管生成以及抑制肿瘤细胞侵袭和转移等多个方面。

2.1 抑制肿瘤细胞增殖

二氢青蒿素对体外培养的白血病、胃癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤和神经母细胞瘤等细胞增殖均具有一定的抑制作用(表 1)。二氢青蒿素体外对肿瘤细胞增殖的抑制作用有几个值得关注的特征: ① 细胞特异性, 二氢青蒿素对不同肿瘤细胞具有不同程度的杀伤作用, 如 HL-60, U937, HT29 和 HCT116 等细胞对二氢青蒿素的敏感性远高于 A549 和 MDA-MB-231 等细胞^[3], 其抑制肿瘤细胞增殖的半数抑制浓度 (IC₅₀) 可相差 2~3 个数量级, 这可能与不同肿瘤细胞内基因表达不同有关, 如 Lu 等^[5] 研究发现, 癌蛋白 c-MYC 的表达水平与肿瘤细胞对二氢青蒿素的敏感性呈正相关。② 相对肿瘤细胞的

基金项目: 国家自然科学基金 (81001450); 浙江省教育厅资助项目 (Y201016139); 浙江中医药大学科研基金重点资助项目 (2009ZZ04); 澳门特别行政区科学技术发展基金 (029/2007/A2)

作者简介: 陆金健 (1981 -), 男, 博士, 主要从事肿瘤药理学研究, Tel/Fax: (0571) 86613600, E-mail: jinjian.lu@163.com

通讯作者: 王一涛, E-mail: ytwang@umac.mo

特异性杀伤作用,二氢青蒿素对非肿瘤细胞,如人外周血单核细胞^[12]和卵巢正常上皮细胞^[13]的杀伤作用远低于肿瘤细胞,预示其使用的安全性。③ 抗多药耐药作用,二氢青蒿素对多药耐药细胞如神经母细胞瘤多药耐药细胞也具有类似的杀伤作用^[14]。由于肿瘤的多药耐药在临床化疗中是难以克服的问题,寻找新的抗多药耐药的化合物具有重要意义,二氢青蒿素或许就是这样的代表。

从表 1 还可发现,即使是同一细胞,其 IC₅₀ 在不同研究报告中也差别较大,如 HL-60 细胞,研究报告的 IC₅₀ 可相差 20 倍^[3,12],这可能与实验方法、处理时间、统计方法以及不

同细胞的传代代数等多方面因素相关。此外,二氢青蒿素还能增强一些肿瘤细胞对放疗的敏感性^[15-16]。如用二氢青蒿素预处理人神经胶质瘤 U373MG 细胞能增强其对 γ 射线的敏感性^[16]。

诱导细胞周期阻滞是化合物诱导肿瘤细胞增殖抑制的重要机制。研究表明,二氢青蒿素可依肿瘤细胞来源不同而引发 G₁ 或 G₂/M 期阻滞,但以前者居多。二氢青蒿素处理胰腺癌 BxPC-3 和 AsPC-1 细胞 72 h 后能浓度依赖性地诱导 G₁ 期阻滞,减少处于 S 期的细胞数量,但对 G₂/M 期无明显影响。同时二氢青蒿素处理后均能促使两株细胞中细胞周期

表 1 二氢青蒿素的体外抗肿瘤作用

组织来源	细胞	IC ₅₀ / μmol·L ⁻¹	时间/ h	方法	文献	组织来源	细胞	IC ₅₀ / μmol·L ⁻¹	时间/ h	方法	文献	
白血病	U937	0.92	72	MTT	[3]	乳腺癌	MCF-7	5.27	72	SRB	[3]	
	K562	3.76	72	MTT	[3]		MDA-MB-231	>20	72	SRB	[3]	
	Jurkat	0.65	72	MTT	[12]		MDA-MB-435 *	0.49	72	SRB	[3]	
	HL-60	0.11	72	MTT	[3]		前列腺癌	DU145	>20	72	SRB	[3]
	HL-60	1.74	48	MTT	[17]		宫颈癌	HeLa	2.51	72	SRB	[3]
	HL-60	2.41	72	MTT	[12]		黑色素瘤	A375	1.04	72	SRB	[3]
结肠癌	HT29	0.82	72	SRB	[3]	口腔鳞癌	KB	1.87	72	SRB	[3]	
	Lovo	4.27	72	SRB	[3]	骨肉瘤	U2OS	7.89	72	SRB	[3]	
	HCT116	1.34	72	SRB	[3]	横纹肌肉瘤	RH30	4.95	72	SRB	[3]	
肝癌	SMMC7721	5.97	72	SRB	[3]	神经母细胞瘤	UKF-NB-3	4.50	-	MTT	[14]	
	BEL-7402	4.65	72	SRB	[3]	UKF-NB-3 ⁺ VCR ¹⁰	2.09	-	MTT	[14]		
	HepG2	13.35	48	MTT	[8]	UKF-NB-3 ⁺ DOX ²⁰	3.18	-	MTT	[14]		
	Hep3B	10.3	48	MTT	[8]	UKF-NB-3 ⁺ CDDP ¹⁰⁰⁰	24.9	-	MTT	[14]		
	Huh-7	9.6	48	MTT	[8]	UKF-NB-3 ⁺ TOP ¹⁵	2.24	-	MTT	[14]		
	BEL-7404	9.3	48	MTT	[8]	UKF-NB-3 ⁺ MEL ²⁰⁰⁰	2.85	-	MTT	[14]		
胃癌	MKN-28	1.81	72	SRB	[3]	UKF-NB-3 ⁺ ETO ¹⁰⁰	3.90	-	MTT	[14]		
	MKN-45	13.61	72	SRB	[3]	UKF-NB-6	6.24	-	MTT	[14]		
	SCG-7901	1.08	72	SRB	[3]	UKF-NB-6 ⁺ VCR ¹⁰	11.95	-	MTT	[14]		
胰腺癌	BxPC-3	33.6	72	MTT	[6]	UKF-NB-6 ⁺ DOX ²⁰	7.30	-	MTT	[14]		
	AsPC-1	49.9	72	MTT	[6]	UKF-NB-6 ⁺ CDDP ¹⁰⁰⁰	6.67	-	MTT	[14]		
肺癌	NCI-H23	5.54	72	SRB	[3]	UKF-NB-6 ⁺ TOP ¹⁵	5.35	-	MTT	[14]		
	SPC-A-1	29.9	48	MTT	[18]	IMR-32	3.15	-	MTT	[14]		
	A549	>20	72	SRB	[3]	IMR-32 ⁺ DOX ²⁰	3.69	-	MTT	[14]		
卵巢癌	OVCA-420	5.64	48	MTT	[13]	IMR-32 ⁺ CDDP ¹⁰⁰⁰	4.03	-	MTT	[14]		
	OVCA-439	3.83	48	MTT	[13]	IMR-32 ⁺ MEL ²⁰⁰⁰	2.46	-	MTT	[14]		
	OVCA-433	4.48	48	MTT	[13]	非肿瘤细胞	PBMC	>250	72	MTT	[12]	
	OVCAR-10	5.72	48	MTT	[13]	7702	167.7	48	MTT	[8]		
	HEY	5.51	48	MTT	[13]	IOSE144	106.03	48	MTT	[7]		
	OVCA-432	14.0	48	MTT	[13]	HOSE17	52.4	48	MTT	[13]		
	OVCAR-3	14.9	48	MTT	[13]	HOSE636	45.4	48	MTT	[13]		
	OCC1	13.8	48	MTT	[13]	HOSE642	54.9	48	MTT	[13]		
	SK-OV-3	14.6	48	MTT	[13]	HOSE697	47.4	48	MTT	[13]		
	SK-OV-3	>20	72	SRB	[3]	HOSE713	44.6	48	MTT	[13]		
ALST	15.2	48	MTT	[13]	HOSE726	48.8	48	MTT	[13]			
OVCAR-3	6.58	48	MTT	[7]	HOSE730	53.1	48	MTT	[13]			
A2780	16.45	48	MTT	[7]								

IC₅₀: 半数抑制浓度; * 原认为 MDA-MB-435 为乳腺癌细胞,现多认为是黑色素瘤细胞,本文中根据原始文献仍将其归于乳腺癌; -: 文献中未显示作用时间。

蛋白 E, CDK2, CDK4 和 CDK6 表达下降以及周期阻滞蛋白 P27^{kip} 升高,这一效应可能与其抑制 NF- κ B 的激活有关^[19]。Wang 等^[10] 研究也发现,二氢青蒿素处理胰腺癌 BxPC-3 和 PANC-1 细胞 72 h 后能有效诱导 G₁ 期阻滞。NF- κ B 失活导致的下游蛋白如细胞周期蛋白 D1 和 c-MYC 的减少可能是其主要机制。二氢青蒿素还能诱导结肠癌^[4] 和肝癌^[8] 等不同组织来源的肿瘤细胞 G₁ 期阻滞,影响相关蛋白表达。细胞内重要转录因子 P53 似乎没有参与二氢青蒿素诱导的周期阻滞,如 p53 野生型的 HepG2 细胞和 p53 缺失的 Hep3B 细胞经二氢青蒿素处理后均能产生 G₁ 期周期阻滞,并且细胞周期蛋白 D, 细胞周期蛋白 E 和 CDK4 的表达均被有效抑制,而周期阻滞蛋白 P21 的表达均升高^[8]。二氢青蒿素也能诱导其他类型的细胞周期阻滞,如二氢青蒿素可通过诱导卵巢癌 OVCA-420 细胞 G₂/M 期阻滞抑制其增殖^[13]。这种差异一方面可能由于肿瘤细胞来源以及实验条件不同所致,另一方面可能是统计方法的差异造成的,对于凋亡细胞是否应算入周期统计时不同实验室处理方法并不一致。但二氢青蒿素诱导肿瘤细胞周期阻滞已是不争的事实,在其发挥抗肿瘤过程中发挥重要作用。

引发细胞凋亡是绝大多数抗肿瘤化合物所具有的共同特征和机制之一,也是导致肿瘤细胞增殖抑制的又一重要机制。研究表明,二氢青蒿素可显著诱导不同来源的肿瘤细胞凋亡。白血病 HL-60 细胞经二氢青蒿素处理后出现明显细胞凋亡,其机制可能是通过激活胱天蛋白酶 3, 胱天蛋白酶 7, 胱天蛋白酶 8, 胱天蛋白酶 9 和 DNA 修复酶聚 ADP 核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP), 促发细胞凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor) 释放入细胞质等^[3,12]。对于实体瘤细胞如结肠癌 HCT116 细胞, 卵巢癌 OVCA-420 细胞和 A2780 细胞, 肝癌 HepG2 细胞和 Hep3B 细胞, 肺癌 ASTC-a-1 细胞, 前列腺癌 DU145 细胞, PC3 细胞和 LNCaP 细胞等,二氢青蒿素也能诱导其细胞凋亡^[4,7-8,13,20-21]。二氢青蒿素在不同组织来源的肿瘤细胞中可激活死亡受体或线粒体介导的细胞凋亡通路^[3,7,15,20]。Handrick 等^[15] 最新研究表明,二氢青蒿素处理淋巴瘤 Jurkat 细胞后可诱导促凋亡蛋白 NOXA 表达并激活 Bak。通过 siRNA 手段干扰 NOXA 或 Bak 的表达均能有效抑制二氢青蒿素诱导的细胞凋亡,特别是在 Bak 和 Bax 双缺失的 JcAm 细胞中,二氢青蒿素几乎不引发细胞凋亡,提示 Bcl-2 家族在二氢青蒿素诱导凋亡中起重要作用。

丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路在调节细胞周期、凋亡和分化等方面具有重要作用,在已知的 MAPK 中细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulating kinase, ERK), P38 MAPK 和 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 得到广泛研究^[22]。有研究表明,MAPK 通路在二氢青蒿素诱导的细胞凋亡中发挥重要作用^[3,23-24]。二氢青蒿素能激活白血病 HL-60 细胞和肺癌 PC-14 细胞的 P38 MAPK 蛋白,其诱导的细胞凋亡可被 P38 MAPK 的抑制剂 SB203580 或 SB202190 所逆转^[3,24],提示 P38 MAPK 参与了二氢青蒿素诱导的凋亡。最近 Lu 等^[23] 发现,二氢青蒿素与 JNK 抑制剂 SP600125 联合使用能增强二氢青蒿素对 ASTC-a-1 细胞的增殖抑制作用,可能是通过增强促凋亡蛋白 Bax 的线粒体移位并最终增强其引发的细胞凋亡。然而这一结果并不适用于所有肿瘤细胞,如 SP600125 并不能增强二氢青蒿素诱导的 HL-60 细胞凋亡^[3],提示 JNK

通路在二氢青蒿素诱导的细胞凋亡中的作用可能具有细胞特异性。

二氢青蒿素促发的细胞凋亡可能也不依赖于 P53^[8,25]。如 Hou 等^[8] 发现,二氢青蒿素无论在 p53 野生的 HepG2 细胞还是 p53 缺失的 Hep3B 细胞中均能有效升高 Bax,降低 Bcl-2,激活胱天蛋白酶 3 并诱导细胞凋亡。此外,高浓度的二氢青蒿素也不能升高 HeLa 细胞 P53 的表达,但能有效激活胱天蛋白酶 9 和 PARP 并诱导 HeLa 细胞凋亡^[25]。

最新研究表明,二氢青蒿素可显著诱导高表达癌蛋白 c-MYC 的肿瘤细胞凋亡。对二氢青蒿素相对耐受的细胞中高表达 c-MYC 可增强其敏感性,而在二氢青蒿素敏感的细胞中低表达 c-MYC 则会使二氢青蒿素诱导凋亡能力减弱^[5]。二氢青蒿素可以引发 c-MYC 高表达肿瘤细胞中 c-MYC 磷酸化增强,从而加速 c-MYC 蛋白的降解^[5]。此外,二氢青蒿素还能升高细胞内 GADD153 蛋白,并使其核定位增加,从而引发内质网应激效应,导致细胞凋亡^[4]。

2.2 抑制肿瘤新生血管生成

肿瘤的生长和转移依赖新生血管的生成,抑制血管生成是抗肿瘤药物研发的热点之一。研究表明,二氢青蒿素具有抗肿瘤新生血管生成的作用。二氢青蒿素能浓度依赖性和时间依赖性地抑制人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 增殖及血管内皮生长因子诱导的细胞增殖^[26-27],同时二氢青蒿素还可抑制 HUVEC 的迁移和管腔形成^[26]。Chen 等^[27] 发现,二氢青蒿素能有效抑制 HUVEC 上血管内皮生长因子受体 Flt-1 和 KDR/Flk-1 的表达。此外,二氢青蒿素能浓度依赖性地下调慢性粒细胞白血病 K562 细胞血管内皮生长因子的表达和分泌,当其作用于 K562 细胞后收集培养液用于鸡胚尿囊膜实验,并以正常培养 K562 细胞中的培养液为对照发现,经过二氢青蒿素处理得到的培养液和对照组比较能显著抑制新生血管的生成^[28]。

2.3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

侵袭和转移是恶性肿瘤的基本特征之一,也是造成肿瘤治疗失败和患者死亡的重要原因。因此,有效控制侵袭和转移是治疗肿瘤的有效途径之一。肿瘤细胞间去黏附、基底膜降解、血管或淋巴转移等是肿瘤转移的基本过程。在体外,二氢青蒿素具有较强的抑制肿瘤转移的作用。划痕实验结果表明,无显著细胞毒性浓度的二氢青蒿素可显著抑制纤维瘤 HT-1080 细胞划痕的愈合^[29];Transwell 迁移实验结果表明,二氢青蒿素可显著抑制佛波醇-12-豆蔻酸酯-13-乙酸酯 (phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA) 诱导的 HT-1080 细胞迁移^[29]。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 家族蛋白在肿瘤的侵袭和转移过程中发挥重要作用,Hwang 等^[29] 进一步研究了二氢青蒿素对 MMP2 和 MMP9 的影响,结果发现二氢青蒿素能剂量依赖性地抑制 PMA 所诱导的 MMP2 和 MMP9 表达和活性。进一步研究发现,二氢青蒿素对 MMP2 和 MMP9 影响的分子机制主要是通过抑制 PKC α /Raf/MAPK 途径及转录因子 NF- κ B 和 AP-1 的激活实现的。Wang 等^[30] 研究表明,二氢青蒿素也能诱导小鼠淋巴内皮细胞凋亡及管腔形成,这也可能是其抑制肿瘤细胞淋巴转移的原因之一。

3 二氢青蒿素抗肿瘤可能的作用靶点

与众多中药来源的活性成分类似,尽管二氢青蒿素具有

广泛的细胞效应,但是对于其抗肿瘤作用的直接靶点仍未明确。此外,活性氧是否参与了其抗肿瘤过程,研究者在不同模型上获得了不同的结果^[3,25],这可能与不同研究者所选用的细胞类型、实验方案和处理时间等多方面因素相关。近年来随着研究的不断深入,提示二氢青蒿素抗肿瘤作用的直接靶点可能是细胞内的亚铁或亚铁血红素。铁是细胞内的重要元素,特别在增殖旺盛的肿瘤细胞中含有丰富的铁,在一定条件下高价态的铁可转变为亚铁。亚铁血红素由亚铁和原卟啉IX环组成,在细胞内广泛分布,在氧传递和电子转移等方面有重要作用。亚铁或亚铁血红素作为二氢青蒿素的直接作用靶点有如下研究结果支持:① 铁螯合剂去铁敏预处理肿瘤细胞可以有效逆转二氢青蒿素诱导的多种肿瘤细胞的增殖抑制或细胞凋亡^[3,25,31],肿瘤细胞中外源性的亚铁或转铁蛋白结合铁(transferrin-bound iron)的加入则明显增强其抗肿瘤作用^[31-32];② 氨基酮戊酸(aminolevulinic acid)和原卟啉IX等在增加细胞中亚铁血红素表达的同时显著增强二氢青蒿素的细胞毒性,琥珀酰丙酮(succinyl acetone)减少亚铁血红素合成后则逆转二氢青蒿素的细胞毒作用^[32];③ 细胞内亚铁可与二氢青蒿素中的过氧桥结构发生反应并生成碳中心自由基进而抑制细胞增殖^[12]。当然,这些结果还需要进一步在整体动物实验中证实。

4 展望

二氢青蒿素是近年来发现的一个具有较好开发前景的抗肿瘤化合物,其抗肿瘤谱较广,在体内外对多种肿瘤的生长均具有明显的抑制作用;抗肿瘤活性较强,体外对肿瘤细胞的 IC_{50} 可达 nmol 水平,与一些化疗药物疗效相当;靶向肿瘤细胞特异性较强,对正常组织细胞毒性较低;同时对部分多药耐药细胞依然有效;且与多种抗肿瘤药物联合应用时均具有增效作用。同时,因其作用靶点独特,对其具体作用机制的研究可能提供抗肿瘤作用的全新药物靶点。然而,该类化合物也存在着不可忽视的神经毒性,特别是对脑干的损伤^[33]。而其对抗新生血管的生成则意味着其可能具有一定的胚胎毒性。因此,采用药物化学手段对其进行结构改造以期获得疗效更好和毒性更小的衍生物或通过药剂学手段开展二氢青蒿素不同新剂型的研究以期降低毒性等均具有重要意义。

参考文献:

- [1] Efferth T. Willmar Schwabe Award 2006; antiplasmodial and antitumor activity of artemisinin-from bench to bedside[J]. *Planta Med*, 2007, **73**(4):299-309.
- [2] Lu JJ. Progress in the research on the anti-cancer activity of artemisinin compounds[J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2010, **26**(6):818-820.
- [3] Lu JJ, Meng LH, Cai YJ, Chen Q, Tong LJ, Lin LP, et al. Dihydroartemisinin induces apoptosis in HL-60 leukemia cells dependent of iron and p38 mitogen-activated protein kinase activation but independent of reactive oxygen species[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, **7**(7):1017-1023.
- [4] Lu JJ, Chen SM, Zhang XW, Ding J, Meng LH. The anti-cancer activity of dihydroartemisinin is associated with induction of iron-dependent endoplasmic reticulum stress in colorectal carcinoma HCT116 cells[J/OL]. *Invest New Drugs*, 2011, **29**(6):1276-1283.
- [5] Lu JJ, Meng LH, Shankavaram UT, Zhu CH, Tong LJ, Chen G, et al. Dihydroartemisinin accelerates c-MYC oncoprotein degradation and induces apoptosis in c-MYC-over expressing tumor cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, **80**(1):22-30.
- [6] Chen H, Sun B, Pan S, Jiang H, Sun X. Dihydroartemisinin inhibits growth of pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Anticancer Drugs*, 2009, **20**(2):131-140.
- [7] Chen T, Li M, Zhang R, Wang H. Dihydroartemisinin induces apoptosis and sensitizes human ovarian cancer cells to carboplatin therapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, **13**(7):1358-1370.
- [8] Hou J, Wang D, Zhang R, Wang H. Experimental therapy of hepatoma with artemisinin and its derivatives: *in vitro* and *in vivo* activity, chemosensitization, and mechanisms of action[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, **14**(17):5519-5530.
- [9] Zhou HJ, Zhang JL, Li A, Wang Z, Lou XE. Dihydroartemisinin improves the efficiency of chemotherapeutics in lung carcinomas *in vivo* and inhibits murine Lewis lung carcinoma cell line growth *in vitro*[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, **66**(1):21-29.
- [10] Wang SJ, Gao Y, Chen H, Kong R, Jiang HC, Pan SH, et al. Dihydroartemisinin inactivates NF-kappaB and potentiates the anti-tumor effect of gemcitabine on pancreatic cancer both *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cancer Lett*, 2010, **293**(1):99-108.
- [11] Zhang JL, Wang Z, Zhuang BB, Zhou HJ. Action mechanism of dihydroartemisinin combined with COX-2 inhibitor in S180 carcinoma[J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2009, **25**(3):308-312.
- [12] Mercer AE, Maggs JL, Sun XM, Cohen GM, Chadwick J, O'Neill PM, et al. Evidence for the involvement of carbon-centered radicals in the induction of apoptotic cell death by artemisinin compounds[J]. *J Biol Chem*, 2007, **282**(13):9372-9382.
- [13] Jiao Y, Ge CM, Meng QH, Cao JP, Tong J, Fan SJ. Dihydroartemisinin is an inhibitor of ovarian cancer cell growth[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, **28**(7):1045-1056.
- [14] Michaelis M, Kleinschmidt MC, Barth S, Rothweiler F, Geiler J, Breitling R, et al. Anti-cancer effects of artesunate in a panel of chemoresistant neuroblastoma cell lines[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, **79**(2):130-136.
- [15] Handrick R, Ontikatz T, Bauer KD, Freier F, Rübél A, Dürig J, et al. Dihydroartemisinin induces apoptosis by a Bak-dependent intrinsic pathway[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, **9**(9):2497-2510.
- [16] Kim SJ, Kim MS, Lee JW, Lee CH, Yoo H, Shin SH, et al. Dihydroartemisinin enhances radiosensitivity of human glioma cells *in vitro*[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, **132**(2):129-135.
- [17] Zhou HJ, Wang Z, Li A. Dihydroartemisinin induces apoptosis in human leukemia cells HL60 via downregulation of transferrin receptor expression[J]. *Anticancer Drugs*, 2008, **19**(3):247-255.
- [18] Mu D, Chen W, Yu B, Zhang C, Zhang Y, Qi H. Calcium and survivin are involved in the induction of apoptosis by dihydroartemisinin in human lung cancer SPC-A-1 cells[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2007, **29**(1):33-38.
- [19] Chen H, Sun B, Wang S, Pan S, Gao Y, Bai X, et al. Growth inhibitory effects of dihydroartemisinin on pancreatic cancer cells; involvement of cell cycle arrest and inactivation of nuclear factor-

- kappaB[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, **136**(6):897-903.
- [20] He Q, Shi J, Shen XL, An J, Sun H, Wang L, *et al*. Dihydroartemisinin upregulates death receptor 5 expression and cooperates with TRAIL to induce apoptosis in human prostate cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, **9**(10):819-824.
- [21] Lu YY, Chen TS, Qu JL, Pan WL, Sun L, Wei XB. Dihydroartemisinin (DHA) induces caspase-3-dependent apoptosis in human lung adenocarcinoma ASTC-a-1 cells [J]. *J Biomed Sci*, 2009, **16**:16.
- [22] Boldt S, Kolch W. Targeting MAPK signalling: Prometheus' fire or Pandora's box [J]? *Curr Pharm Des*, 2004, **10**(16):1885-1905.
- [23] Lu YY, Chen TS, Wang XP, Qu JL, Chen M. The JNK inhibitor SP600125 enhances dihydroartemisinin-induced apoptosis by accelerating Bax translocation into mitochondria in human lung adenocarcinoma cells [J]. *FEBS Lett*, 2010, **584**(18):4019-4026.
- [24] Mu D, Zhang W, Chu D, Liu T, Xie Y, Fu E, *et al*. The role of calcium, P38 MAPK in dihydroartemisinin-induced apoptosis of lung cancer PC-14 cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, **61**(4):639-645.
- [25] Disbrow GL, Baegle AC, Kierpiec KA, Yuan H, Centeno JA, Thibodeaux CA, *et al*. Dihydroartemisinin is cytotoxic to papillomavirus-expressing epithelial cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Res*, 2005, **65**(23):10854-10861.
- [26] Chen HH, Zhou HJ, Fang X. Inhibition of human cancer cell line growth and human umbilical vein endothelial cell angiogenesis by artemisinin derivatives *in vitro* [J]. *Pharmacol Res*, 2003, **48**(3):231-236.
- [27] Chen HH, Zhou HJ, Wang WQ, Wu GD. Antimalarial dihydroartemisinin also inhibits angiogenesis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004, **53**(5):423-432.
- [28] Lee J, Zhou HJ, Wu XH. Dihydroartemisinin downregulates vascular endothelial growth factor expression and induces apoptosis in chronic myeloid leukemia K562 cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, **57**(2):213-220.
- [29] Hwang YP, Yun HJ, Kim HG, Han EH, Lee GW, Jeong HG. Suppression of PMA-induced tumor cell invasion by dihydroartemisinin via inhibition of PKCalpha/Raf/MAPKs and NF-kappaB/AP-1-dependent mechanisms [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, **79**(12):1714-1726.
- [30] Wang J, Guo Y, Zhang BC, Chen ZT, Gao JF. Induction of apoptosis and inhibition of cell migration and tube-like formation by dihydroartemisinin in murine lymphatic endothelial cells [J]. *Pharmacology*, 2007, **80**(4):207-218.
- [31] Huang XJ, Ma ZQ, Zhang WP, Lu YB, Wei EQ. Dihydroartemisinin exerts cytotoxic effects and inhibits hypoxia inducible factor-1alpha activation in C6 glioma cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, **59**(6):849-856.
- [32] Zhang S, Gerhard GS. Heme mediates cytotoxicity from artemisinin and serves as a general anti-proliferation target [J]. *PLoS One*, 2009, **4**(10):e7472.
- [33] Genovese RF, Newman DB. Understanding artemisinin-induced brainstem neurotoxicity [J]. *Arch Toxicol*, 2008, **82**(6):379-385.

Progress in anti-neoplastic effects and mechanisms of dihydroartemisinin

LU Jin-jian^{1,2,3}, HUANG Ming-qing^{1,2,4}, CHEN Xiu-ping^{1,2}, WANG Yi-tao^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, 2. Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau 999078, China; 3. College of Life Sciences, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, China; 4. College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China)

Abstract: Dihydroartemisinin, an important artemisinin derivative, presents excellent anti-neoplastic potential. This article reviews the latest progress in the anti-cancer activity of dihydroartemisinin and the possible mechanisms including anti-proliferation, cell cycle arrest, apoptosis induction, anti-angiogenesis and anti-metastasis. Iron (II) or heme may be the direct target for dihydroartemisinin. The broad anti-cancer spectrum, the low toxicity to normal cells and the potential of anti-multi-drug resistant cells make it a likely new anti-cancer candidate compound.

Key words: dihydroartemisinin; antineoplastic agents; cell proliferation; neoangiogenesis; tumor metastasis

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China (81001450); Foundation of Education of Zhejiang Province (Y201016139); Emphasis Program of Science and Research Fund of Zhejiang Chinese Medicine University (2009ZZ04); and Science and Technology Development Fund of Macau Special Administrative Region (029/2007/A2)

Corresponding author: WANG Yi-tao, E-mail: ytwang@umac.mo

(收稿日期: 2011-03-14 接受日期: 2011-04-21)
(本文编辑: 齐春会)