

· 综述 ·

青蒿素及其衍生物抗胃肠道肿瘤作用研究进展^{*}

沈晓东 曹奕鸥 苏畅[▲]

摘要 青蒿素及其衍生物可通过阻滞肿瘤细胞周期、抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抗肿瘤血管生成、调控肿瘤细胞自噬、介导铁死亡及作为放疗增敏剂等发挥抗胃肠道肿瘤作用。今后需进一步挖掘青蒿素及其衍生物抗肿瘤机制研究,为其临床应用提供更加有力的理论和实验证据。

关键词 青蒿素;衍生物;胃肠道肿瘤;作用机制

胃肠道肿瘤是常见的消化道肿瘤,统计数据示^[1],我国胃癌、结直肠癌发病率分别居于实体瘤的第二位和第三位,死亡率分别位于第三位和第五位。尽管近年开发了许多早期筛查及治疗方案,但胃肠道肿瘤患者的总体生存率在过去 20 年内并没有大幅度提高,因而亟需探寻新的治疗策略。青蒿素为普通型恶性疟疾的首选治疗药物,被称为“传统中医献给世界的礼物”。既往研究^[2]表明,除抗疟作用之外,青蒿素及其衍生物尚具有较强的抑制肿瘤细胞的作用,同时对正常组织细胞的活性影响极小,在抗肿瘤治疗方面的应用前景广阔。本文就近年来青蒿素及其衍生物抗胃肠肿瘤作用和分子机制方面的研究进行综述。

1 阻滞细胞周期、抑制增殖

阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖是许多抗肿瘤药物发挥作用的重要途径。细胞周期被阻滞后,肿瘤细胞增殖被抑制,同时诱发程序性死亡,严重影响肿瘤的代谢及生长。高川等^[3]研究表明,双氢青蒿素可呈浓度依赖性下调低分化人胃癌细胞株 BGC-823 细胞 cyclin D1 蛋白的表达,同时上调 MTS (multiple tumor suppressor 1) 基因编码的 p16 蛋白的表达,阻滞细胞周期进程于 G0/G1 期,抑制人胃癌细胞的增殖。钱斌等^[4]在中分化胃癌 SGC-7901 细胞株中的研究也得到了类似的结论,同时该研究还发现青蒿素能够通过抑制基质金属蛋白酶的表达来抑制胃癌细胞的侵袭。刘洪伟等^[5]研究显示,双氢青蒿素可能是通过抑制蓬乱蛋白 Dsh 同源物 2 (Dvl2) 而减少糖原合成酶激酶-3

(GSK-3 β) 磷酸化,进而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,进一步抑制下游 Cyclin D1 等靶基因的转录,从而抑制胃癌 BGC-823 和 SGC-7901 细胞的增殖。Bai 等^[6]研究显示,双氢青蒿素灌胃可抑制结肠炎相关性结肠癌小鼠模型的肠道炎症,且可通过阻滞细胞周期,抑制肿瘤生长。

2 诱导凋亡

凋亡缺陷或受阻是肿瘤细胞的重要生物学特征之一,肿瘤细胞中调控细胞自主有序死亡的基因发生突变,赋予了其无限增长的能力,因此诱导肿瘤细胞凋亡,可以达到肿瘤消退的治疗作用。王国丽等^[7]利用 RT ProfilerTM PCR Array Human Apoptosis 和实时定量 PCR 方法对结肠癌 HCT116 细胞株的 84 种凋亡基因表达进行了 mRNA 水平的检测,结果显示,与未经干预的 HCT116 细胞相比,经双氢青蒿素处理的结肠癌细胞株 TNF α 、TRAILR、CASP、GADD45 等促凋亡基因的表达显著上调;BCL2、AKT、BAG1 等抗凋亡基因表达显著下调。郭颖等^[8]研究发现,经青蒿琥酯处理 48 h 后,结肠癌 Lovo 细胞出现染色质核膜下聚集、胞质空泡化、凋亡小体形成等细胞凋亡的典型表现,同时,伴随 Caspase-3、Bax 等促凋亡基因蛋白的表达上调,而 Bcl-2 等抗凋亡基因蛋白下调。陈乐彤等^[9]研究显示,青蒿琥酯作用于胃癌细胞株 SGC-7901 后,可明显降低细胞线粒体膜电位水平,同时抑制细胞 Bcl-2 蛋白表达,上调 Bax 及 Caspase-3 蛋白表达,从而推测青蒿琥酯系通过降低细胞线粒体膜电位诱导 SGC-7901 细胞发生凋亡。刘元等^[10]在 SGC-7901 胃癌细胞株裸鼠皮下移植瘤的研究中发现,青蒿素灌胃治疗可明显抑制肿瘤的生长,并认为该作用与青蒿素在体内诱导肿瘤细胞凋亡相关。

^{*} 基金项目 上海市闵行区科委自然科学基金项目 (No. 2019MHZ112)

[▲] 通讯作者 苏畅,男,副主任医师,硕士研究生导师。研究方向:天然产物抗肿瘤治疗。E-mail:suchang_jx@126.com

• 作者单位 复旦大学附属中山医院闵行分院(上海 201199)

3 抗新生血管形成

肿瘤细胞无限制的增殖及旺盛的代谢均需要大量的养分,为满足自身的需要,其本身可产生如低氧诱导因子-1、血管内皮生长因子等蛋白,促进肿瘤微环境内血管生成。抑制肿瘤血管的生成,切断肿瘤的养供可能明显阻止肿瘤组织的发展和扩散转移。Dong 等^[11]在人脐静脉血管内皮细胞血管生成模型中证实了,双氢青蒿素可通过抑制核因子 κ B p65 核转位,同时提升 IkB- α 活性,下调血管内皮生长因子受体 2 的表达,从而抑制新生血管的形成。王爱军等^[12]研究显示,胃癌细胞株 SGC7901 经双氢青蒿素处理后,SGC7901 细胞中 VEGF-C、COX-2、VCAM-1 基因的表达抑制,同时 PTEN 的表达上调,胃癌肿瘤血管生成受到抑制。Sneh 等^[13]在 1,2-二甲基胍(DMH)诱导的大鼠结肠癌模型中的研究显示,青蒿琥酯能下调 β -连环蛋白的信号传导,降低血管内皮生长因子等血管生成标志物以及基质金属蛋白酶-9 的表达水平,从而抑制结肠癌的肿瘤血管生成。

4 诱导自噬

自噬是细胞为实现本身内部细胞器的更新和代谢而进行的有限制性的自我消化过程。在肿瘤的发生、发展过程中,自噬具有双重调节功能,而青蒿素及其衍生物针对肿瘤的不同时期对自噬也有不同的调控作用。在肿瘤发生早期,自噬为肿瘤细胞提供养分促进其生长,而青蒿素及其衍生物起到抑制自噬的作用。Button 等^[14]研究表明,青蒿琥酯可阻止溶酶体与自噬体的结合,阻抑神经胶质瘤细胞发生自噬,而这种自噬抑制与青蒿琥酯诱导的肿瘤细胞死亡有协同作用。目前针对青蒿素及其衍生物在胃肠道肿瘤早期对自噬调控作用的研究尚未见报道。现有的研究多显示青蒿素及其衍生物通过诱导胃肠道细胞发生自噬发挥抗肿瘤作用。王红钰等^[15]研究显示,双氢青蒿素可抑制胃癌细胞株 SGC7901 自噬负调控 Akt/mTOR 信号转导通路激活,细胞内自噬标志蛋白 LC3-II 和自噬相关蛋白 Beclin-1 表达升高,细胞酸性自噬小体含量增加,伴随细胞凋亡率显著增加。Hu 等^[16]研究显示,双氢青蒿素通过抑制结肠癌细胞株 HCT116 中 NF- κ B 的活性,增加活性氧的积累,诱导肿瘤细胞自噬的发生。

5 介导铁死亡

铁死亡是一种细胞程序性死亡模式,其特征为铁元素依赖的脂质过氧化物蓄积,引发细胞致死性氧化

损伤^[17]。作为新型调节性细胞死亡模式,铁死亡逐渐成为抗肿瘤学界的研究热点。胃肠道肿瘤的发生、发展同样受到铁死亡的调控。黄玉等^[18]通过生物信息学分析筛选出 NOX4、NOX5、GLS2 等 8 个影响胃腺癌患者预后的铁死亡相关基因,并构建了预后相关风险模型,该风险模型能够较好地预测患者生存率。Zhu 等^[19]采用相似的方法研究了铁死亡相关基因在结肠癌患者中的表达情况,筛选了 15 种与结肠癌患者的预后相关的铁死亡相关基因。青蒿素及其衍生物皆包含内过氧化物桥结构,可与亚铁离子反应生成自由基,而激活铁死亡途径的关键要素之一也是铁元素,提示青蒿素与铁死亡之间存在紧密联系。Ooko 等^[20]发现了青蒿素衍生物与 59 个细胞系中的包括转铁蛋白、转铁蛋白受体、乳铁蛋白等基因在内的 20 个铁相关基因有关。Yang 等^[21]研究表明,青蒿素衍生物青蒿琥酯可启动肿瘤细胞内溶酶体的功能,推动铁蛋白水解,升高细胞内铁浓度。Otto-Slusarczyk^[22]研究显示,在含人体生理水平的全转铁蛋白和亚麻酸的培养条件下,青蒿素和双氢青蒿素对原发性结肠癌细胞株 SW480 及转移性结肠癌细胞株 SW620 的抑制作用大大增强,这种增强效应与青蒿素充分发挥了促肿瘤细胞铁死亡作用有关。Chen 等^[23]研究发现,青蒿素和双氢青蒿素皆能以溶酶体依赖的方式增强结肠癌细胞株 HCT116 及 HT29 对半胱氨酸缺乏和 GPX4 抑制所诱导的铁死亡的敏感性。

6 对放、化疗药物的增敏作用

青蒿素及其衍生物协同化疗药物杀伤胃肠道肿瘤细胞主要体现在提高化疗药物的细胞毒作用和逆转肿瘤对化疗药的耐药性两个方面。郭锰等^[24]研究表明,青蒿素和顺铂皆可抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖及上皮间质转化,并诱导其凋亡,同时应用青蒿素和顺铂具有协同增效作用。李霖等^[25]研究显示,与一单独用药相比,双氢青蒿素和奥沙利铂联合使用后,结肠癌 HCT116 细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2/Bax 下调,casepase-3、casepase-8 活性升高,肿瘤细胞凋亡率进一步提升。柯于培等^[26]研究也表明,青蒿素联合吉西他滨对结肠癌细胞株 LOVO、HT29 可产生协同抑制作用,通过激活线粒体途径介导结肠癌细胞发生凋亡。陶鹏宇等^[27]研究显示,联合双氢青蒿素和阿霉素后,人结肠癌耐药细胞 HCT8/ADR 中 LC3-II 的表达增加,细胞凋亡率显著升高,其机制可能为双氢青蒿素可通过增强自噬的方式恢复耐药细胞株对阿霉素的敏感性。放疗是直肠癌综合治疗的重要组成部分,

青蒿素及其衍生物可通过阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡协同放疗杀伤肿瘤细胞。熊伟等研究^[28]证实,在联合青蒿素衍生物蒿甲醚的情况下,人结肠癌细胞株 HCT116 和 HT29 的平均放射致死剂量 D₀ 值从 2.38、2.92Gy 分别降至 1.82、2.34Gy,放射增敏比分别为 1.31、1.25。葛吕等^[29]通过人结肠癌裸鼠移植瘤进一步体内证实了蒿甲醚的放疗增敏作用,并认为蒿甲醚是通过调控放疗抵抗人结肠癌细胞 HCT116-CRR 的上皮-间质转化逆转其放疗抵抗性的。邓平等^[30]研究显示,青蒿素可活化 Lovo 细胞内 NF- κ B 活性,同时增加 Bcl-2 和 C-FLIP 的表达,强化放射线诱导的肿瘤细胞线粒体和非线粒体的凋亡。

7 小结与展望

青蒿素及其衍生物可通过阻滞细胞周期、抑制增殖、诱导凋亡、抗肿瘤血管生成、调控自噬、介导铁死亡以及作为放疗增敏剂等多种效应抑制肿瘤发展,在胃肠道肿瘤治疗方面有着广阔的应用前景。但青蒿素及其衍生物调控自噬和介导铁死亡抗胃肠道肿瘤作用的研究尚处于起步阶段,缺乏相应的体内实验探索;青蒿素及其衍生物对胃肠道间质瘤的作用研究未见报道;肿瘤细胞对青蒿素及其衍生物敏感性的影响因素亦不明确。今后需进一步加强该方面的研究,为青蒿素及其衍生物应用于胃肠道肿瘤临床治疗提供更加有力的理论依据和实验证据。

参考文献

- [1] CHEN W, SUN K, ZHENG R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1):1-12.
- [2] PETER S, JAMA S, ALVEN S, et al. Artemisinin and derivatives-based hybrid compounds: promising therapeutics for the treatment of cancer and malaria[J]. *Molecules*, 2021, 26(24):7521.
- [3] 高川, 马敏俊, 何志刚, 等. 二氢青蒿素对体外培养胃癌细胞株 BGC-823 周期蛋白 D1 P16 蛋白表达的影响[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(4):508-511.
- [4] 钱斌, 李小军, 陈蔚, 等. 青蒿素抑制胃癌细胞增殖及侵袭的实验研究[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(19):39-42.
- [5] 刘洪伟, 梅基雄. 二氢青蒿素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制胃癌细胞的增殖和侵袭[J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(5):387-394.
- [6] BAI B, WU F, YING K, XU Y, et al. Therapeutic effects of dihydroartemisinin in multiple stages of colitis-associated colorectal cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13):6225-6239.
- [7] 王国丽, 刘莹, 宿文辉, 等. 二氢青蒿素对结肠癌细胞 HCT116 凋亡基因表达图谱的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2011, 40(3):213-216.
- [8] 郭颖, 刘芳, 罗强, 等. 青蒿琥酯对结肠癌 Lovo 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(24):1879-1883.
- [9] 陈乐彤, 刘江惠, 刘亮, 等. 调控线粒体膜电位青蒿琥酯诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡作用[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(9):1932-1934.
- [10] 刘元, 钱军, 郭晨旭, 等. 青蒿素对胃癌 SGC-7901 侧群细胞裸

鼠移植瘤生长的影响[J]. *沈阳医学院学报*, 2019, 21(2):112-115

- [11] DONG F, ZHOU X, LI C, et al. Dihydroartemisinin targets VEGFR2 via the NF- κ B pathway in endothelial cells to inhibit angiogenesis[J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(11):1479-1488.
- [12] 王爱军, 施华, 郑宝军, 等. 二氢青蒿素对胃癌细胞血管生成及相关基因表达的影响[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(4):227-230.
- [13] SNEH V, PRASENJIT D, VIJAY LK. Chemoprevention by artesunate in a preclinical model of colorectal cancer involves down regulation of β -catenin, suppression of angiogenesis, cellular proliferation and induction of apoptosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 278:84-91.
- [14] BUTTON R W, LIN F, ERCOLANO E, et al. Artesunate induces necrotic cell death in schwannoma cells[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(10):e1466.
- [15] 王红钰, 王爱军, 郑宝军, 等. 二氢青蒿素诱导胃癌 SGC7901 细胞体外自噬研究[J]. *广东医学*, 2012, 33(22):3394-3397.
- [16] HU W, CHEN SS, ZHANG JL, et al. Dihydroartemisinin induces autophagy by suppressing NF- κ B activation[J]. *Cancer Lett*, 2014, 343(2):239-248.
- [17] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [18] 黄玉, 邹燕梅, 孙伟, 等. 通过生物信息学分析筛选影响胃腺癌患者预后的铁死亡相关基因[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2021, 50(5):597-602.
- [19] ZHU J, KONG W, XIE Z. Expression and Prognostic Characteristics of Ferroptosis-Related Genes in Colon Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5652.
- [20] OOKO E, SAEED M E M, KADIOGLU O, et al. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(11):1045-1054.
- [21] YANG ND, TAN SH, NG S, et al. Artesunate induces cell death in human cancer cells via enhancing lysosomal function and lysosomal degradation of ferritin[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(48):33425-33441.
- [22] OTTO-ŚLUSARCZYK D, MIELCZAREK-PUTA M, GRABOŃ W. The real cytotoxic effect of artemisinins on colon cancer cells in a physiological cell culture setting. How composition of the culture medium biases experimental findings [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(10):976.
- [23] CHEN GQ, BENTHANI F A, WU J, et al. Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1):242-254.
- [24] 郭猛, 魏艳霞, 任佳伟, 等. 青蒿素联合顺铂对胃癌细胞增殖、凋亡及上皮间质转化的影响[J]. *中成药*, 2016, 38(2):431-434.
- [25] 李雯, 刘丹丹, 周峰旭, 等. 二氢青蒿素联合奥沙利铂对人结肠癌 HCT116 细胞的增殖及凋亡的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(12):2082-2087.
- [26] 柯于培, 秦一雨, 舒涛. 青蒿素联合吉西他滨对结肠癌细胞株增殖和凋亡的影响[J]. *中成药*, 2019, 41(7):1688-1693.
- [27] 陶鹏宇, 施明杰, 黄永焯, 等. 二氢青蒿素逆转人结肠癌耐药细胞耐药性的研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2016, 33(5):698-703.
- [28] 熊伟, 蒋永新, 刘珊, 等. 蒿甲醚对人结肠癌细胞的毒性和放疗增敏作用的研究[J]. *现代预防医学*, 2015, 42(17):3197-3199.
- [29] 葛吕. 蒿甲醚增强人结肠癌裸鼠移植瘤放疗效果及其机制研究[D]. 昆明:昆明医科大学, 2017.
- [30] 邓平, 陈新文. 青蒿素对人结肠癌 Lovo 细胞放疗敏感性的影响及其机制[J]. *中国医学工程*, 2018, 26(8):14-19.

(收稿日期:2022-01-20)

(本文编辑:金冠羽)