双氢青蒿素调控肿瘤免疫微环境及在抗肿瘤联合治疗中的研究进展

余丽丽[1a]，贺晓梅[1b]，李童斐[2]，陈　鹏[1c]，黄　平[1b]，李应强[3*]
（1. 重庆中医药学院附属垫江医院 a. 门诊部，b. 护理部，c. 胸心血管乳腺外科，重庆 408300；
2. 湖北医药学院基础医学院，湖北十堰 442000；3. 重庆市垫江县人民医院肿瘤科，重庆 408300）

摘要：双氢青蒿素（dihydroartemisinin，DHA）作为一线抗疟药物，较青蒿素表现出更佳的药代动力学特征，包括更高吸收效率、组织分布更广和毒性更低。随着 DHA 多靶点抗肿瘤作用机制逐渐明确，其已被视为具有转化潜力的再利用候选抗肿瘤药物。DHA 可抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移，并诱导凋亡、自噬等。其可调控肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME），抑制血管生成、干扰肿瘤相关成纤维细胞功能以及重塑免疫细胞间信号传递，从而削弱肿瘤免疫抑制。该综述通过总结 DHA 在 TME 中的具体作用，阐述 DHA 作为一个潜在的抗肿瘤药物具有重要临床价值。

关键词：双氢青蒿素；肿瘤微环境；血管生成；肿瘤相关成纤维细胞
中图分类号：R73　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2026)07-0810-008
引用：余丽丽, 贺晓梅, 李童斐, 等. 双氢青蒿素调控肿瘤免疫微环境及在抗肿瘤联合治疗中的研究进展[J]. 世界临床药物, 2026, 47(7): 810-817. DOI：10.13683/j.wph.2026.07.016

Research progress of dihydroartemisinin in regulating tumor immune microenvironment and its application in anti-tumor combination therapy

YU Lili[1a], HE Xiaomei[1b], LI Tongfei[2], CHEN Peng[1c], HUANG Ping[1b], LI Yingqiang[3*]
(*1. a. Department Outpatient, b. Department of Nursing, c. Department of Thoracic Cardiovascular and Breast Surgery, Dianjiang Hospital Affiliated to Chongqing University of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 408300, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China; 3. Department of Oncology, Dianjiang General Hospital, Chongqing 408300, China*)

Abstract: Dihydroartemisinin (DHA), as a first-line antimalarial drug, exhibits better pharmacokinetic characteristics compared to artemisinin, including higher absorption efficiency, broader tissue distribution, and lower toxicity. As the multi-target anti-tumor mechanism of DHA has gradually become clear, it has been regarded as a repurposed anti-tumor candidate with translational potential. DHA can inhibit the proliferation, invasion and metastasis of tumor cells, and induce apoptosis and autophagy. It can also regulate the tumor microenvironment (TME), inhibit angiogenesis, interfere with the functions of cancer-associated fibroblasts, and reshape the signal transmission between immune cells, thereby weakening tumor immunosuppression. This review summarized the specific roles of DHA in the TME, and demonstrated that DHA, as a potential anti-tumor drug, held significant clinical value.

Key words: dihydroartemisinin; tumor microenvironment; angiogenesis; cancer-associated fibroblast

双氢青蒿素（dihydroartemisinin，DHA）是青蒿素类药物经体内代谢形成的主要活性产物，具有生物利用度高、抗疟活性强、毒性低和不良反应轻等优点，已广泛应用于疟疾（malaria）的临床治疗[1-2]。研究[3-4]发现，DHA 除显著抗疟外，还具有广谱抗肿瘤活性。可促进膀胱癌（carcinoma of bladder）和乳腺癌（breast cancer）细胞自噬和凋亡，抑制

收稿日期：2026-03-02
作者简介：余丽丽，研究生硕士，研究方向：慢性病管理。
通信作者：李应强，副主任医师，研究方向：肿瘤诊治。
基金项目：2023年垫江县科技局项目(djkjxm2023shmskjcxyw010)

其迁移与转移；此外，DHA 还能分别诱导结肠癌（colon cancer）和胃癌（gastric cancer）细胞周期阻滞，并促进胶质瘤（glioma）细胞铁死亡及肝细胞癌（hepatocellular carcinoma）细胞焦亡以及作为辅助药物与化疗、放疗或免疫治疗联合应用，以改善耐药性并增强疗效[5-9]。

肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）是肿瘤发生、进展的重要调控系统，其参与肿瘤起始、侵袭、转移、免疫逃逸和耐药性等各阶段。与异质性高、易发生耐药的肿瘤细胞相比，TME 中的非肿瘤细胞遗传背景相对稳定，因此靶向 TME 具有独特优势[10]。

DHA 可通过免疫调控、抗血管生成、干扰代谢适应及诱导铁死亡等方式重塑 TME。本文综述 DHA 在 TME 中的多重调控作用及其相关治疗策略的联合潜力，旨在为其作为 TME 靶向调节剂在精准肿瘤治疗中的应用提供参考。

1 DHA 的抗肿瘤活性

DHA 作为青蒿素类的主要活性代谢形式，其内含的过氧键结构在铁离子参与下可产生大量活性氧（reactive oxygen species，ROS），这是其发挥抗肿瘤活性的核心基础之一[11-12]。与传统小分子抗肿瘤药物相比，DHA 具有毒性较低、选择性高、穿透性较高及多靶点调控特性，因此在肿瘤药物再利用研究中受到广泛关注。研究[13-14]表明，DHA 的抗肿瘤功能具有多通路、多环节特点，包括诱导细胞死亡程序、干扰细胞周期、破坏肿瘤代谢稳态及调控肿瘤 - 免疫 - 基质相互作用网络等。不同于直接杀伤肿瘤细胞的传统细胞毒性药物，DHA 还表现出对 TME 的系统性调控能力，使其有望成为兼具肿瘤细胞靶向和微环境重塑作用的双功能药物。从作用机制看，DHA 可诱导凋亡、自噬性死亡、焦亡及铁死亡等多种程序性死亡。其中铁死亡被认为是 DHA 的特征性作用途径，尤其在富含铁的肿瘤组织中更具选择性优势[15]。DHA 还可通过调控 Cyclin D1、CDK4 及 Rb 等，使细胞周期停滞，并干预核因子（nuclear factor，NF）κB、STAT3、低氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/Akt、Wnt/β-catenin 等与肿瘤增殖、免疫抑制、血管生成、代谢适应及耐药相关的信号通路[16]。

总体而言，DHA 具有抗肿瘤多功能性特征，其作用不仅局限于直接抑制肿瘤细胞增殖或诱导细胞死亡，还涉及阻断血管生成、调节免疫细胞行为、破坏肿瘤代谢适应及触发铁死亡敏感性等机制。

2 调控缺氧状态与代谢适应机制

缺氧是实体瘤微环境的核心特征之一，源于肿瘤快速增殖与异常血管网络之间的不协调。HIF-1α 是缺氧反应的主要转录调控因子，其上调可驱动葡萄糖代谢重编程、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）介导的血管生成、细胞迁移以及免疫抑制信号表达[17]。

在缺氧条件下，DHA 通过增加脯氨酸羟化酶活性抑制 HIF-1α 的稳定性和转录活性，导致其泛素降解，进而抑制其核转位，阻断缺氧驱动的基因表达[18]。对于人类结直肠癌（colorectal carcinoma）细胞，DHA 可在常氧和严重缺氧条件下诱导其死亡，特别是在缺氧条件下，DHA 抑制结直肠癌细胞长期克隆存活率更为有效[19]。在缺氧性食管鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinoma）中，DHA 通过靶向 HIF-1α，下调葡萄糖转运蛋白 1 和丙酮酸激酶 M2，减少糖酵解通量，从而抑制肿瘤细胞增殖和转移[20]。在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）中，DHA 靶向与 STAT3 激活有关的受体酪氨酸激酶孤儿受体 ROR1，通过下调 ROR1 的表达，从而减少 STAT3 信号传导、阻滞 NSCLC 细胞周期进展和抗凋亡基因的表达[21-22]。对于喉癌（laryngeal cancer）干细胞，缺氧能驱动 STAT3 激活和促进表皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT），增强肿瘤侵袭性。另外，32 μM

DHA 可阻断 STAT3 磷酸化、抑制 HIF-1α 入核、降低 EMT 并抑制肿瘤体内转移 [23]。

DHA 有广谱的肿瘤细胞毒性，在严重缺氧的肿瘤细胞中优先诱导非典型性凋亡。在肝细胞癌中，DHA 通过抑制 ATF4-xCT 途径诱导铁死亡，导致脂质过氧化，与缺氧相关的氧化应激和替代性死亡途径相互交叉，促进肝细胞癌细胞死亡 [24]。此外，DHA 还能下调 LOXL2/VEGFA 的表达，破坏骨肉瘤的脂质代谢，从而可能影响缺氧驱动的血管生成和对 VEGFR 靶向疗法的耐受性 [25]。

3 抗血管生成作用

肿瘤血管网络具有结构紊乱、渗漏性强和灌注不均衡等特点，这不仅导致局部缺氧，还进一步促进肿瘤细胞侵袭和免疫抑制细胞浸润。VEGF 是该过程中的核心调控信号，而其主要受体 VEGFR2 的激活参与内皮细胞增殖、迁移和新生微血管形成 [26]。

DHA 能显著抑制内皮细胞在血管生成中的关键行为，包括抑制内皮细胞增殖、阻止其迁移向血管生成刺激物、破坏微血管形成以及减少与细胞外基质的黏附 [27-29]。抑制 VEGF/VEGF 受体（VEGF receptor，VEGFR）2 信号通路被认为是 DHA 发挥抗血管生成作用的关键机制之一。DHA 可下调肿瘤细胞中 VEGF 的 mRNA 和蛋白质水平，并抑制内皮细胞中 VEGFR2 的磷酸化，减弱 VEGF 诱导的血管生成反应 [30-32]。VEGFR2 的下游的 PI3K/Akt 和促分裂原活化的蛋白质激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）/ 胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）信号通路在介导内皮细胞存活、增殖和迁移方面发挥关键作用。DHA 可抑制 Akt 和 ERK1/2 的磷酸化，同时阻滞 VEGF 下游信号转导，同时抑制 TME 中的血管生成 [33]。

基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP），尤其是 MMP-2 和 MMP-9 能降解基底膜的主要结构成分Ⅳ型胶原蛋白，促进内皮细胞向间质基质萌发和迁移。在多种肿瘤类型中，MMP-2 和 MMP-9 与微血管密度增加、转移力增大和患者预后不良密切相关 [34-35]。在三阴性乳腺癌细胞血管形成试验中，DHA 能显著减少血管新生和内皮管形成，同时降低血管内皮生长因子、MMP-2 和 MMP-9 蛋白水平 [36]。在胶质瘤细胞中，DHA 通过下调 NF-κB 活性和 MMP-9 表达，抑制 U87 细胞的侵袭和迁移 [37]。同样，在宫颈癌（cervical cancer）细胞中，DHA 通过抑制 p38 MAPK 和 ERK 信号转导，减少 MMP-2 和 MMP-9 的表达，阻断转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β 诱导的侵袭 [38]。此外，DHA 通过抑制 Wnt/β-catenin 信号传导，降低 MMP-2 和 MMP-9 水平，抑制骨肉瘤（osteosarcoma）MG-63 细胞的迁移和侵袭 [25]。

4 TME 内的免疫调节作用

TME 通过调节免疫细胞和细胞因子抑制抗肿瘤免疫反应，促进肿瘤进展。其机制包括通过调节性 T 细胞抑制效应 T 细胞的活性；上调髓系衍生抑制细胞（myeloid-derived suppressor cell，MDSC）抑制 T 细胞激活；促进 M2 型肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAM）的转化；以及增加免疫抑制性细胞因子的分泌，进一步强化免疫逃逸 [39-40]。

DHA 具有显著的免疫调节活性，可重塑肿瘤免疫微环境并增强抗肿瘤免疫。在先天免疫方面，DHA 能调节 TAM 极化，上调诱生性一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）、TNF-α 和 IL-12 的表达，促进其向 M1 型分化，同时下调 Arg-1、白介素（interleukin，IL）-10 和 CD206 表达，抑制 M2 型 TAM，从而改善 TAM 介导的免疫抑制状态 [41-43]。此外，DHA 还能促进 T 细胞活化和辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）1 型免疫反应 [44-45]。还可抑制 Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）4/NF-κB 信号通路，减少 IL-1β、IL-6 以及 TNF-α 等炎症因子转录并增强自然杀伤细胞的细胞毒性，提高其裂解肿瘤细胞的能力 [46-47]。

对适应性免疫而言，DHA 可增强 TME 中 $CD8^+$ 细胞毒性 T 细胞的活化、增殖和浸润，上调穿孔素和颗粒酶 B 的表达，增强其杀伤肿瘤细胞的能力。同时，DHA 可调节 Th1/Th2 的平衡，减少 Th17 细胞分化和扩增[48]。研究[49-50]表明，DHA 可提高 $CD8^+$ T 细胞活性，增强干扰素 γ、TNF-α 分泌，并降低 Tregs 比例，其机制可能与抑制 NF-κB 和 STAT3 信号、阻止 TGF-β 诱导的 Treg 分化及下调 Foxp3 表达有关。此外，DHA 还可通过 c-Fos、ITK-NF-κB/AP-1 和 BTK-NF-κB/Myc 等通路调控其活性，并减少免疫球蛋白产生，但其对 B 细胞成熟和功能的影响仍需进一步研究[51-52]。

在炎症信号调控方面，DHA 可抑制 NF-κB、STAT3 及核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 炎症小体的活化，下调 TNF-α、IL-1β、IL-6、环氧合酶 2 和 iNOS 及 IL-18 等炎症介质的表达，从而缓解慢性炎症并抑制肿瘤进展[50,53-54]。总体来看，DHA 可通过调控免疫细胞功能和炎症信号网络，逆转 TME 中的免疫抑制状态，为肿瘤治疗提供新的干预思路。

5 铁死亡与铁代谢

“铁中毒”是肿瘤细胞的一个明显表型，表现为肿瘤细胞内铁积累。在 TME 中，TAM 通过上调铁蛋白的释放和下调铁输出蛋白的表达，形成类似 M2 表型的“供铁”状态，从而为肿瘤细胞提供可利用的游离铁。铁代谢的失衡不仅促进肿瘤生长，还影响免疫抑制反应：过量铁可促进 ROS 产生，激活髓源性抑制细胞，抑制细胞毒性 T 淋巴细胞的功能，并稳定 HIF-1α，从而上调程序性死亡受体配体 1（programmed death-ligand 1，PD-L1）和血管生成因子的表达，进一步增强免疫逃逸和血管生成。此外，铁的可用性直接影响细胞对铁依赖性脂质过氧化反应的易感性。通过治疗性诱导脂质过氧化，可利用铁死亡抑制肿瘤生长[55]。

DHA 分子中含有过氧化桥，在细胞内二价铁存在下可通过类 Fenton 反应被激活，生成的 ROS 具有高度细胞毒性，可诱导脂质过氧化而破坏细胞膜；同时产生的碳中心自由基能攻击细胞内的 DNA、蛋白质和脂质，从而造成不可逆损伤。这一过程在富含铁的肿瘤免疫微环境中更易发生，可选择性地促进肿瘤细胞发生铁死亡，抑制肿瘤生长[56]。此外，DHA 还能进一步扩大细胞内铁的可用性：通过激活核受体辅激活因子（nuclear receptor coactivator，NCOA）4 介导的噬铁蛋白途径，促使铁蛋白释放储存的二价铁离子；同时上调转铁蛋白受体（transferrin receptor，TfR）1 的表达，增强外源铁摄取。上述改变导致细胞铁负荷进一步升高，并促进 Fenton 反应产生过量 ROS。ROS 可特异性攻击膜中的多不饱和脂肪酸，触发脂质过氧化反应并放大铁死亡效应，从而增强 DHA 的抗肿瘤作用[38]。

6 与 TME 相关疗法协同作用

DHA 作为一种典型的过氧化物类化合物可与多种 TME 相关治疗策略具有协同作用：与代谢靶向药物联合可放大脂质过氧化反应，与抗血管生成治疗和铁氧化诱导剂联合可改善缺氧微环境以增强 ROS 生成，与免疫检查点抑制剂联合可进一步激活细胞毒性 T 淋巴细胞功能。

6.1 DHA 与放疗、化疗药物

由于 DHA 能增强氧化应激和诱导肿瘤细胞的铁死亡，因此被广泛研究用作传统肿瘤治疗的辅助药物。当 DHA 与放射治疗结合使用时，DHA 会放大辐射诱导的 ROS，导致 DNA 损伤、细胞凋亡和铁死亡增加。这已被证明能克服多种肿瘤模型的放射抗性[57]。同样，DHA 还能与多柔比星（doxorubicin）、顺铂（cisplatin）或紫杉醇（paclitaxel）等化疗药物协同增效，增强 ROS 介导的细胞毒性，调节铁代谢，损害肿瘤细胞的 DNA 修复途径[58-59]。Ⅰ/Ⅱ期临床试验在探索 DHA 与常规化疗联合用于晚期非小细胞肺癌、肝细胞癌以及卵巢癌等，初步结果提示安全性良好且出现若干患者达到客观缓

解[60]。除直接杀瘤作用外，DHA 还能通过减少免疫抑制细胞、使肿瘤血管正常化和促进抗肿瘤免疫反应来重塑 TME，从而达到化疗协同和放疗增敏的作用。

6.2 DHA 与免疫检查点抑制剂和铁氧化诱导剂

DHA 通过调节 TAM 和其他基质细胞改变 TME，影响铁的分布和免疫细胞的功能。这种双重效应——诱导铁死亡和重塑铁依赖性免疫反应——增强了 DHA 的疗效，尤其是与免疫检查点抑制剂或铁调节剂等其他疗法联合使用时，在克服单药耐药性和改善免疫微环境方面具有重要潜力。DHA 与免疫检查点抑制剂（抗 -PD-1/PD-L1 或抗 -CTLA-4）联用，通过诱导免疫原性细胞死亡和释放损伤相关分子模式，将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤，增强 T 细胞浸润并克服 T 细胞衰竭，改善对免疫检查点抑制剂的反应，增加肿瘤免疫原性。DHA 还能诱导免疫原性细胞死亡，促进抗原呈递，使肿瘤对免疫检查点阻断更敏感[61]。

DHA 与铁氧化诱导剂，如枸橼酸铁铵、氯化铁等铁盐联合使用，或使用氧化铁纳米颗粒向肿瘤细胞输送高浓度的局部铁，提高细胞内铁的可用性，促进 Fenton 反应介导的 ROS 生成。与单独使用 DHA 相比，这种协同作用会加速脂质过氧化反应，使细胞抗氧化防御功能不堪重负，并更有效地引发铁死亡。研究[56,62-63]表明，联合使用不仅能诱导肿瘤细胞死亡，还能重塑 TME，减少免疫抑制细胞，同时增强细胞毒性 T 细胞的活性。同时可利用铁介导的氧化脆弱性，使肿瘤对化疗、放疗或免疫检查点阻断敏感。

6.3 DHA 与抗血管生成药物

DHA 调节缺氧相关通路的能力凸显其作为肿瘤治疗辅助药物的潜力，其与抗血管生成药物产生显著协同效应。其机制主要体现在抑制 VEGF 介导的新生血管形成，使肿瘤血管结构趋于正常化，从而改善血流动力学、增强药物渗透性并促进免疫细胞浸润，整体提高抗肿瘤疗效。DHA 可与多种血管生成抑制剂联合应用，包括 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂、VEGF 单抗以及其他血管生成调节剂。通过联合策略，DHA 不仅可增强血管正常化效果，改善药物输送，还可能降低肿瘤微环境的缺氧水平，减轻 HIF-1α 诱导的免疫抑制和血管生成信号，从而进一步促进 TME 中免疫效应细胞的功能发挥[64]。

7 结语

DHA 是青蒿素活性最高的衍生物，除了强效的抗疟活性，DHA 还具有显著的肿瘤细胞毒性和重塑 TME 的功能。DHA 可调节肿瘤微环境的多种成分，能通过调控 TAM 极化、促进树突状细胞成熟、增强自然杀伤细胞活性及激活 $CD8^+$ T 细胞浸润，从而改善免疫抑制性的 TME，促进抗肿瘤免疫应答。其次，DHA 可重编程肿瘤细胞铁代谢，通过激活 NCOA4 介导的噬铁蛋白途径释放储存铁、上调 TfR1 促进铁摄入，显著提高细胞内游离铁水平。在铁过载条件下，DHA 通过类 Fenton 反应生成大量 ROS 和碳中心自由基，诱导脂质过氧化和铁死亡，选择性杀伤富铁肿瘤细胞。DHA 因其通过生成铁依赖性 ROS 诱导铁变态反应和免疫调节作用而发挥抗肿瘤作用，与其他针对肿瘤代谢、血管生成和免疫抑制的治疗策略相辅相成。在信号通路层面，DHA 抑制 NF-κB 和 STAT3 信号激活，降低促炎因子和免疫检查点分子的表达，减轻慢性炎症和免疫逃逸，进一步增强抗肿瘤免疫效应。这些作用凸显 DHA 破坏促进肿瘤生长、抑制肿瘤转移和耐药性的能力，显示出 DHA 作为双重功能抗肿瘤药的巨大潜力。

尽管 DHA 具有广泛的抗肿瘤活性，但其临床转化仍面临多重挑战。首先，DHA 存在药代动力学缺陷，如体内稳定性差、血浆半衰期短及口服生物利用度低，影响其全身暴露量和疗效。其次，化学性质不稳定，在储存和给药过程中易发生降解，进一步限制了临床应用。同时，目前关于 DHA 抗肿瘤作用的证据以临床前研究为主，缺乏设计严谨的

临床试验来系统评估其安全性、耐受性及治疗窗口。此外，肿瘤可通过上调 Nrf2 介导的抗氧化防御、重塑铁代谢以减少游离铁水平等机制，减弱 DHA 依赖 ROS 和铁死亡的抗肿瘤效应。

肿瘤异质性和免疫抑制性微环境也导致 DHA 疗效存在显著个体差异，因此优化递药策略和筛选优势人群尤为关键。近年来，纳米递药系统、靶向前药和控释制剂的发展，为改善 DHA 的药代动力学特征、增加肿瘤靶向性并降低系统毒性提供了新思路。未来研究应聚焦以下方向：①开发稳定、高效的 DHA 制剂和递药载体。②深入解析 DHA 在免疫调控、铁代谢重编程及铁死亡诱导中的分子机制，寻找预测敏感性的生物标志物。③开展与免疫检查点抑制剂、化疗药物、铁死亡诱导剂或抗血管生成药物的联合治疗研究。

综上，DHA 有望成为一种兼具代谢调控与免疫调节功能的肿瘤微环境调节剂。通过优化给药系统、阐明作用机制和建立合理的联合用药方案，有望推动 DHA 从前临床研究走向临床转化，并成为现代肿瘤综合治疗的重要组成部分。

参考文献：

[1] Hanboonkunupakarn B, White N J. Advances and roadblocks in the treatment of malaria[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(2): 374-382.

[2] Roh M E, Gutman J R, Murphy M, *et al*. Dihydroartemisinin-piperaquine versus sulfadoxine-pyrimethamine for intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. EClinicalMedicine, 2025, 83: 103202.

[3] Poupel F, Aghaei M, Movahedian A, *et al*. Dihydroartemisinin induces apoptosis in human bladder cancer cell lines through reactive oxygen species, mitochondrial membrane potential, and cytochrome c pathway[J]. Int J Prev Med, 2017, 8: 78.

[4] Wu Y, Chen D, Wang X, *et al*. Dihydroartemisinin targets GPX4 to induce autophagy-dependent ferroptosis and reduce radioresistance in triple-negative breast cancer[J]. Free Radic Biol Med, 2026, 246: 35-50.

[5] Chen J L, Yao G T. Herbal medicine dihydroartemisinin inhibits colorectal cancer by regulating PI3K/AKT signal-ing pathway[J]. J Oncol, 2023, 3(1): 1080.

[6] Fan H N, Zhu M Y, Peng S Q, *et al*. Dihydroartemisinin inhibits the growth and invasion of gastric cancer cells by regulating cyclin D1-CDK4-Rb signaling[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(2): 152795.

[7] Poupel F, Aghaei M, Movahedian A, *et al*. Dihydroartemisinin induces apoptosis in human bladder cancer cells lines through reactive oxygen species, mitochondrial membrane potential, and cytochrome C pathway[J]. Int J Prev Med, 2017, 8: 78.

[8] Chen Y, Mi Y, Zhang X, *et al*. Dihydroartemisinin-induced unfolded protein response feedback attenuates ferroptosis via PERK/ATF4/HSPA5 pathway in glioma cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 402.

[9] Shi X, Wang L, Ren L, *et al*. Dihydroartemisinin, an antimalarial drug, induces absent in melanoma 2 inflammasome activation and autophagy in human hepatocellular carcinoma HepG2215 cells[J]. Phytother Res, 2019, 33(5): 1413-1425.

[10] T A S, Gupta S, Kiyawat P, *et al*. Tumor microenvironment in cancer biology: a comprehensive review of stromal, immune, and vascular components driving malignancy[J]. Cureus, 2025, 17(12): e100320.

[11] 余醒醒, 王鑫, 周怡, 等. 双氢青蒿素通过激活活性氧的产生诱导急性髓系白血病细胞凋亡[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(32): 112-113.

[12] 从小凡, 陈腾, 李硕. 双氢青蒿素通过促进活性氧的产生增强鼻咽癌细胞对顺铂诱导凋亡的敏感性[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(8): 1553-1560.

[13] 唐恬, 曹祺, 夏庆杰. 双氢青蒿素抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(10): 912-917.

[14] Wen L, Chan B C, Qiu M H, *et al*. Artemisinin and its derivatives as potential anticancer agents[J]. Molecules, 2024, 29(16): 3886.

[15] 金昊儒, 赵俊杰, 何霄玥, 等. 青蒿素及其衍生物在抗肿瘤中诱导细胞死亡的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2023, 44(2): 130-132.

[16] Dai X, Zhang X, Chen W, *et al*. Dihydroartemisinin: a potential natural anticancer drug[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(2): 603-622.

[17] Ortmann B M. Hypoxia-inducible factor in cancer: from

pathway regulation to therapeutic opportunity[J]. BMJ Oncol, 2024, 3(1): e000154.

[18] Yu Y, Chen D, Wu T, *et al*. Dihydroartemisinin enhances the anti-tumor activity of oxaliplatin in colorectal cancer cells by altering PRDX2-reactive oxygen species-mediated multiple signaling pathways[J]. Phytomedicine, 2022, 98: 153932.

[19] Bader S, Wilmers J, Ontikatze T, *et al*. Loss of pro-apoptotic Bax and Bak increases resistance to dihydroartemisinin-mediated cytotoxicity in normoxia but not in hypoxia in HCT116 colorectal cancer cells[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 174: 157-170.

[20] Gao P, Shen S, Li X, *et al*. Dihydroartemisinin inhibits the proliferation of leukemia cells K562 by suppressing PKM2 and GLUT1 mediated aerobic glycolysis[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 27(14): 2091-2100.

[21] Jin H, Jiang A Y, Wang H, *et al*. Dihydroartemisinin and gefitinib synergistically inhibit NSCLC cell growth and promote apoptosis via the Akt/mTOR/STAT3 pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3475-3481.

[22] Li Y, Sun H, Bai C, et al. Dihydroartemisinin inhibits tumor progression via blocking ROR1-induced STAT3 activation in non-small cell lung cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 133: 112157.

[23] Wang W, Sun Y, Li X, *et al.* Dihydroartemisinin prevents distant metastasis of laryngeal carcinoma by inactivating STAT3 in cancer stem cells[J]. Med Sci Monit, 2020, 16(26): e922348.

[24] Ji J, Cheng Z, Zhang J, *et al*. Dihydroartemisinin induces ferroptosis of hepatocellular carcinoma via inhibiting ATF4-xCT pathway[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(8): e18335.

[25] Ding X, Zhang Y, Liang J, et al. Dihydroartemisinin Potentiates VEGFR-TKIs antitumorigenic effect on osteosarcoma by regulating Loxl2/VEGFA expression and lipid metabolism pathway[J]. J Cancer, 2023, 14(5): 809-820.

[26] Guo Z, Jing X, Sun X, *et al*. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy[J]. Chin Med J(Engl), 2024, 137(17): 2043-2051.

[27] Li R, Yin H, Wang J, *et al*. Dihydroartemisinin alleviates skin fibrosis and endothelial dysfunction in systemic sclerosis[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(10): 4269-4277.

[28] Li N, Zhang S, Luo Q, *et al*. The effect of dihydroartemisinin on the malignancy and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2019, 20(9): 719-726.

[29] Guo Q, Wang Q, Chen J, *et al*. Dihydroartemisinin regulated the MMP-mediated cellular microenvironment to alleviate rheumatoid arthritis[J]. Research(Wash D C), 2024, 7: 0459.

[30] Lorenc P, Sikorska A, Molenda S, *et al*. Physiological and tumor-associated angiogenesis: Key factors and therapy targeting VEGF/VEGFR pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 180: 117585.

[31] Rao Q, Yu H, Li R, *et al*. Dihydroartemisinin inhibits angiogenesis in breast cancer via regulating VEGF and MMP-2/-9[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2024, 38(1): 113-125.

[32] Ma L, Zhao X, Liu Y, *et al*. Dihydroartemisinin attenuates osteoarthritis by inhibiting abnormal bone remodeling and angiogenesis in subchondral bone[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(3): 4855.

[33] Du W, Pang C, Xue Y, *et al*. Erratum: Dihydroartemisinin inhibits the Raf/ERK/MEK and PI3K/AKT pathways in glioma cells[J]. Oncol Lett, 2021, 21(5): 375.

[34] Wang X, Khalil R A. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease[J]. Adv Pharmacol, 2018, 81: 241-330.

[35] Cabral-Pacheco G A, Garza-Veloz I, Castruita-De La Rosa C, *et al*. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9739.

[36] Xia Y, Shi C, Lu J, *et al*. Artemisinin and its derivatives from molecular mechanisms to clinical applications: new horizons beyond antimalarials[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(17): 8409.

[37] Fu H, Wu S, Shen H, *et al*. Dihydroartemisinin inhibits EphA2/PI3K/Akt pathway-mediated malignant behaviors and vasculogenic mimicry in glioma stem cells[J]. Heliyon, 2025, 11(3): e42095.

[38] Shi H, Xiong L, Yan G, *et al*. Susceptibility of cervical cancer to dihydroartemisinin-induced ferritinophagy-dependent ferroptosis[J]. Front Mol Biosci, 2023, 10: 1156062.

[39] Racacho K J, Shiau Y P, Villa R, *et al*. The tumor immune microenvironment: implications for cancer immunotherapy, treatment strategies, and monitoring approaches[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1621812.

[40] Mellman I, Chen D S, Powles T, *et al*. The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype[J]. Immunity, 2023, 56(10): 2188-2205.

[41] Chen Y, Tao T, Liang Z, *et al*. Prednisone combined with dihydroartemisinin attenuates systemic lupus erythematosus by regulating M1/M2 balance through the MAPK signaling pathway[J]. Mol Immunol, 2024, 170: 144-155.

[42] Chen R, Lu X, Li Z, *et al*. Dihydroartemisinin prevents progression and metastasis of head and neck squamous cell carcinoma by inhibiting polarization of macrophages in tumor microenvironment[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 3375-3387.

[43] Qi Y, Yan J, Huang X, *et al*. Targeting tumor-associated macrophage polarization with traditional Chinese medicine active ingredients: Dual reversal of chemoresistance and immunosuppression in tumor microenvironment[J]. Pharmacol Res, 2025, 216: 107788.

[44] Zhou Z, Lei J, Fang J, *et al*. Dihydroartemisinin remodels tumor micro-environment and improves cancer immunotherapy through inhibiting cyclin-dependent kinases[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 139: 112637.

[45] Liu J M, Jin Q X, Fujimoto M, *et al*. Dihydroartemisinin alleviates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesion in mice involving modulation of IL-23/Th17 axis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 704481.

[46] Niu Y, Zhao Y, He J, *et al*. Dietary dihydroartemisinin supplementation alleviates intestinal inflammatory injury through TLR4/NOD/NF-κB signaling pathway in weaned piglets with intrauterine growth retardation[J]. Anim Nutr, 2021, 7(3): 667-678.

[47] Zhang H, Zhuo Y, Li D, *et al*. Dihydroartemisinin inhibits the growth of pancreatic cells by inducing ferroptosis and activating antitumor immunity[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 926: 175028.

[48] Zhang T, Zhang Y, Jiang N, *et al*. Dihydroartemisinin regulates the immune system by promotion of $CD8^+$ T lymphocytes and suppression of B cell responses[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(5): 737-749.

[49] Yan S C, Wang Y J, Li Y J, *et al*. Dihydroartemisinin regulates the Th/Treg balance by inducing activated $CD4^+$ T cell apoptosis via heme oxygenase-1 induction in mouse models of inflammatory bowel disease[J]. Molecules, 2019, 24(13): 2475.

[50] Yu R, Jin L, Li F, *et al*. Dihydroartemisinin inhibits melanoma by regulating CTL/Treg anti-tumor immunity and STAT3-mediated apoptosis via IL-10 dependent manner[J]. J Dermatol Sci, 2020, 99(3): 193-202.

[51] Shi X, Liao T, Chen Y, *et al*. Dihydroartemisinin inhibits follicular helper T and B cells: implications for systemic lupus erythematosus treatment[J]. Arch Pharm Res, 2024, 47(7): 632-644.

[52] Li Q, Jiang N, Zhang Y, *et al*. Dihydroartemisinin imposes positive and negative regulation on Treg and plasma cells via direct interaction and activation of c-Fos[J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 52.

[53] 喻婉莹, 阚伟娟, 于鹏霞, 等. 青蒿素和二氢青蒿素的抗炎作用及机制[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17): 2618-2621.

[54] Liang R, Chen W, Fan H, *et al*. Dihydroartemisinin prevents dextran sodium sulphate-induced colitisthrough inhibition of the activation of NLRP3 inflammasome and p38 MAPK signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106949.

[55] Bu X, Wang L, Zhang Z, *et al*. Iron metabolism and the tumor microenvironment: A new perspective on cancer intervention and therapy (Review) [J]. Int J Mol Med, 2025, 55(3): 39.

[56] Huang D, Xu D, Chen W, *et al*. Fe-MnO2 nanosheets loading dihydroartemisinin for ferroptosis and immunotherapy[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161:114431.

[57] Zhang H, Zhou F, Wang Y, *et al*. Eliminating radiation resistance of non-small cell lung cancer by dihydroartemisinin through abrogating immunity escaping and promoting radiation sensitivity by inhibiting PD-L1 expression[J]. Front Oncol, 2020, 10: 595466.

[58] Lin Z H, Xiang H Q, Yu Y W, *et al*. Dihydroartemisinin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity and ferroptosis by activating Nrf2 and regulating autophagy[J]. FASEB J, 2024, 38(10): e23677.

[59] Trab B N, Ninh T T K, Do T T, *et al*. Hybrid nanoparticle for Co-delivering paclitaxel and dihydroartemisinin to exhibit synergic anticancer therapeutics[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2024, 24(12): 1250-1261.

[60] Rani K, Chand Sahu R, Chaudhuri A, *et al*. Exploring combinations of dihydroartemisinin for cancer therapy: a comprehensive review[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2025, 765: 151854.

（下转第 830 页）

山西卫生健康职业学院学报, 2022, 32(2): 132-134.
[18] Ashemore A W, Akrap A, Aschermann L, *et al*. Understanding the problem of digital medication inventory visibility in health systems[J]. Am J Health Syst Pharm, 2023, 80(18): 1255-1263.
[19] Vogler S, Bauer E, Habimana K. Centralised pharmaceutical procurement: learnings from six European countries[J]. Appl Health Econ Health Policy, 2022, 20(5): 637-650.
[20] Kim M S, Lee J, Lee C, *et al*. Framework of 2D KDE and LSTM-based forecasting for cost-effective inventory management in smart manufacturing[J]. App Sci, 2022, 12(5): 2380-2380.
[21] Cai B W, Di Q L. Different forecasting model comparison for near future crash prediction[J]. App Sci, 2023, 13(2): 759-759.
[22] Pérez I, San-Martín M, López R, *et al*. Extending the hybrid methodology for orbit propagation by fitting techniques[J]. Neurocomputing, 2019, 354(3): 49-60.
[23] Wu P E, Juurlink D N. Unused prescription drugs should not be treated like leftovers[J]. CMAJ, 2014, 186(11): 815-816.
[24] Burki D M. Recycling unused drugs[J]. State Legis, 2005, 31(7): 11.
[25] Smale E M, van den Bemt B J F, Heerdink E R, *et al*. Cost savings and waste reduction through redispensing unused oral anticancer drugs: The ROAD Study[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(1): 87-94.

（编辑：刘玲玲）

（上接第817页）

[61] Peng Q, Li S, Shi X, *et al*. Dihydroartemisinin broke the tumor immunosuppressive microenvironment by inhibiting YAP1 expression to enhance anti-PD-1 efficacy[J]. Phytother Res, 2023, 37(5): 1740-1753.
[62] Han W, Duan X, Ni K, *et al*. Co-delivery of dihydroartemisinin and pyropheophorbide-iron elicits ferroptosis to potentiate cancer immunotherapy[J]. Biomaterials, 2022, 280: 121315.
[63] Shen Y, Zhang B, Su Y, *et al*. Iron promotes dihydroartemisinin cytotoxicity *via* ros production and blockade of autophagic flux via lysosomal damage in osteosarcoma[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 444.
[64] Ni L, Zhu X, Zhao Q, *et al*. Dihydroartemisinin, a potential PTGS1 inhibitor, potentiated cisplatin-induced cell death in non-small cell lung cancer through activating ROS-mediated multiple signaling pathways[J]. Neoplasia, 2024, 51: 100991.

（编辑：沈佳婕）