

青蒿素及其衍生物的抗病毒作用机制研究进展

蔡雪君^{1,2}, 关文达^{1,3}, 马钦海¹, 秦圣乐^{1,2}, 王新华^{1,2*}

1. 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 呼吸疾病国家重点实验室 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 广东 广州 510182
2. 广州医科大学 中西医结合研究所, 广东 广州 510182
3. 广州市传染性疾病预防快速诊断与预警重点实验室, 广东 广州 510182

摘要: 青蒿素提取于传统中药黄花蒿, 具有强大的抗疟作用。随着研究的深入, 青蒿素及其衍生物还被发现对疱疹病毒科、黄病毒科和冠状病毒科等不同病毒科的多种病毒具有抗病毒作用, 并可以抑制病毒诱导的炎症反应。青蒿素及其衍生物抗病毒的可能机制是烷基化宿主核因子 κB (NF- κB) p65 亚基的 DNA 结合域、抑制 NF- κB p65 的质核转运或产生活性氧或激活碳中心自由基调控宿主 Keap1/Nrf2/ARE 通路以抑制病毒复制, 并通过抑制病毒诱导的 NF- κB 通路、ERK 通路激活以减轻炎症反应。通过对青蒿素及其衍生物抗病毒可能的作用机制进行综述, 以期为青蒿素抗新发病毒提供参考, 促进老药新用。

关键词: 青蒿素; 青蒿素衍生物; 抗病毒; 抗炎; 核因子 κB

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)03-0653-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.037

Research progress on antiviral mechanism of artemisinin and its derivatives

CAI Xue-jun^{1,2}, GUAN Wen-da^{1,3}, MA Qin-hai¹, QIN Sheng-le^{1,2}, WANG Xin-hua^{1,2}

1. State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510182, China
2. Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510182, China
3. Guangzhou Key Laboratory of Clinical Rapid Diagnosis and Early Warning of Infectious Diseases, Guangzhou 510182, China

Abstract: Artemisinin, extracted from the traditional Chinese medicine *Artemisia annua* Linn., has a powerful antimalarial effect. With further research, artemisinin and its derivatives have been found to have antiviral effects against a variety of viruses from different viral families, including Herpesviridae, Flaviridae, and Coronaviraceae, and can inhibit virus-induced inflammatory responses. The possible antiviral mechanisms include alkylation of DNA binding domain of NF- κB P65 subunit, inhibition of plasmidic nuclear transport of NF- κB p65, production of reactive oxygen species or activation of carbon center free radicals to regulate host Keap1/Nrf2/ARE pathway to inhibit viral replication. The inflammatory response was alleviated by inhibiting the activation of NF- κB and ERK pathways induced by the virus. This paper reviews the possible antiviral mechanism of artemisinin and its derivatives to provide reference for artemisinin to fight new viruses and promote new use of old drugs.

Key words: artemisinin; artemisinin derivative; antiviral; anti-inflammatory; NF- κB

青蒿是常用中药材, 因其具有清热解暑、除蒸截疟的功效而用于治疗暑邪发热、阴虚发热、疟疾寒热等症。《重庆堂随笔》就有言: “青蒿, 专解湿热, 而气芳香, 故为湿温疫痢要药。” 20 世纪 70 年代青蒿素成功地从黄花蒿中被提炼出来, 为世界带

来了全新的抗疟药。随后衍生的蒿甲醚、蒿乙醚、青蒿琥酯、双氢青蒿素等同样表现出强大的抗疟原虫功效^[1], 且具有起效快、毒性作用小、合成容易等优势^[2]。近年来, 大量的研究表明青蒿素及其衍生物不仅具有抗肿瘤、免疫调节、预防骨质疏松、

收稿日期: 2021-12-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074311); 广州市科技计划项目 (202102100003); 广州呼吸健康研究院-哈佛医学院联合科研专项项目 (2020GIRHMS18); 佛山市科技创新项目 (2020001000206)

作者简介: 蔡雪君 (1996—), 女, 硕士研究生, 从事呼吸疾病中医药研究。E-mail: caixuejun2020@163.com

***通信作者:** 王新华, 教授, 博士生导师, 主要从事呼吸疾病中医药研究。E-mail: xinhuaw@gzhmu.edu.cn

抗菌作用, 抗病毒作用也同样瞩目^[3-5]。本文针对青蒿素及其衍生物对于疱疹病毒科、黄病毒科和冠状病毒科病毒等的抗病毒活性及其作用机制进行总结归纳, 以期青蒿素抗新发病毒提供参考, 促进老药新用。

1 抗疱疹病毒科病毒

疱疹病毒科属于疱疹病毒目, 是一群有包膜的 DNA 病毒, 共有 α 、 β 和 γ 3 个亚科, 其中有 9 种病毒可感染人类, 常见的人疱疹病毒有人巨细胞病毒 (HCMV)、EB 病毒 (EBV)、带状疱疹病毒 (VZV) 和单纯疱疹病毒 1 型、2 型 (HSV-1、HSV-2)^[6]。疱疹病毒主要通过直接密切接触和性接触传播, 感染可导致感染者患处出现红斑、水疱或不同程度的疼痛, 但更多的患者表现为隐性感染、反复感染。

青蒿素及其衍生物具有体外抗多种疱疹病毒科病毒的能力, 如抗巨细胞病毒 (人、小鼠和大鼠 CMV)、HSV-1、人疱疹病毒 6 型 (HHV-6)、EBV 等, 如青蒿琥酯抗人疱疹病毒 6A 型 (HHV-6A) 的半抑制浓度 (IC_{50}) 为 $(3.80 \pm 1.06) \mu\text{mol/L}$, 抗 HSV-1 的 IC_{50} 为 $1 \mu\text{mol/L}$ ^[7-13]。青蒿素等衍生物体外抗 HCMV 的 IC_{50} 为 $0.04 \sim 20.8 \mu\text{mol/L}$, 且青蒿素衍生的二聚体抗 HCMV 效果优于单体^[14]。青蒿琥酯抗 HCMV 活性比青蒿素高 10 倍, 而青蒿酮与马立巴韦合用抗 HCMV 时的协同作用更强^[15-16]。

1.1 抗 HCMV 作用机制

在疱疹病毒科中, HCMV 是人群最普遍易感的病毒。对于 HCMV, 青蒿素及其衍生物抑制作用机制可能有: (1) 烷基化核因子 κB (NF- κB) p65 亚基的 DNA 结合域。在 HCMV 感染的初始阶段, 病毒会激活 NF- κB p65 向核内转运并与 Sp1 结合, 进而激活 HCMV 的极早期基因启动子, 并促进病毒早期基因的表达^[17-18]。青蒿素可以烷基化 p65 亚基的 DNA 结合域, 以抑制 Sp1 和 NF- κB 的结合^[18-20], 即抗病毒作用是通过减少 HCMV 极早期的启动子的激活和相关基因的表达以减少病毒的复制。(2) 抑制 NF- κB p65 的质核转运。病毒刺激可以诱导 NF- κB 通路激活, 青蒿琥酯的目标位点可能是核膜上 Exportin-1 带有突出的 Cys529 残基, 以抑制 NF- κB p65 与 Exportin-1 识别的质核转运, 抑制 p65 出核, 进而减少胞质中 p65 活化^[21]。p65 活化减少, 同样可以减少 HCMV 的相关基因的表达, 进而抑制病毒的复制。(3) 减少线粒体构象的改变。HCMV 感染会增加线粒体 DNA 合成, 上调线粒体的膜电

位水平以增加 ATP 水平, 为促病毒的复制合成提供能量。Sabrina 等^[22]发现在无诱导细胞凋亡和细胞毒性的情况下, 青蒿素衍生物 BG95 在 $10 \mu\text{mol/L}$ 下可减少线粒体构象的改变且诱导的细胞色素 C 磷酸化, 降低线粒体膜电位。降低膜电位则 ATP 合成减少, 可达到干扰病毒复制效率的调节效果 (图 1)。

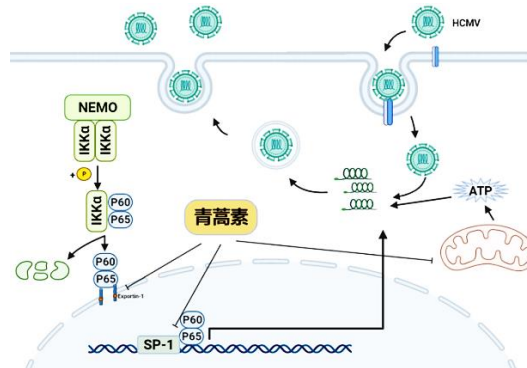


图 1 青蒿素及其衍生物抑制 HCMV 的机制

Fig. 1 Mechanism of artemisinin and its derivatives inhibiting HCMV

1.2 抗 EBV 作用机制

在青蒿琥酯抗 EBV 的研究中发现青蒿琥酯体外抗 EBV 的 IC_{50} 为 $(6.4 \pm 2.7) \mu\text{mol/L}$ (Raji 细胞)、 $(3.1 \pm 0.9) \mu\text{mol/L}$ (293T 细胞), 同样青蒿琥酯体外抗病毒的作用机制也并非抑制 EBV 对宿主细胞吸附和进入, 而是抑制病毒复制早期基因表达^[23]。

此外, 青蒿琥酯对 HHV-6 的抗病毒活性不仅在体外得到了证明, 还在 1 名受 HHV-6B 相关的心肌炎影响的儿童中得到证明。该患儿常规治疗无效后使用青蒿琥酯, 心肌中 HHV-6B DNA 水平降低, 临床状况和心脏功也得到极大改善^[24-25]。目前对于疱疹病毒的治疗尤其是巨细胞病毒, 当前的疗法产生一定耐药性, 此例病例或许可以给现在的抗疱疹治疗提供一些可行的思路。

2 抗黄病毒科病毒

黄病毒科属于黄热病毒目, 是一群长度 $9.6 \sim 12.3 \text{ kb}$ 的带囊膜的正链 RNA 病毒^[26]。目前有黄病毒属、瘟病毒属、丙型肝炎病毒属 3 个病毒属, 常见的有日本脑炎病毒 (JEV)、寨卡病毒 (ZIKV)、丙型肝炎病毒 (HCV) 和登革病毒 (DENV) 等。它们主要通过节肢动物作为传播媒介和储存宿主。人类受其叮咬后感染发病, 根据不同的病毒感染表现出高热、皮下出血、惊厥或昏迷等症状各种症状。

青蒿素对 JEV、ZIKV 和 DENV 均有抗病毒活性, IC_{50} 分别为 56.42 、 18.5 、 $21.71 \mu\text{mol/L}$ ^[27]。在

抗 HCV 研究中,发现青蒿琥酯抗 HCV 的 IC_{50} 为 $(10.81 \pm 0.63) \mu\text{mol/L}$,且单独使用青蒿琥酯的抗病毒效活性较干扰素弱,但低剂量的青蒿琥酯与低剂量的干扰素联合使用可获得与高剂量干扰素相同的抗 HCV 的效果^[28-30]。如果两个低剂量药物在临床使用,可能减轻高剂量干扰素造成的骨髓抑制、精神异常、自身免疫病等不良反应。

2.1 抗 HCV 作用机制

HCV 是黄病毒科中嗜肝病毒属中唯一成员,全球约 1.8 亿人感染此病毒,严重危害人类健康。青蒿素及其衍生物对于 HCV 可能的抗病毒机制是:(1)产生活性氧或激活碳中心自由基调控 Keap1/Nrf2/ARE 通路。HCV 复制伴随着对氧化应激反应的 Nrf2/ARE 途径的激活,青蒿素联合血红素可增强抗 HCV 活性^[31],而联合活性氧抑制剂 *N*-乙酰半胱氨酸后抗 HCV 的活性显著降低^[32]。推测青蒿素及其衍生物自身带有的过氧化物内桥裂解后产生活性氧或碳中心自由基,活性氧调控 Keap1/Nrf2/ARE,破坏 HCV 的复制复合物,减少了复合物中 NS3 和 NS5A 的量,从而产生抗 HCV 的能力。(2)抑制 NF- κ B 和 Sp1 通路的结合活性。与上述的 HCMV 相同,HCV 复制的效率同样与 NF- κ B 和 Sp1 的激活途径密切相关,HCV 非结构蛋白 5A 以氧化应激反应可以刺激 NF- κ B/Sp1 通路。青蒿素抗 HCV 后其诱导的非结构蛋白 5A 合成减少,NF- κ B 和 Sp1 的 DNA 结合活性降低,那么青蒿素抗 HCV 也和活性氧调控 NF- κ B/Sp1 信号通路有关(图 2)。

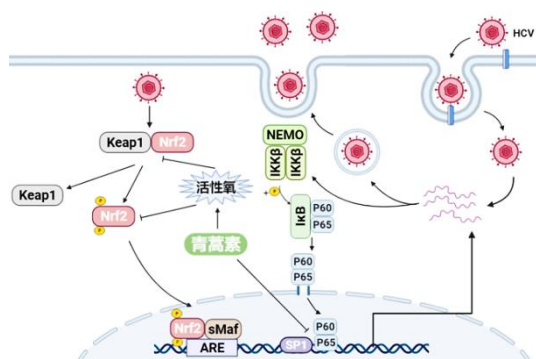


图 2 青蒿素及其衍生物抑制 HCV 的机制

Fig. 2 Mechanism of artemisinin and its derivatives inhibiting HCV

2.2 抗 JEV、ZIKV 和 DENV 作用机制

然而,不同于青蒿素等药物抗 HCV 的作用机制,青蒿素抗 JEV、ZIKV 和 DENV 等病毒的作用可能与增强宿主的 I 型干扰素应答有关。青蒿素可

增加 JEV、DENV 或 ZIKV 感染细胞中的 IFN- β 和下游的 ISG 水平,激活 IRF3,诱导 STAT1/STAT2 的磷酸化。IRF3 和 STAT1/STAT2 分别是 I 型干扰素的上游和下游信号通路,且若阻断 I 型干扰素信号通路的传导,青蒿素抑制病毒复制的能力则明显降低,表明青蒿素可刺激 I 型干扰素信号通路的上游和下游以发挥抗病毒作用^[27]。但诱导干扰素表达的确切分子机制仍需进一步探讨。

3 抗冠状病毒科病毒

冠状病毒科属于网巢病毒目,是一类基因组长 26~32 kb、同样是具有囊膜的正链 RNA 病毒,是 RNA 病毒中较大者。目前分为 α 、 β 、 γ 、 δ 4 个属,其中常见的人冠状病毒有 229E、OC43、SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2,在人群中普遍易感,主要通过近距离飞沫、密切接触传播。普通冠状病毒如 229E、OC43 感染症状如普通感冒,而感染 MERS-CoV、SARS-CoV-2 等的患者除出现高热症状外,还可发生炎症因子风暴,导致呼吸窘迫综合征、难以纠正的代谢性酸中毒或多器官脏器衰竭^[17, 33-34]。

研究发现青蒿素及其衍生物除具有抗 NL63、OC43 病毒的作用,还具有抗新型冠状病毒的能力,其抗新冠病毒的 IC_{50} 值为 10~14 $\mu\text{mol/L}$,且甲氟喹和青蒿琥酯联合作用抗病毒效果更优^[35-39]。

尽管分子对接研究表明青蒿素可与新冠病毒 4 个主要结构蛋白结合,且青蒿琥酯和青蒿素表现出与刺突蛋白的 Lys353、Lys31 结合点有两种相互作用模式,但其抗冠状病毒具体机制不明确^[40-41]。除了具有抗病毒的作用外,青蒿素及其衍生物还可能具有抑制病毒引起的炎症反应的作用。研究表明青蒿琥酯可以降低 IL-6、MCP-1 和 TNF- α 的表达水平^[42]。在脂多糖诱导的大鼠肺损伤模型中,青蒿素可下调核因子 κ B 相关因子 2 和血红素加氧酶-1 的表达,降低 TLR4 的表达和 NF- κ B 的活化。进一步降低了血清和肺部的 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平,从而抑制炎症反应^[43]。因此考虑青蒿素及其衍生物也可以减轻新冠肺炎患者中 IL-6 等促炎因子、炎症因子的表达,从而抑制炎症因子风暴的发生。

4 抗其他病毒科病毒

流感病毒是正粘病毒科的一种有囊膜的 RNA 病毒,目前有甲、乙、丙、丁 4 个类型,如 H1N1、H3N2 等均造成过广泛的流行。流感病毒主要通过近距离飞沫、密切接触传播,其典型的临床症状表现为全身高热、乏力。流感病毒通过不同机制活化

宿主 ERK 信号通路, 增加炎症因子的表达, 引起炎症因子风暴^[44-47]。目前研究表明青蒿素等衍生物不能抑制流感病毒活性^[5], 而欧利等^[47]利用不同浓度的双氢青蒿素对甲型流感病毒 H1N1 诱导人支气

管上皮细胞 (BEAS-2B), 发现双氢青蒿素可通过 ERK 信号通路抑制 H1N1 诱导 BEAS-2B 细胞 TNF- α 和 IL-6 的表达, 以减少炎症因子风暴的发生。青蒿素及其衍生物的抗病毒活性见表 1。

表 1 青蒿素及其衍生物的抗病毒活性
Table 1 Antiviral activity of artemisinin and its derivatives

病毒科	病毒	药物	抗病毒活性	文献来源
疱疹病毒科	HCMV	青蒿琥酯	IC ₅₀ : (3.7±0.1) μ mol/L	8
		青蒿琥酯单体及双聚体	青蒿琥酯 IC ₅₀ : (6.6±0.4) μ mol/L; 双聚体 IC ₅₀ : (0.04±0.003) μ mol/L	9
		青蒿琥酯、双氢青蒿素	青蒿琥酯 IC ₅₀ : (1.94±1.30) μ mol/L; 双氢青蒿素 IC ₅₀ : (5.18±2.89) μ mol/L	12
	HHV-6A	青蒿素	IC ₅₀ : (16.8±4.0) μ mol/L	13
		青蒿琥酯	IC ₅₀ : (3.80±1.06) μ mol/L	19
	HSV-1	青蒿琥酯	IC ₅₀ : $\approx$ 1 μ mol/L	20
	EBV	青蒿琥酯	IC ₅₀ : (6.4±2.7) μ mol/L (Raji 细胞)、(3.1±0.9) μ mol/L (293T 细胞)	23
黄病毒科	HCV	青蒿琥酯	IC ₅₀ : (125.82±16.25) μ mol/L	28
		青蒿琥酯及青蒿素衍生物如 AD5	青蒿琥酯 IC ₅₀ : 10~20 μ mol/L; 衍生物 AD5 IC ₅₀ : 3~5 μ mol/L	29
		青蒿琥酯; 6 个青蒿素衍生物	青蒿琥酯 IC ₅₀ : (75±7) μ mol/L; 衍生物 IC ₅₀ : (3.2±2.4)~(36±16) μ mol/L	32
	ZIKV、JEV、DENV	青蒿素	IC ₅₀ : 56.42、18.5、21.71 μ mol/L	27
冠状病毒科	NL63	青蒿琥酯及衍生物 OZ418、OZ277	青蒿琥酯 IC ₅₀ : 1.0~12.8 μ mol/L; OZ418 IC ₅₀ : 0.5~3.3 μ mol/L; OZ277 IC ₅₀ : 0.1~2.4 μ mol/L	35
		青蒿琥酯及衍生物 OZ418、OZ277	青蒿琥酯 IC ₅₀ : 2.6~14.1 μ mol/L; OZ418 IC ₅₀ : 7.5~11.5 μ mol/L; OZ277 IC ₅₀ : 2.5~5.9 μ mol/L	35
	SARS-CoV-2	青蒿素 B、青蒿琥酯、双氢青蒿素	IC ₅₀ : 10~14 μ mol/L	36

5 结语

在目前关于抗病毒的研究中发现, 青蒿素及其衍生物可以抑制多种科属的病毒复制, 尤其是具有囊膜的病毒如 HCMV、HCV 和 SARS-CoV-2 等。尽管青蒿素及其衍生物抗不同病毒的作用机制各有特点, 但其调节 NF- κ B 信号通路在多个抗病毒研究中均被提及。病毒感染机制是一个多阶段和复杂的过程, 病毒刺激下激活的 NF- κ B 不仅对病毒生命周期的早期有促进复制的作用, 还能诱导细胞分泌大量促炎性细胞因子^[49]。值得注意的是, 尽管青蒿素及其衍生物在冠状病毒和流感病毒的抗病毒机制并不明确, 但其在抑制的冠状病毒和流感病毒所

诱导产生的炎症因子如 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等, 同样为 NF- κ B 通路激活后可高表达的炎症因子。青蒿素可抑制 NF- κ B 通路下游中活性 NF- κ B/Rel 复合体与多种转录因子如 Sp1 的结合以减少病毒复制, 有研究亦报道青蒿素对脂多糖诱导的 TLR4/NF- κ B 通路的激活有抑制作用^[50]。对此, NF- κ B 信号通路可能是青蒿素及其衍生物广谱抗病毒的关键因素, 且青蒿素对其信号通路的上游如 TRAF-3、IKK 等是否同样为抗病毒、抗炎关键靶点有待重点研究。

青蒿素及其衍生物的抗病毒药物的研究如今仍在不断进行, 并且随着研究的深入将使青蒿素及其衍生物在抗病毒作用中有更加广泛的应用前景。

尽管目前青蒿素及其衍生物在抗病毒临床试验较少,但青蒿素具有丰富的临床使用经验,其安全性和有效性均有保障。青蒿素不仅可以为现存的病毒感染,甚至病毒细菌共感染的抗病毒、抗炎治疗提供可靠的机制研究,为临床治疗提供选择,还可在各种新发或突发的病毒引起的流行性疾病时及时快速且合理地提供可参考的治疗药物选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘桂梅,蔡楠,谢静,等. 青蒿素及其衍生物用于治疗新型冠状病毒肺炎的探讨 [J]. 现代药物与临床, 2020, 43(4): 606-612.
- [2] 汤雨晴,郑维义. 抗疟疾药物的研究现状与发展 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(8): 961-966.
- [3] Feng X, Cao S, Qiu F, *et al.* Traditional application and modern pharmacological research of *Artemisia annua* L. [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107650.
- [4] Liu X, Cao J, Huang G, *et al.* Biological activities of artemisinin derivatives beyond malaria [J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(3): 205-222.
- [5] Efferth T. Beyond malaria: The inhibition of viruses by artemisinin-type compounds [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(6): 1730-1737.
- [6] 钟江. 疱疹病毒科研究进展 [J]. 国外医学: 微生物学分册, 2003, 26(4): 41-48.
- [7] Canivet C, Menasria R, Rhéaume C, *et al.* Valacyclovir combined with artesunate or rapamycin improves the outcome of herpes simplex virus encephalitis in mice compared to antiviral therapy alone [J]. *Antiviral Res*, 2015, 123: 105-113.
- [8] Kaptein S J F, Efferth T, Leis M, *et al.* The anti-malaria drug artesunate inhibits replication of cytomegalovirus *in vitro* and *in vivo* [J]. *Antiviral Res*, 2006, 69(2): 60-69.
- [9] He R, Park K, Cai H, *et al.* Artemisinin-derived dimer diphenyl phosphate is an irreversible inhibitor of human cytomegalovirus replication [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(7): 3508-3515.
- [10] Hahn F, Frohlich T, Frank T, *et al.* Artesunate-derived monomeric, dimeric and trimeric experimental drugs- Their unique mechanistic basis and pronounced antiherpesviral activity [J]. *Antiviral Res*, 2018, 152: 104- 110.
- [11] Frohlich T, Kiss A, Wolfling J, *et al.* Synthesis of artemisinin-estrogen hybrids highly active against HCMV, *P. falciparum*, and cervical and breast cancer [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(11): 1128-1133.
- [12] Flobinus A, Taudon N, Desbordes M, *et al.* Stability and antiviral activity against human cytomegalovirus of artemisinin derivatives [J]. *J Antimicrobial Chemother*, 2013, 69(1): 34-40.
- [13] He R, Mott B T, Rosenthal A S, *et al.* An artemisinin-derived dimer has highly potent anti-cytomegalovirus (CMV) and anti-cancer activities [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e24334.
- [14] Chou S, Marousek G, Auerochs S, *et al.* The unique antiviral activity of artesunate is broadly effective against human cytomegaloviruses including therapy-resistant mutants [J]. *Antiviral Res*, 2011, 92(2): 364-368.
- [15] Oiknine-Djian E, Bar-On S, Laskov I, *et al.* Artemisone demonstrates synergistic antiviral activity in combination with approved and experimental drugs active against human cytomegalovirus [J]. *Antiviral Res*, 2019, 172: 104639.
- [16] Cheong D H J, Tan D W S, Wong F W S, *et al.* Anti-malarial drug, artemisinin and its derivatives for the treatment of respiratory diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104901
- [17] Hutterer C, Niemann I, Milbradt J, *et al.* The broad-spectrum antiinfective drug artesunate interferes with the canonical nuclear factor kappa B (NF-kappa B) pathway by targeting RelA/p65 [J]. *Antiviral Res*, 2015, 124: 101-109.
- [18] Milbradt J, Auerochs S, Korn K, *et al.* Sensitivity of human herpesvirus 6 and other human herpesviruses to the broad-spectrum antiinfective drug artesunate [J]. *J Clin Virol*, 2009, 46(1): 24-28.
- [19] Efferth T, Marschall M, Wang X, *et al.* Antiviral activity of artesunate towards wild-type, recombinant, and ganciclovir-resistant human cytomegaloviruses [J]. *J Mol Med (Berlin, Germany)*, 2002, 80(4): 233-242.
- [20] Hahn F, Niesar A, Wangen C, *et al.* Target verification of artesunate-related antiviral drugs: Assessing the role of mitochondrial and regulatory proteins by click chemistry and fluorescence labeling [J]. *Antiviral Res*, 2020, 180: 104861.
- [21] Wild M, Hahn F, Grau B, *et al.* The artemisinin-derived autofluorescent compound BG95 exerts strong anticytomegaloviral activity based on a mitochondrial targeting mechanism [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5578.
- [22] Auerochs S, Korn K, Marschall M. A reporter system for Epstein-Barr virus (EBV) lytic replication: Anti-EBV activity of the broad anti-herpesviral drug artesunate [J]. *J Virol Methods*, 2011, 173(2): 334-339.
- [23] D Alessandro S, Scaccabarozzi D, Signorini L, *et al.* The use of antimalarial drugs against viral infection [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(1): 85.
- [24] Hakacova N, Klingel K, Kandolf R, *et al.* First

- therapeutic use of artesunate in treatment of human herpesvirus 6B myocarditis in a child [J]. *J Clin Virol*, 2013, 57(2): 157-160.
- [25] Neufeldt C J, Cortese M, Acosta E G, *et al.* Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(3): 125-142.
- [26] Wang X, Zheng B, Ashraf U, *et al.* Artemisinin inhibits the replication of flaviviruses by promoting the type I interferon production [J]. *Antiviral Res*, 2020, 179: 104810.
- [27] Dai R, Xiao X, Peng F, *et al.* Artesunate, an anti-malarial drug, has a potential to inhibit HCV replication [J]. *Virus Genes*, 2016, 52(1): 22-28.
- [28] Blazquez A G, Fernandez-Dolon M, Sanchez-Vicente L, *et al.* Novel artemisinin derivatives with potential usefulness against liver/colon cancer and viral hepatitis [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(14): 4432-4441.
- [29] Cui X, Wang Y, Kokudo N, *et al.* Traditional Chinese medicine and related active compounds against hepatitis B virus infection [J]. *Biosci Trends*, 2010, 4(2): 39-47.
- [30] Paeshuyse J, Coelmont L, Vliegen I, *et al.* Hemin potentiates the anti-hepatitis C virus activity of the antimalarial drug artemisinin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348(1): 139-144.
- [31] Obeid S, Alen J, Nguyen V H, *et al.* Artemisinin analogues as potent inhibitors of *in vitro* hepatitis C virus replication [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81783.
- [32] Gubernatorova E O, Gorshkova E A, Polinova A I, *et al.* IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2 [J]. *Cytok Growth Factor Rev*, 2020, 53: 13-24.
- [33] Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, *et al.* COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation [J]. *Cytokine*, 2020, 133: 155151.
- [34] Ghosh A K, Miller H, Knox K, *et al.* Inhibition of human coronaviruses by antimalarial peroxides [J]. *ACS Infect Dis*, 2021, 7(7): 1985-1995.
- [35] Firestone T M, Oyewole O O, Reid S P, *et al.* Repurposing quinoline and artemisinin antimalarials as therapeutics for SARS-CoV-2: Rationale and implications [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2021, 4(2): 613-623.
- [36] Cao R, Hu H, Li Y, *et al.* Anti-SARS-CoV-2 potential of artemisinins *in vitro* [J]. *ACS Infect Dis*, 2020, 6(9): 2524-2531.
- [37] Nair M S, Huang Y, Fidock D A, *et al.* *Artemisia annua* L. extracts inhibit the *in vitro* replication of SARS-CoV-2 and two of its variants [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 114016.
- [38] Gendrot M, Duflet I, Boxberger M, *et al.* Antimalarial artemisinin-based combination therapies (ACT) and COVID-19 in Africa: *In vitro* inhibition of SARS-CoV-2 replication by mefloquine-artesunate [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 99: 437-440.
- [39] Kshirsagar S G, Rao R V. Antiviral and Immunomodulation effects of artemisia [J]. *Medicine*, 2021, 57(3): 217.
- [40] Sehailia M, Chemat S. Antimalarial-agent artemisinin and derivatives portray more potent binding to Lys353 and Lys31-binding hotspots of SARS-CoV-2 spike protein than hydroxychloroquine: Potential repurposing of arteminol for COVID-19 [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39(16): 6184-6194.
- [41] Uzun T, Toptas O. Artesunate: Could be an alternative drug to chloroquine in COVID-19 treatment? [J]. *Chin Med*, 2020, 15(1): 54.
- [42] Krishna S, Augustin Y, Wang J, *et al.* Repurposing antimalarials to tackle the COVID-19 pandemic [J]. *Trends Parasitol*, 2021, 37(1): 8-11.
- [43] Petrova V N, Russell C A. The evolution of seasonal influenza viruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(1): 47-60.
- [44] Paules C, Subbarao K. Influenza [J]. *Lancet*, 2017, 390(10095): 697-708.
- [45] Klomp M, Ghosh S, Mohammed S, *et al.* From virus to inflammation, how influenza promotes lung damage [J]. *J Leukocyte Biol*, 2021, 110(1): 115-122.
- [46] Phung T T B, Sugamata R, Uno K, *et al.* Key role of regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted, nonstructural protein1 and myeloperoxidase in cytokine storm induced by influenza virus PR-8 (A/H1N1) infection in A549 bronchial epithelial cells [J]. *Microbiol Immunol*, 2011, 55(12): 874-884.
- [47] 欧利, 秦克, 杨子宵, 等. 双氢青蒿素对甲型流感病毒 H1N1 诱导人支气管上皮细胞 TNF- α 和 IL-6 表达的影响及机制研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2020, 51(2): 171-177.
- [48] Deng L, Zeng Q, Wang M, *et al.* Suppression of NF- κ B Activity: A viral immune evasion mechanism [J]. *Viruses*, 2018, 10(8): 409.
- [49] 安莉, 孙丕忠. 青蒿素对脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞 NF- κ B 信号通路激活和 NO 合成的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2020, 55(4): 504-508.
- [50] Arav-Boger R, He R, Chiou C, *et al.* Artemisinin-derived dimers have greatly improved anti-cytomegalovirus activity compared to artemisinin monomers [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10370.

[责任编辑 解学星]