

青蒿素及其衍生物用于治疗新型冠状病毒肺炎的探讨

刘桂梅^{1#}, 蔡楠^{2,3#}, 谢静^{2,3}, 辛辰^{2,3}, 李瑞明^{2,3}, 周怀瑜⁴, 李荀⁵, 王成^{1*}, 何毅^{2,3*}

1. 山东省胸科医院, 山东 济南 250013

2. 天士力控股集团有限公司研究院 现代中药开发中心, 天津 300410

3. 天士力医药集团股份有限公司 创新中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410

4. 山东大学 基础医学院, 山东 济南 250012

5. 山东省医学科学院药物研究所, 山东第一医科大学, 山东 济南 250012

摘要: 自2019年12月武汉首次出现新型冠状病毒肺炎(COVID-19), 越来越多人被确诊, 已经扩散到了中国各地和境外多个国家。由于尚没有特效药, 很多已被批准的“老药”被用于COVID-19的临床治疗中。青蒿素是世界卫生组织推荐的一线抗疟药物, 研究发现其还具有抗炎、免疫调节、抗肺纤维化、抗菌、抗病毒、心血管作用等多种药理作用。综述了青蒿素及其衍生物抗COVID-19相关的药理作用及其作用机制, 以挖掘其潜在的药用价值, 重点探讨了其用于治疗COVID-19的可行性, 为发掘有效的治疗药物提供参考。

关键词: 青蒿素; 新型冠状病毒肺炎; 抗炎; 免疫调节; 抗肺纤维化

中图分类号: R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)04-0606-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.004

Discussion on artemisinin and its derivatives for treatment of COVID-19

LIU Guimei¹, CAI Nan^{2,3}, XIE Jing^{2,3}, XIN Chen^{2,3}, LI Ruiming^{2,3}, ZHOU Huaiyu⁴, LI Xun⁵, WANG Cheng¹, HE Yi^{2,3}

1. Shandong Provincial Chest Hospital, Ji'nan 250013, China

2. TCM Research Center, Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. State Key Laboratory of Critical Technology in Innovative Chinese Medicine, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin, 300410, China

4. Shandong University School of Basic Medical Sciences, Ji'nan 250012, China

5. Institute of Materia Medica, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250012, China

Abstract: Since the initial cases of the Coronavirus Disease in 2019 (COVID-19) occurred in Wuhan in December 2019, more and more cases have been found and confirmed, not only in central China but also in other countries. Given there are still no effective drugs many approved "old drugs" are in clinical test for treating COVID-19 at present. Artemisinin, a first-line antimalarial drug recommended by WHO, has been validated to possess a variety of pharmacological effects, including, without limitation, anti-inflammatory, immune regulation, anti-pulmonary fibrosis, antibacterial, antiviral and cardiovascular effects, and the like. In this paper, various pharmacological effects of Artemisinin and its derivatives have been summarized, with the emphasis on the mechanism of action, so as to explore its potential medicinal value, especially for treating COVID-19.

Key words: artemisinin; COVID-19; anti-inflammatory; immune regulation; anti-pulmonary fibrosis

青蒿素(artemisinin)是从菊科植物黄花蒿结构的倍半萜内酯化合物。其主要衍生物包括蒿甲醚(artemether)、蒿乙醚(arteether)、青蒿琥

收稿日期: 2020-03-08

基金项目: 国家科技重大专项“中医药优势领域的创新中药关键技术开发研究”(2017ZX09301005); 山东省重点研发计划“新型冠状病毒潜在药物临床评价研究”(2020SF000007)

*共同第一作者: 刘桂梅, 主管护师, 研究方向为感染性疾病护理学。E-mail: wangcheng98@126.com

蔡楠, 在读博士, 研究方向为中药学。E-mail: cainan@tasly.com

*通信作者: 王成, 主任医师, 研究方向为胸部疾病的诊断及外科治疗、结核外科疾病的诊断治疗。E-mail: wangcheng98@126.com

何毅, 博士, 研究方向为中药新药研发、中药现代化及国际法规与注册。E-mail: heyi@tasly.com

酯(artemisinin)、双氢青蒿素(dihydroartemisinin)等^[1]。青蒿素类药物作用广泛,具有强大的抗疟原虫作用,被世界卫生组织推荐为抗疟治疗的一线用药。近年来,随着对青蒿素及其衍生物的深入研究,发现该类物质还具有抗炎、免疫调节、抗肺纤维化、抗菌、抗病毒、心血管等作用^[2]。

自2019年12月以来,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)已经扩散到了全国各地区和境外多个国家。截至2020年3月7日24时,据31个省(自治区、直辖市)和新疆生产建设兵团报告,累计报告确诊病例80 695例,累计收到港澳台地区通报确诊病例164例^[3],并已扩展至境外多个国家和地区。根据世卫组织发布的数据,截至欧洲中部时间3月6日10时(北京时间3月6日17时),中国境外COVID-19病例数达到17 481例^[4]。

目前针对COVID-19的治疗主要是对症治疗,尚无特效药,因此国内外的科研人员开展了抗COVID-19药物和疫苗的研究。但新药研发周期较长,短时间内可能无法获得安全有效的药物。因此,从已经获批的临床治疗药物中筛选具有抗COVID-19活性的药物成为重要手段。现阶段已经有多个临床“老药”被推荐用于COVID-19的治疗。本文通过梳理青蒿素及其衍生物的药理作用,挖掘其潜在的药用价值,探讨其用于治疗COVID-19的可行性,以及可能的作用机制,为抗COVID-19药物的研究提供参考。

1 COVID-19的药物治疗策略

COVID-19是由新型冠状病毒感染导致的疾病,2020年2月11日国际病毒分类委员会正式将新型冠状病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2),世界卫生组织将其命名为COVID-19。

根据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行)第七版》(以下简称诊疗方案),COVID-19的临床表现以发热、干咳、乏力为主,少数伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等。重症患者多在发病1周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等^[5]。

钟南山院士团队^[6]发表的基于1 100例COVID-19患者的临床研究结果表明,分别有87.9%和67.7%的患者在住院期间报告了发热和咳嗽症状,此外咳嗽、乏力、气促、头痛、咽痛等肺炎的常见

症状也较多见。76.4%的患者在入院接受CT检查时即呈现了肺炎表现。1篇单中心回顾性研究指出,许多COVID-19患者合并器官功能损害,约43%患者有不同程度的肝功能异常,13%患者肌酸激酶升高,76%患者乳酸脱氢酶升高,提示有心脏损伤^[7]。因此,目前针对该病的药物治疗,主要为抗病毒、对症治疗2个方面。

1.1 抗病毒治疗

对COVID-19的最直接治疗方案是抗病毒治疗,全世界范围内正在开展抗SARS-CoV-2病毒的药物治疗研究。冠状病毒属于套膜病毒目、冠状病毒科,具有包膜,表面突起中含有非常多的RNA病毒基因组,包括 α 、 β 、 γ 、 δ 4个属类^[8]。其中对人类致病的冠状病毒主要集中在 β 属,如SARS-CoV-2、严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)。SARS-CoV-2与SARS-CoV有80%的相似性,与蝙蝠中发现的SARS类似冠状病毒有90%以上的相似性^[9]。

SARS-CoV-2基因组排列顺序^[10]为5'-复制酶多聚糖蛋白(orf1/ab)-结构蛋白[刺突糖蛋白(S蛋白)-小包膜糖蛋白(E蛋白)-膜糖蛋白(M蛋白)-核衣壳蛋白(N蛋白)]-3'。SARS-CoV-2可通过其表面的S蛋白识别宿主细胞上的相应受体进入细胞,从而造成感染的发生。现阶段研究发现其与血管紧张素转化酶2(ACE2)蛋白有较强的结合力^[11]。ACE2是一种跨膜糖蛋白,在人的口鼻黏膜、肺、小肠、肾等均有表达。

抗病毒药物的研发策略主要是针对感染过程的关键步骤。一些围绕SARS-CoV-2病毒复制生命周期的关键蛋白靶点的研究正在进行之中,如:S蛋白、ACE2、糜蛋白酶样蛋白酶(3CLpro)、类木瓜蛋白酶(PLpro)、RNA聚合酶(RdRp)等^[12]。目前《诊疗方案》第七版中^[5]推荐使用的抗病毒药物有 α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹和阿比多尔。

1.2 对症治疗

现阶段,COVID-19的治疗方式是以对症治疗为基础,积极治疗并发症,包括减轻炎症反应,提高免疫力,减轻患者乏力、发热、咳嗽、咽痛、呼吸困难等症状,提高血氧饱和度,保护受损脏器(肺脏、心脏、肝脏、肾脏等),控制继发细菌感染等。

《诊疗方案》第七版中提出^[5]对于使用抗菌药物治疗,应避免盲目或不恰当使用抗菌药物,尤其联合使用广谱抗菌药物。抗炎治疗中可以短期

内(3~5 d)使用糖皮质激素。但是对于糖皮质激素的疗效和安全性存在较大争议。有文献报道^[13],在128例COVID-19患者中,有45%的患者接受了糖皮质激素治疗,但并未收到成效。糖皮质激素用于COVID-19的治疗证据有限^[14]。此外还可使用血管活性药物以改善微循环,使用肠道微生态调节剂以维持肠道微生态平衡,预防继发细菌感染。对于双肺广泛病变且白细胞介素-6(IL-6)水平升高者,可用托珠单抗进行免疫治疗。

2 青蒿素抗COVID-19的药理作用及其机制

青蒿素及其衍生物抗COVID-19的药理作用包括抗炎、免疫调节、抗肺纤维化、抗菌、抗病毒和保护心血管等。

2.1 抗炎

余红等^[15]总结了青蒿素及其衍生物相关皮肤病的治疗研究结果,发现其具有抗炎作用,包括:调节辅助性T细胞1/辅助性T细胞2(Th1/Th2)的平衡,抑制T细胞活化及促进T细胞凋亡,可降低小鼠血清中 γ -干扰素(IFN- γ)的水平和细胞间黏附分子-1(ICAM1)的表达,减弱单核细胞抗原递呈功能,减少单核细胞和淋巴细胞局部浸润,从而抑制免疫反应,减轻炎症损伤。此外,对炎症因子白细胞介素-1(IL-1)、IL-6及凋亡蛋白半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、半胱氨酸蛋白酶-8(Caspase-8)的产生具有一定抑制作用。

Jun等^[16]报道青蒿琥酯100 mg/kg对由细菌脱氧核糖核酸(DNA)和脂多糖(LPS)介导的小鼠脓毒症具有很强的抗炎效应,且呈剂量相关。

王亚杰^[17]的研究表明青蒿琥酯对肺损伤具有一定修复作用。体外研究显示,5 μ g/mL青蒿琥酯制剂即可降低LPS诱导的小鼠巨噬细胞RAW264.7中的细胞炎症因子,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6的表达,从而发挥抗炎作用;以LPS诱导的小鼠肺炎模型开展动物体内试验,青蒿琥酯的给药剂量为10 mg/kg,结果证明该药可降低LPS诱导的肺炎的肺组织湿/干质量比例,减少炎症细胞浸润,降低肺匀浆髓过氧化物酶(MPO)的活性和TNF- α 、IL-1 β 和IL-6炎症因子的表达水平。同时,体内外实验中均发现青蒿琥酯提高了细胞中、支气管肺泡灌洗液(BALF)中及肺组织中的谷胱甘肽(GSH)的含量,这可能是其抗炎作用的机制之一。

2.2 免疫调节

青蒿素对多种免疫炎性疾病,包括红斑狼疮、

类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、多发性硬化等,具有可以预期的治疗作用。其机制主要是抑制T细胞增殖与活化,抑制B细胞活化和抗体产生,增加调节性T细胞以及减少致炎细胞因子的释放^[18]。

赵娟^[19]随机收集健康人及缓解期和急性发作期的哮喘患者各20例,抽取清晨空腹外周静脉血,再分离出单个核细胞液(PBMCs)进行培养。结果发现1.6 nmol青蒿素能够降低细胞培养液中的辅助性T细胞17(Th17细胞)分泌的细胞因子白细胞介素-17(IL-17)、IL-25的浓度,升高调节性T细胞(Treg细胞)分泌的细胞因子IL-10、IL-35的浓度,从而改善Th17/Treg的免疫失衡,达到治疗哮喘的目的。还有研究表明青蒿素对先天免疫细胞如巨噬细胞发挥作用有着积极影响,能够促进巨噬细胞调节自身免疫^[20]。

李覃等^[21]通过体外研究检测青蒿素乳膏(质量分数为2%、4%、8%)对迟发型超敏反应小鼠模型的淋巴细胞增殖及细胞毒性的影响,初步探讨了青蒿素体内外发挥免疫抑制作用的调控机制。主要包括:(1)调节Th1/Th2细胞分化过程中T细胞特异性转录因子(T-bet)和转录因子GATA-3的信使核糖核酸(mRNA)的表达水平;(2)增加转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的水平;(3)作用于丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路之一的p38MAPK通路,抑制其磷酸化的活性表达。

2.3 抗肺纤维化

青蒿素对于药物、毒物、二氧化硅所致肺纤维化有治疗作用,可抑制成纤维细胞增殖、降低胶原合成并促进其分解,减轻纤维化程度,并能减轻肺组织的炎症水平^[22]。

王保兰等^[23]以博来霉素诱导的肺纤维化大鼠模型进行研究,发现双氢青蒿素75 mg/kg可以抑制模型肺组织中结缔组织生长因子(CTGF)、细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)、磷酸化细胞外调节蛋白激酶(pERK1/2)及ERK1、ERK2、胶原蛋白1型 α 2链基因(COL1 α 2基因)的表达量,减轻实验大鼠的肺纤维化程度。郑熠娇等^[24-25]研究证明给矽尘大鼠ig双氢青蒿素75 mg/kg后可以降低肺系数,减轻肺组织炎症,减少肺泡内巨噬细胞和中性粒细胞浸润,降低肺组织中炎症因子水平,从而减轻肺损伤程度。并且通过干扰TGF- β 1/Smad信号通路,减少了纤维化因子TGF- β 1的释放,降低Smad2/3蛋白表达水平,从而抑制肺纤维化的发生与发展。

王昌明等^[26]用1、10、100 mg/L的青蒿琥酯分别

干预体外培养的人胚肺成纤维细胞,结果发现其可上调Fas/FasL和Caspase-3的mRNA的表达,显著抑制人胚肺成纤维细胞的增殖并诱导其凋亡,且呈剂量相关。

邓守恒等^[27]以博来霉素诱导肺纤维化大鼠为模型,证明了青蒿素还可通过下调特异性核转录因子- κ B(NF- κ B)的含量来发挥抗肺纤维化的作用。

2.4 抗菌

青蒿素类药物对厌氧菌、兼性厌氧菌、微需氧菌和需氧菌有不同抗菌活性,且具有特异性和剂量相关性^[2],对结核分枝杆菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌及幽门螺杆菌等多种临床常见的致病菌、耐药菌都具有直接或者协同的抗菌作用^[28]。

256 μ g/mL 青蒿琥酯与 128 μ g/mL 的 β -内酰胺类抗生素联合应用对临床常见的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)产生抗菌增敏效果,逐步协同降低MRSA感染小鼠血液中细菌数量^[29]。其分子机制与直接降低MRSA耐药性,抑制MRSA在抗生素诱导下高表达的mecA特异性基因和部分高表达的外排泵基因,增加抗生素在MRSA体内聚集浓度以及与青霉素结合蛋白2a(PBP2a)的亲和力等有关^[2]。

青蒿琥酯能促进小鼠腹腔巨噬细胞对大肠埃希菌的内化能力,其作用机制可能与清道夫受体A(SR-A)的mRNA表达升高有关^[30]。

徐杰等^[31]研究证明青蒿素衍生物能够抑制烟草链格孢菌中的真菌麦角甾醇的合成,破坏细胞膜,阻碍真菌细胞的新陈代谢,破坏真菌孢子,能有效地抑制、杀死真菌。该衍生物的最小抑菌浓度为1.25 mg/mL,最小杀菌浓度为2.5 mg/mL。

2.5 抗病毒

青蒿素及其衍生物对疱疹病毒科和嗜肝DNA病毒科的DNA病毒,如巨细胞病毒、人疱疹病毒6、单纯疱疹病毒1和2、乙型肝炎病毒等具有抗病毒作用。对于RNA病毒(如人免疫缺陷病毒1和2、丙型肝炎病毒、流感病毒等)也有一定抑制作用^[32]。

青蒿素抗病毒活性主要作用于病毒复制周期的早期,可能是通过直接作用于即刻早期蛋白或早期蛋白干扰复制,或是与受感染细胞的调节蛋白结合来降低即刻早期蛋白或早期蛋白的表达,起到抑制作用^[33]。此外,还可以扰乱在病毒复制中起细胞活化关键作用的NF- κ B途径^[34]。对于丙型肝炎病毒(HCV),青蒿素通过调节氯高铁血红素及活性氧(ROS)的释放来抑制病毒复制的活性^[35-36],并能

抑制非结构蛋白5A(NS5A)的表达,作用呈时间和剂量相关^[37]。

2.6 保护心血管系统

青蒿素可减轻糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化程度,明显改善心脏的收缩舒张功能^[38],可使心肌梗死周边区的心肌纤维化程度及纤维化相关蛋白表达显著降低^[39]。其作用机制为:(1)通过阻断NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)的磷酸化来抑制NF- κ B活化,提高纤维化相关因子的水平,并抑制心肌细胞的生长^[40-41];(2)下调TGF- β 1蛋白的表达^[38]。

Jiang等^[42]研究发现剂量为50、100 mg/kg 青蒿素可有效改善高脂饮食喂养的载脂蛋白E(ApoE)基因敲除小鼠模型的动脉粥样硬化的恶化,其作用是通过抑制巨噬细胞中的一磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK)、NF- κ B和NLRP3炎症小体的炎症反应来保护主动脉免受动脉粥样硬化病变的侵害。

相关研究也证明了青蒿素还具有改善心衰及窦房结传导功能^[43];抗心律失常^[44]、抑制内钙释放从而舒张血管^[45]等作用。

3 青蒿素及其衍生物治疗COVID-19的可行性

自COVID-19疫情爆发以来,国家卫生健康委员会陆续发布了第七版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》,与疾病相关的研究也如火如荼地展开。

基于现有研究,COVID-19的病理过程主要包括:炎症反应、循环含氧量功能下降、代谢性酸中毒、脓毒症、心衰、急性呼吸窘迫综合征、肝功能不全、多器官功能衰竭等^[3]。

根据1例死亡病例的尸体系统解剖结果^[46],COVID-19可导致肺部炎性病变,主要引起深部气道和肺泡损伤为特征的炎性反应。钟南山院士^[47]亦指出本次COVID-19可导致严重的炎症反应。因此,采用合适的抗炎治疗能够有效缓解病情。

临床研究亦发现在COVID-19重症患者中可见细胞因子风暴综合征(CSS)的发生^[48-50]。CSS是指病毒对人体发生攻击导致人体免疫系统紊乱,引起体液中多种细胞因子迅速大量产生,进而伤害宿主的极端免疫攻击。许多CSS的临床特征可以通过炎症因子的作用来解释,如IFN- γ 、TNF、IL-1、IL-6和IL-18等,这些细胞因子在大多数CSS患者中表达上调。在早期的99个COVID-19病例中^[5],有17例出现了急性呼吸窘迫综合征(ARDS),其中包括11个死亡病例。CSS是导致ARDS的主要原因,可使患者病情短期内恶化,最终多器官衰竭致死。因此,CSS是此次疫情的关键病理环节,也是继发病情

进展的重要因素。

如前文所述,青蒿素及其衍生物具有明确的抗炎作用和免疫调节作用,能降低多种炎症因子的水平,抑制 COVID-19 引发的炎症和 CSS 的发生发展。其抗菌作用亦能抑制并发细菌感染。

COVID-19 引发的炎症反应还会引起血管内皮细胞(VEC)损伤,而 VEC 的损伤与高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等密切相关^[51]。目前也的确发现 COVID-19 患者存在心血管系统的损伤,且有心血管基础疾病的 COVID-19 患者更容易发展成为重症或危重症患者,应及时给予心血管保护的药物^[52]。青蒿素及其衍生物可通过抑制炎症反应过程而治疗动脉粥样硬化,保护心血管系统,由此推断其对 COVID-19 相关的心血管损伤有一定疗效,但还需进一步验证。

截至 2020 年 3 月 7 日 24 时,全国累计治愈出院的病例已达 57 065 例^[3]。关于 COVID-19 的预后状况,中日友好医院肺炎防治专家组组长詹庆元指出^[53]：“轻症的患者应该没有后遗症,但是对于重症患者,可能在一段时间内会遗留一定的肺的损害修复的变化,比如肺纤维化。”虽然尸检结果表明本次疾病导致的肺纤维化及实变并没有 SARS 导致的病变严重^[46],但考虑可能与此例患者病程较短有关。另有新闻报道^[54],1 名 COVID-19 患者因双肺功能严重受损而接受了双肺移植手术,其肺部呈晚期状态,肺纤维化严重。台湾 1 名患者在出院后也有肺纤维化的症状^[55]。肺纤维化仍然是 COVID-19 疫情后遗症中可预期的、风险较高的一种。青蒿素及其衍生物在抗肺纤维化方面积累了一定的研究数据,在 COVID-19 患者后期肺部恢复方面具有药用价值,可以与其他药物配伍应用。

4 结语

本文通过 COVID-19 的临床表现、药物治疗策略、病理过程的简要总结,梳理了青蒿素及其衍生物的药理作用,并对其治疗 COVID-19 的可行性进行了探讨。

青蒿素来自于中药,是运用现代科学技术从中国传统药物宝库中研发成功的单体药物,其抗疟作用在国际上影响深远。除抗疟外,青蒿素及其衍生物的其他生物药理活性的研究在持续进行中,目前已经发现的生物活性包括:抗菌、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、抗纤维化、免疫调节、抗寄生虫、保护心血管作用、抗糖尿病、抗孕和预防肥胖等^[1-2]。但目前大多数研究仍停留在体外细胞和动物实验水平,只有

少数进行了临床试验,且很多作用机制尚不清楚,仍需要进一步进行深入探索。

COVID-19 患者存在严重的炎症反应、循环含氧量功能下降、代谢性酸中毒、脓毒症、心衰、急性呼吸窘迫综合征、肝功能不全、多器官功能衰竭等临床症状。而青蒿素及其衍生物具有明确的抗炎作用、免疫调节作用、抗肺纤维化作用和抗菌作用,同时在抗病毒和心血管保护方面也有一定研究基础。由此推测,该类药物在降低 COVID-19 患者肺部炎症水平、提升机体免疫力、减轻肺纤维化程度、抑制病毒复制和感染、抑制并发细菌感染以及改善患者器官组织损伤等方面可能具有一定疗效。目前尚缺乏青蒿素类药物对 COVID-19 治疗作用的有效性、安全性的研究,如该类物质是否能有效缓解患者的炎症反应及降低 CSS 的发生率、是否能减轻肺纤维化程度、对 SARS-CoV-2 病毒是否有抑制作用等,需要实验室及临床的研究人员进行深入研究和验证。相信随着相关研究成果的发布,能为抗击新型冠状病毒提供备选化合物,为发掘有效抗 COVID-19 药物提供参考,并可以为青蒿素类药物扩展临床应用范围奠定基础。

参考文献

- [1] 王旭,何林.青蒿素类化合物对疟疾外其他疾病药效作用研究进展[J].中国新药杂志,2018,27(19):2258-2263.
- [2] 李琛琛,尹昆,闫歌.抗疟药青蒿素及其衍生物相关药理作用研究进展[J].中国病原生物学杂志.2016,11(2):185-188.
- [3] 国家卫生健康委员会.截至3月7日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL].(2020-03-08)[2020-03-08].<http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/b4c328ff60874b99ba6ce8caf827987b.shtml>.
- [4] 新华网.世卫组织:中国境外新冠肺炎病例数达到17481例[EB/OL].(2020-03-07)[2020-03-08].<http://world.people.com.cn/n1/2020/0307/c1002-31621199.html>.
- [5] 国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL].(2020-03-04)[2020-03-08].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [6] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J/OL]. Med Rxiv, (2020-02-06)[2020-03-07]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
- [7] Chen N S, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and

- clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J/OL]. *Lancet*, (2020-01-30)[2020-03-07]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- [8] 李 鹤, 谭晓川, 姜 栋, 等. 冠状病毒及其治疗药物研究进展 [J/OL]. *中国药理学杂志*, (2020-02-13)[2020-03-07]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.r.20200212.2010.004.html>.
- [9] Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China [J/OL]. *Cell Host Microb*, (2020-02-07) [2020-03-07]. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>.
- [10] 苏 石, 李小承, 蒿 花, 等. 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的研究进展 [J/OL]. *西安交通大学学报: 医学版*, (2020-02-24) [2020-03-07]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1399.R.20200224.0944.010.html>.
- [11] 詹 菁, 刘 倩, 张雨竹, 等. 新型冠状病毒2019-nCoV的一些初步认识 [J/OL]. *环境化学*, (2020-02-22)[2020-03-07]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1844.X.20200221.1853.002.html>.
- [12] 李思远, 孙 希. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)防治药物研究进展 [J/OL]. *热带医学杂志*, (2020-02-23) [2020-03-07]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1503.R.20200222.1728.002.html>.
- [13] Wang D W, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J/OL]. *JAMA*, (2020-02-07) [2020-03-07]. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- [14] Russell C D, Millar J E, Baillie J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J/OL]. *Lancet*, (2020-02-07) [2020-03-07]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
- [15] 余 红, 王一飞, 陈 佳, 等. 青蒿素及其衍生物在皮肤疾病中的作用机制研究及临床应用 [J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(2): 233-236.
- [16] Jun W, Hong Z, Jiang Z, et al. The Antimalarial artemisinin synergizes with antibiotics to protect against lethal live *Escherichia coli* challenge by decreasing proinflammatory cytokine release [J]. *Antimicrob Chemother*, 2006, 50(7): 2420-2427.
- [17] 王亚杰. PEG化青蒿琥酯前药的制备及其抗LPS诱导小鼠肺损伤作用研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [18] 蒋为薇, 钱 妍. 青蒿素类药物的抗炎免疫作用机制及其安全性研究进展 [J]. *免疫学杂志*, 2019, 35(7): 630-636.
- [19] 赵 娟. 青蒿素对支气管哮喘患者外周血Th17/Treg细胞因子的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [20] Hou L F, Huang H C. Immune suppressive properties of artemisinin family drugs [J]. *Pharmacol Therap*, 2016, 166: 123-127.
- [21] 李 覃, 陈 虹, 梅 昕, 等. 青蒿素的免疫抑制作用及其调控机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(6): 848-854.
- [22] 周东利, 袁文丹. 双氢青蒿素对博来霉素致肺纤维化炎症过程影响的研究 [J]. *科学技术创新*, 2018(1): 51-52.
- [23] 王保兰, 王立新, 朱 蓉. 双氢青蒿素对肺纤维化大鼠ERK和CTGF表达的影响 [J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(4): 338-342.
- [24] 郑熠娇, 李 侠, 高珊珊, 等. 双氢青蒿素对矽肺大鼠肺组织TGF- β 1、Smad2/3、Col-I蛋白表达的影响 [J]. *中国工业医学杂志*, 2019, 32(3): 176-179, 241.
- [25] 郑熠娇. 双氢青蒿素对矽肺纤维化TGF- β 1/Smad信号通路的机制研究 [D]. 济南: 济南大学, 2019.
- [26] 王昌明, 黎洪秀, 张孝飞. Fas及FasL和Caspase-3在青蒿琥酯诱导人胚肺成纤维细胞凋亡中的表达 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(20): 3785-3788.
- [27] 邓守恒, 蔡晓军, 喻雄杰, 等. 二氢青蒿素对博来霉素诱导大鼠肺纤维化抑制作用的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(6): 1313-1316.
- [28] 蒋为薇, 钱 妍. 青蒿素及其衍生物抗菌活性的研究进展 [J]. *中国药房*, 2019, 30(14): 2003-2007.
- [29] Jiang W, Li B, Zheng X, et al. Artesunate has its enhancement on antibacterial activity of β -lactams via increasing the antibiotic accumulation within methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *J Antibiotics*, 2013, 66: 339-345.
- [30] 余梦辰, 潘夕春, 李小丽, 等. 青蒿琥酯增加小鼠腹腔巨噬细胞内化内毒素、大肠埃希菌的作用及可能机制 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(1): 40-46.
- [31] 徐 杰, 邓龙兴, 胡国元, 等. 青蒿素衍生物抗菌机理研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(5): 725-730.
- [32] Efferth T. Beyond malaria: The inhibition of viruses by artemisinin-type compounds [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(6): 1730-1737.
- [33] He R, Park K, Cai H, et al. Artemisinin-derived dimer diphenyl phosphate is an irreversible inhibitor of human cytomegalovirus replication [J]. *Antimicrob Agent Chemother*, 2012, 56(7): 3508-3515.
- [34] 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*, 2002, 80(4): 233-242.
- [35] Wohlfarth C, Efferth T. Natural products as promising drug candidates for the treatment of hepatitis B and C [J]. *Acta Pharm Sin*, 2009, 30(1): 25-30.

- [36] Susan O, Jo A, Van H N, et al. Artemisinin analogues as potent inhibitors of *in vitro* hepatitis C virus replication [J]. Plos One, 2013, 8(12): e81783.
- [37] 戴容娟. 青蒿琥酯抑制丙型肝炎病毒复制的实验研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [38] 李俊龙, 曹新冉, 王莹, 等. 青蒿素对糖尿病心肌病大鼠心功能及纤维化的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(3): 70-73.
- [39] 顾永伟, 王晔, 党松, 等. 青蒿素对大鼠心肌梗死后心肌纤维化的影响及其机制 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(27): 13-14, 18.
- [40] Gu Y, Wang X, Wang X, et al. Artemisinin attenuates post-infarct myocardial remodeling by down-regulating the NF- κ B pathway [J]. Tohoku J Exp Med, 2012, 227(3): 161-170.
- [41] Xiong Z, Sun G, Zhu C, et al. Artemisinin, an anti-malarial agent, inhibits rat cardiac hypertrophy via inhibition of NF- κ B signaling [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 649(1/3): 277-284.
- [42] Jiang Y, Du H, Liu X, et al. Artemisinin alleviates atherosclerotic lesion by reducing macrophage inflammation via regulation of AMPK/NF- κ B/NLRP3 inflammasomes pathway [J]. J Drug Target, 2020, 28(1): 70-79.
- [43] 史钰芳, 杨靖, 苗思露. 青蒿素对心衰兔心功能及窦房结功能的影响 [J]. 中国中医药科技, 2020, 27(1): 31-34.
- [44] 周晋, 杜智敏, 邱晓红, 等. 抗疟药青蒿素抗心律失常的作用机制 [J]. 药理学学报, 1999, 34(8): 10-13.
- [45] 李鸿珠, 徐长庆, 韩丽萍, 等. 青蒿素舒张血管作用及其机理初探 [A]//中国病理生理学会. 国际心脏研究会中国分会第八届学术会议暨中国病理生理学会心血管专业委员会第十一届学术会议论文摘要集 [C]. 威海, 2004: 98.
- [46] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告 [J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 19-21.
- [47] 广东省人民政府新闻办公室. 广东省政府新闻办疫情防控第二十四场新闻发布会 [EB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-05]. http://gdio.southcn.com/g/2020-02/18/content_190365231.htm.
- [48] Huang C L, Wang Y M, Li X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J/OL]. Lancet, (2020-01-24) [2020-03-07]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [49] Wan S X, Yi Q J, Fan S B, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [J/OL]. Med Rxiv, (2020-02-12) [2020-03-07]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.
- [50] 刘昌孝, 王玉丽, 张洪兵, 等. 基于新型冠状病毒感染防控需求, 重视中药科学研究与应用 [J/OL]. 中草药, (2020-03-06) [2020-03-07]. <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/12.1108.r.20200310.0904.002.html>.
- [51] 田野, 李瑞明, 任红微, 等. 生脉散用于新型冠状病毒肺炎恢复期治疗的可行性探讨 [J/OL]. 药物评价研究, (2020-02-22) [2020-03-07]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20200220.0947.002.html>.
- [52] 万梅绪, 张燕欣, 李德坤, 等. 注射用益气复脉(冻干)治疗新型冠状病毒肺炎合并心血管疾病的可行性探讨 [J/OL]. 药物评价研究, (2020-02-20) [2020-03-07]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20200226.1550.003.html>.
- [53] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委1月31日新闻发布会: 介绍新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控工作重点人群和社区组织的健康防护情况 [EB/OL]. (2020-01-31) [2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/xwzb/webcontroller.do?titleSeq=11214&gecstype=1>.
- [54] 中国国情. "我国肺移植第一人": 新冠肺炎患者肺已萎缩成豆腐干样 [EB/OL]. (2020-03-02) [2020-03-05]. https://www.sohu.com/a/377146013_120503462.
- [55] 香港中国通讯社. 台湾首例新冠肺炎个案出院后有肺纤维化症状 [EB/OL]. (2020-02-21) [2020-03-05]. <http://www.hkcna.hk/content/2020/0221/810221.shtml>.