

青蒿化学成分及药理作用研究进展

李海波^{1,2,3}, 秦大鹏⁴, 葛雯^{1,2,3,5}, 王振中^{1,2,3}, 曹亮^{1,2,3}, 肖伟^{1,2,3*}, 于洋⁴, 姚新生^{4*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

3. 中药提取精制新技术重点研究室, 江苏 连云港 222047

4. 暨南大学中药及天然药物研究所, 广东 广州 510632

5. 浙江医药高等专科学校, 浙江 宁波 315100

摘要: 青蒿为常用中药, 主要含有倍半萜、二萜、黄酮、苯丙酸、香豆素、黄酮和挥发油等多种类型化学成分, 具有抗疟疾、抗肿瘤、抑菌杀虫、解热抗炎、免疫调节等药理活性。显著的抗疟活性使青蒿较早就用于疟疾的治疗。对近年来有关青蒿的化学成分及药理活性进行综述, 以期为其进一步的开发与合理利用提供参考。

关键词: 青蒿; 倍半萜类; 黄酮类; 抗疟疾; 解热; 抗炎

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)14-3461-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.14.029

Research progress on chemical constituents of *Artemisia annua* and its pharmacological activities

LI Hai-bo^{1,2,3}, QIN Da-peng⁴, GE Wen^{1,2,3,5}, WANG Zhen-zhong^{1,2,3}, CAO Liang^{1,2,3}, XIAO Wei^{1,2,3}, YU Yang⁴, YAO Xin-sheng⁴

1. Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

3. Key Laboratory for New Technique Research of TCM Extraction and Purification, Lianyungang 222047, China

4. Institute of Traditional Chinese Medicine and Natural Products, Jinan University, Guangzhou 510632, China

5. Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 315100, China

Abstract: As a commonly used Chinese materia medica, *Artemisia annua* mainly contains sesquiterpenoids, diterpenes, phenylpropionic acids, coumarins, flavonoids, volatile oil, and other chemical compositions. Its pharmacological activities are anti-malaria, anti-tumor, anti-microbial, anti-parasitic, antipyretic, anti-inflammatory, immunoregulation and so on. The significantly anti-malarial activity has led to its earlier use in the treatment of malaria. In this paper, the chemical constituents and pharmacological activities of *A. annua* in recent years are reviewed in order to provide a reference for the further development and rational utilization of this plant resource.

Key words: *Artemisia annua* L.; sesquiterpenoids; flavonoids; antimalaria activity; antipyretic effect; anti-inflammatory activity

青蒿为菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L. 的干燥地上部分, 秋季花盛开时采割, 除去老茎, 阴干^[1-2]。其味苦、辛, 性寒, 归肝、胆经, 具有清透虚热、凉血除蒸、解暑、截疟的功效, 用于温邪伤阴、夜热早凉、阴虚发热、骨蒸劳热、暑邪发热、疟疾寒热、湿热黄疸^[3]。青蒿始载于战国时期《五

十二病方》: “青蒿者, 荆名曰菝, 主疗痔瘡”, 晋代葛洪《肘后备急方》治疟病方载有: “青蒿一握, 以水二升渍, 绞取汁尽服之”, 以后历代本草均有收录, 如明代李时珍称青蒿“制疟疾寒热”, 清代《瘟病条辨》用“青蒿鳖甲煎”治“少阳疟”^[4-5]。在“绞汁”治疟理论的启发之下, 当时正承担“523”抗疟任务

收稿日期: 2019-03-11

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81630097); 热毒宁注射液标准化建设(ZYBZH-C-JS-31); 桂枝茯苓胶囊标准化建设(ZYBZH-C-JS-28)

作者简介: 李海波(1985—), 女, 福建宁德人, 博士, 研究方向为中药及天然药物的活性成分研究。E-mail: lihaibo1985124@sina.com

*通信作者 肖伟, 博士, 研究员, 研究方向为中药新剂型研究与开发。Tel: (0518)85521956 E-mail: xw_kanion@163.com

姚新生, 中国工程院院士。Tel: (020)85521956 E-mail: tyaoxs@jnu.edu.cn

的中国中医科学院屠呦呦等发现并提纯了青蒿中抗疟有效成分青蒿素^[6-7]。这一发现也使屠呦呦获得了 2015 年诺贝尔生理学或医学奖^[8]。本文对近年来国内外有关青蒿的化学成分及药理活性的研究进展进行综述,为更好地利用该植物资源及进一步深入研究开发提供依据和参考。

1 化学成分

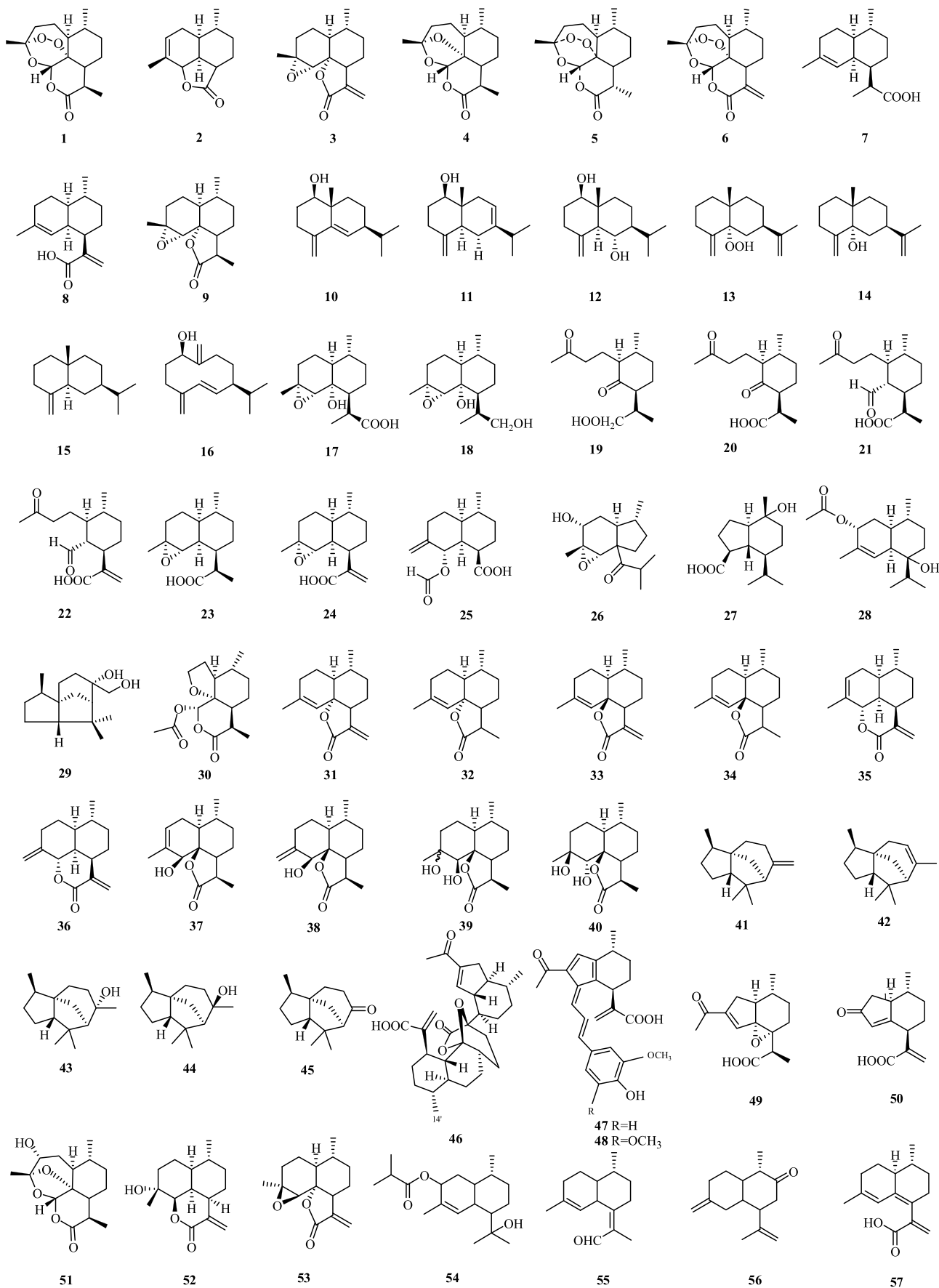
青蒿化学成分多样,包括倍半萜、二萜、黄酮、苯丙酸、香豆素和挥发油等类成分。其中倍半萜类既是青蒿的主要成分,也是重要的有效成分,具有广泛的药理作用。

1.1 倍半萜类

倍半萜是青蒿中的主要化学成分,尤以具有抗疟作用的青蒿素最为著名^[9]。国内外研究人员相继对青蒿中的倍半萜类成分进行了较为系统的研究,陆续从青蒿中分离出来的倍半萜类还有青蒿甲素、青蒿乙素、青蒿丙素、二氢去氧青蒿素 B、去氧青蒿素 B、青蒿酸等^[10-24]。2018 年, Qin 等^[25]从青蒿中分离得到 3 个新骨架的杜松烷倍半萜衍生物。青蒿中的倍半萜以杜松烷型倍半萜为主,此外还分离得到少数的桉叶烷型倍半萜以及吉玛烷型倍半萜等^[26-31](表 1 和图 1)。

表 1 青蒿中的倍半萜类化合物
Table 1 Sesquiterpenoids in *A. annua*

序号	化合物名称	参考文献	序号	化合物名称	参考文献
1	青蒿素 (artemisinine)	10-11,13,16,19,22-23, 26-27, 29-30	32	dihydro-deoxyarteannuin B	21
2	青蒿素 A/青蒿素 I (arteaminine I/arteannuin A/qinghaosu I)	10-11,19	33	epi-deoxyarteannuin B	15,19,21
3	青蒿素 B/青蒿素 II (arteannuin B/qinghaosu II)	10-11,13,19,23,26-27, 30-31	34	dihydro-epi-deoxyarteannuin B	19,21-22
4	青蒿素 III/去氧青蒿素 (qinghaosu III/deoxyartemisinin)	10-11,13,19,31	35	isoannulide	17,19,21
5	9-epi-artemisinine	17-18,23	36	annulide	17,19,21
6	青蒿烯 (artemisitenene)	17-19,23,27,30	37	青蒿素 K (arteannuin K)	19,22
7	二氢青蒿酸 (dihydroartemisinic acid)	19-21,23	38	青蒿素 L (arteannuin L)	19,22
8	青蒿酸 (artemisinic acid/qinghao acid/arteannuin acid)	11-12,14-15,19,21,23, 26-27,31	39	青蒿素 M (arteannuin M)	19,22,24
9	双氢青蒿素 B (dihydroarteannuin B)	23,27	40	青蒿素 O (arteannuin O)	22
10	1 β -hydroxy-4(15),5-eudesmadiene	23,28	41	(+)- β -cedrene	23
11	1 β -hydroxy-4(15),7-eudesmadiene	23	42	(-)- α -cedrene	23
12	4(15)-eudesmene-1 β ,6 α -diol	23	43	(-)-epi-cedrol	23
13	5 α -hydroperoxy-eudesma-4(15),11-diene	23	44	(+)-cedrol	23
14	5 α -hydroxyeudesma-4(15),11-diene	20,23	45	15-nor-3-oxo cedrane	23
15	(4aR,7R,8aS)-decahydro-4a-methyl-1-methylene-7-(1-methylethyl)naphthalene	23	46	arteannoide A	25
16	1 β -hydroxy-4(15),5E,10(14)-germacatriene	23	47	arteannoide B	25
17	4 α ,5 α -epoxy-6 α -hydroxyamorphan-12-oic acid	23	48	arteannoide C	25
18	4 α ,5 α -epoxy-6 α -hydroxyamorphan-12-ol	23	49	arteannoide D	25
19	1-oxo-2 β -[3-butanone]-3 α -methyl-6 β -[2-propanol formyl ester]-cyclohexane	23	50	arteannoide E	25
20	1-oxo-2 β -[3-butanone]-3 α -methyl-6 β -[2-propanoic acid]-cyclohexane	23	51	青蒿素 IV/青蒿素 D (qinghaosu IV/arteannuin D)	11,19,20
21	1 α -aldehyde-2 β -[3-butanone]-3 α -methyl-6 β -[2-propanoic acid]-cyclohexane	23	52	青蒿素 V/青蒿素 E (qinghaosu V/arteannuin E)	11,17,19
22	α -epoxy-dihydroartemisinic acid	18,23	53	青蒿素 C (arteannuin C)	13,19
23	1 α -aldehyde-2 β -[3-butanone]-3 α -methyl-6 β -[2-propenoic acid]-cyclohexane	23	54	3-isobut-rylcadin-4-en-11-ol	14
24	α -epoxy-arteannuic acid	19,23	55	cadin-4,7(11)-dien-12-al	14,19
25	norannuic acid formyl ester	23	56	cadin-4(15),11-dien-9-one	13,19
26	3 α -hydroxy-4 α ,5 α -epoxy-7-oxo-8(7 $\rightarrow$ 6)-abeo-amorphane	23	57	6,7-dehydroartemisinic acid	15,19
27	15-nor-10-hydroxy-oplopan-4-oic acid	23	58	青蒿内酯/青蒿素 (fartemisilactone/arteannuin F)	17,19
28	3 α ,7 α -dihydroxy amorph-4-ene 3-acetate	23	59	青蒿素 H (arteannuin H)	19
29	3 α ,15-dihydroxy cedrane	23	60	cadin-4 (15),5-dien-12-oic acid	19
30	青蒿素 G (artemisinin G)	16,19,23,29	61	15-hydroxy-cadin-4-en-12-oic acid	19
31	deoxyarteannuin B	21,31	62	青蒿素 I (arteannuin I)	19,21
			63	青蒿素 J (arteannuin J)	19,21
			64	青蒿素 N (arteannuin N)	19
			65	去甲黄花蒿酸 (norannuic acid)	19
			66	3 α ,7 α -dihydroxy-cadin-4-ene	20
			67	artemisinic acid methyl ester	20
			68	青蒿内酯	29
			69	青蒿内酯 V	29



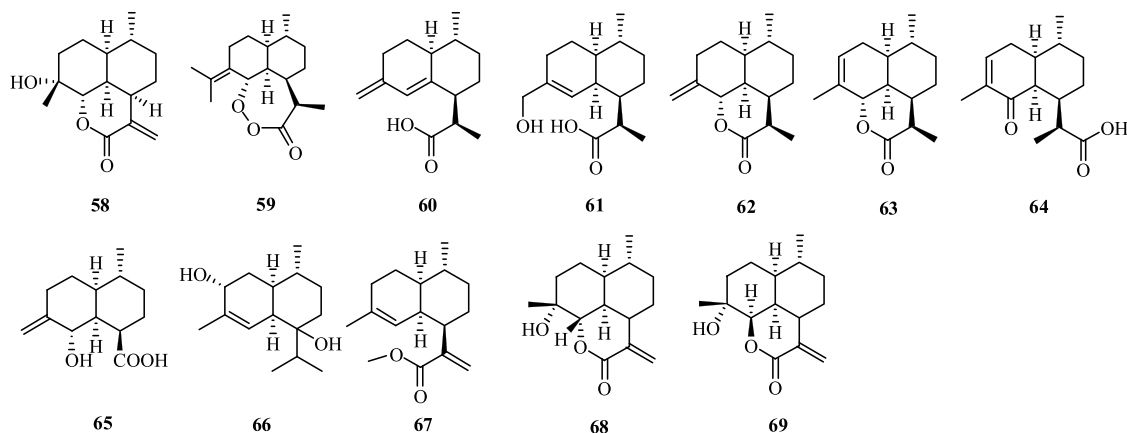


图 1 青蒿中的倍半萜类成分结构

Fig. 1 Structures of sesquiterpenoids in *A. annua*

1.2 二萜类

1994 年, Brown 等^[23]从青蒿中发现了 2 个二萜类成分, 这 2 个化合物结构如图 2 所示。

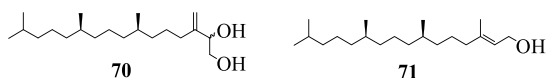


图 2 青蒿中的二萜类成分结构

Fig. 2 Structures of diterpenoids in *A. annua*

1.3 黄酮类

Yang 等^[32-33]从青蒿中发现了一系列黄酮类化合物, 活性研究表明, 这些化合物并没有明显的抗疟活性。除此之外, 陈靖等^[34]从黄花蒿的幼嫩枝叶中分离得到了猫眼草酚 D (85)、猫眼草黄素 (92); 杨国恩等^[35]还报道了 5 个青蒿中具有抗氧化活性的黄酮槲皮素 (79)、5-羟基-6,7,3',4'-四甲氧基黄酮醇 (86)、5,4'-二羟基-3,7,3'-三甲氧基黄酮 (89)、5-羟基-3,7,4'-三甲氧基黄酮 (90) 及艾纳香素 (102)。此后, Han 等^[36]采用 LC-DAD-ESI-MSⁿ 从青蒿中鉴定了一系列黄酮和黄酮苷类化合物, 其中黄酮苷类化合物包括 8 个碳苷和 3 个氧苷 (图 3)。

1.4 苯丙酸类

Han 等^[36]采用 LC-DAD-ESI-MSⁿ 从青蒿中鉴定了 18 个苯丙酸类化合物。具体结构见图 4。

1.5 香豆素类

研究者从青蒿中分离得到了 6 个香豆素类化合物, 包括东莨菪内酯 (141)、滨蒿内酯 (scoparone, 142) 等^[10,32,37-39]。结构如图 5 所示。

1.6 挥发油

青蒿挥发油主要有蒿酮、樟脑、1,8-桉叶油素、

α -蒎烯、龙脑、石竹烯、石竹烯氧化物、大叶根香烯; 其他还有月桂烯、柠檬烯、 β -蒎烯、苾烯、 β -丁香烯等。其组成及百分含量因产地和采收条件不同而差异显著^[40-43]。

1.7 其他类型化合物

青蒿中还存在一些其他类成分如单苯环类、三萜类、聚炔类等^[31,44]。具体结构见图 6。

2 药理作用

青蒿提取物及其主要成分倍半萜具有广泛的药理作用, 与其传统功用基本相符, 包括抗疟疾、抗肿瘤、抑菌杀虫、解热、抗炎、免疫调节等作用。

2.1 抗疟作用

青蒿素是屠呦呦等科研工作者从青蒿中分离得到的一种具有抗疟活性的倍半萜内酯类化合物。研究发现, 青蒿素类化合物发挥抗疟活性的作用机制包括: (1) 过氧桥键是其发挥抗疟活性的重要部位^[45-46], 青蒿素在血红蛋白 Fe^{2+} 的催化下, 发生过氧桥键断裂, 生成氧和碳自由基, 这些自由基可以随有机烷基化结合位点附近的氨基酸残基, 阻断疟原虫的营养吸收, 同时迅速形成自噬泡将缺乏营养而导致氨基酸饥饿的原虫排出体外, 发挥消灭疟原虫的作用; (2) 在一定量 Fe^{2+} 的催化作用下, 青蒿素产生以碳为中心的自由基, 被激活的青蒿素依靠其疏水骨架靶向作用于疟原虫钙 ATP 蛋白 6 (PfATP6), 引起疟原虫胞浆内钙离子浓度上升, 发挥杀虫抗疟作用^[47]。

2.2 抗肿瘤作用

近年来研究发现青蒿中的倍半萜内酯和黄酮类

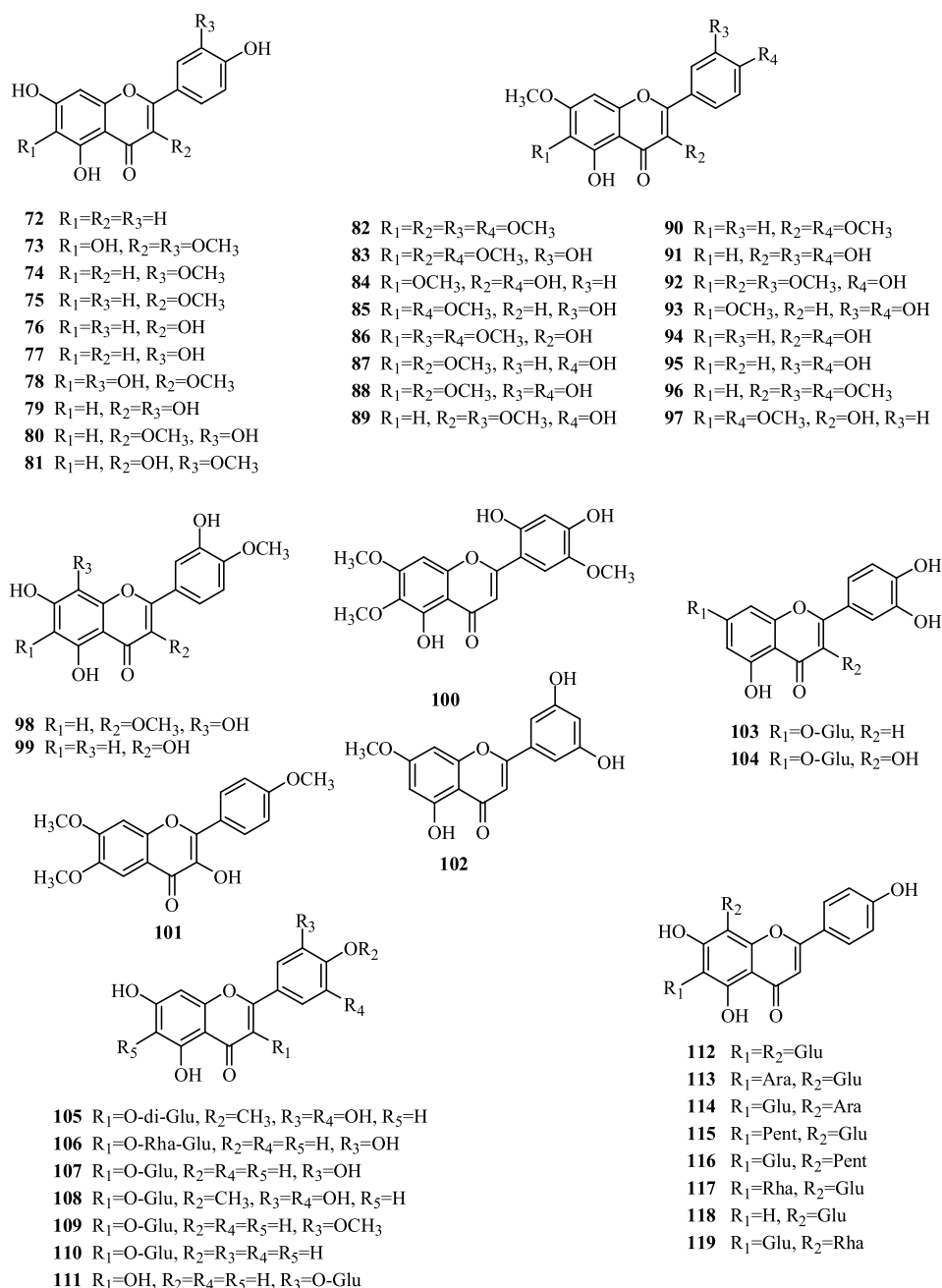


图 3 青蒿中的黄酮类成分结构

Fig. 3 Structures of flavonoids in *A. annua*

成分具有较好的抗肿瘤活性^[48-51]。杨华等^[52]研究发现青蒿素衍生物可在体外抑制宫颈癌 HeLa 细胞的增殖并促进其凋亡，其作用机制可能分别与下调细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 蛋白磷酸化水平和上调 p38 蛋白磷酸化水平有关。研究发现，双氢青蒿素抑制人胶质瘤 U251 细胞增殖的机制可能与其抑制 Wnt/ β -catenin 通路，从而抑制上皮间质转换 (EMT) 进程有关^[53]；抑制胰腺癌 JF-305 细胞增殖的作用机制可能与其升高 JF-305 细胞中活性氧

(ROS) 的水平引起的线粒体凋亡途径有关^[54]。青蒿琥酯诱导人胃癌 HGC27 细胞凋亡可能与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路活化有关^[55]。Chu 等^[56]研究发现猫眼草黄素可以显著抑制 A549、HL60 和 U87 细胞的增殖，多甲氧基取代的黄酮是一种潜在的抗肿瘤药物。

2.3 抑菌、杀虫作用

Habibi 等^[57]研究发现青蒿种子挥发油对大肠杆菌和乳酸球菌均有较高的抑制作用。Juteau 等^[58]研

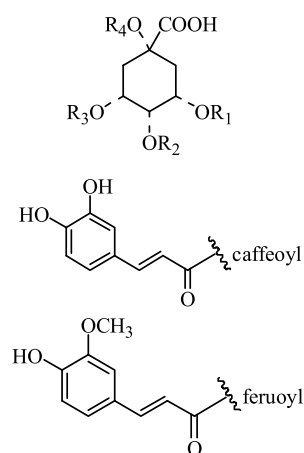


图 4 青蒿中的苯丙酸类成分结构

Fig. 4 Structures of phenylpropionic acids in *A. annua*

- 120 $R_1=\text{caffeoyl}, R_2=R_3=R_4=\text{H}$
 121 $R_1=R_2=R_4=\text{H}, R_3=\text{caffeoyl}$
 122 $R_1=\text{feruoyl}, R_2=R_3=R_4=\text{H}$
 123 $R_1=R_4=\text{H}, R_2=R_3=\text{caffeoyl}$
 124 $R_1=R_3=\text{caffeoyl}, R_2=R_4=\text{H}$
 125 $R_1=R_2=\text{caffeoyl}, R_3=R_4=\text{H}$
 126 $R_1=R_3=\text{H}, R_2=\text{caffeoyl}, R_4=\text{feruoyl}$
 127 $R_1=\text{caffeoyl}, R_2=\text{feruoyl}, R_3=R_4=\text{H}$
 128 $R_1=\text{caffeoyl}, R_2=R_3=\text{H}, R_4=\text{feruoyl}$
 129 $R_1=\text{feruoyl}, R_2=R_3=\text{H}, R_4=\text{caffeoyl}$
 130 $R_1=\text{caffeoyl}, R_2=R_4=\text{H}, R_3=\text{feruoyl}$
 131 $R_1=\text{feruoyl}, R_2=R_4=\text{H}, R_3=\text{caffeoyl}$
 132 $R_1=\text{feruoyl}, R_2=\text{caffeoyl}, R_3=R_4=\text{H}$
 133 $R_1=R_4=\text{H}, R_2=\text{feruoyl}, R_3=\text{caffeoyl}$
 134 $R_1=R_4=\text{H}, R_2=\text{caffeoyl}, R_3=\text{feruoyl}$
 135 $R_1=R_3=\text{caffeoyl}, R_2=R_4=\text{H}$
 136 $R_1=R_2=R_3=\text{caffeoyl}, R_4=\text{H}$
 137 $R_1=R_2=\text{feruoyl}, R_3=R_4=\text{H}$

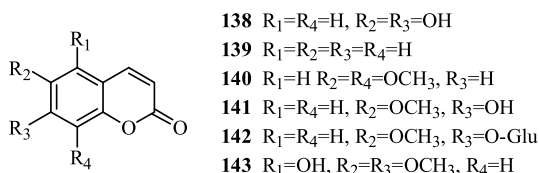


图 5 青蒿中香豆素类成分

Fig. 5 Structures of coumarins in *A. annua*

- 138 $R_1=R_4=\text{H}, R_2=R_3=\text{OH}$
 139 $R_1=R_2=R_3=R_4=\text{H}$
 140 $R_1=\text{H}, R_2=R_4=\text{OCH}_3, R_3=\text{H}$
 141 $R_1=R_4=\text{H}, R_2=\text{OCH}_3, R_3=\text{OH}$
 142 $R_1=R_4=\text{H}, R_2=\text{OCH}_3, R_3=\text{O-Glu}$
 143 $R_1=\text{OH}, R_2=R_3=\text{OCH}_3, R_4=\text{H}$

究表明青蒿中挥发油对肠球菌、白色念球菌和酵母菌具有显著的抑制作用。张丽勇等^[59]采用不同方法对青蒿挥发油进行提取并进行抗菌活性比较时发现, 烯类是挥发油中重要的抗菌成分, 直接蒸馏法所得青蒿挥发油的抗菌活性优于索氏提取法所得青蒿挥发油, 这可能与直接蒸馏法所得青蒿挥发油中

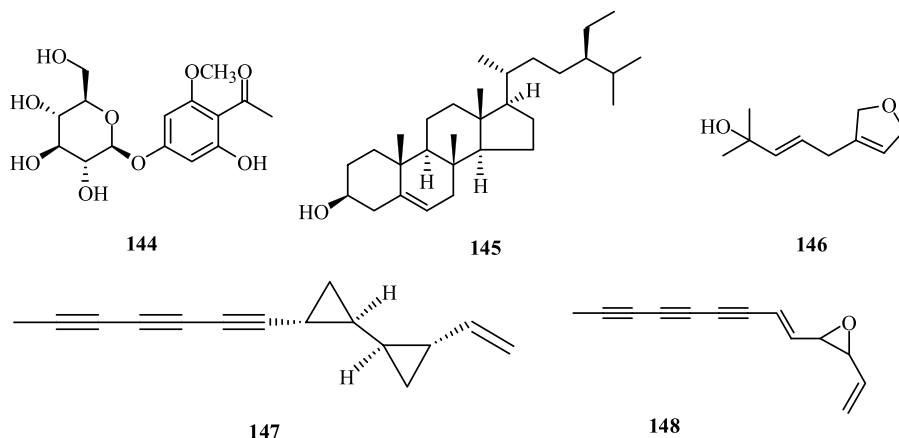


图 6 青蒿中其他类成分结构

Fig. 6 Structures of other constituents in *A. annua*

烯类所占比例远超索氏提取法有关。

体外实验表明^[60], 柔嫩艾美耳球虫孢子(SP)的侵入可能是通过细胞膜上的识别位点实现的, 青蒿琥酯会使细胞膜结构发生改变, 致使细胞膜上 SP 的侵入识别位点发生改变, 从而较大幅度地降低 SP 的侵入率。牛彪等^[61]探讨青蒿散对鸡柔嫩艾美耳球虫的防治效果时发现, 青蒿散能缓解柔嫩艾美耳球虫侵染鸡盲肠所致的病变, 有一定的抗球虫效果, 具有剂量依赖性。临床研究发现^[62], 青蒿素衍生物制剂(双氢青蒿素磷酸哌嗪片和青蒿虎脂片)与复

方磺胺甲噁唑联合阿奇霉素方案是治疗弓形虫脑病的有效药物。

2.4 解热、抗炎作用

宫毓静等^[63]利用内生致热原性家兔发热模型, 探讨青蒿总香豆素解热作用的机制时发现, 青蒿总香豆素发挥降温与解热作用的机制与抑制钠泵活性及降低中枢前列腺素 E_2 (PGE_2) 水平有关。李兰芳等^[64]研究发现青蒿中的有效部位(BJQH-A)及主要成分(青蒿乙素、青蒿酸、东莪萜内酯)对鲜酵母致大鼠体温升高具有明显的解热作用, 此研究表

明青蒿中含有多个具有解热作用的成分，解热作用可能是其活性成分群整合作用的结果。研究还发现，青蒿水提物及醋酸乙酯、正丁醇部位，具有明显的解热和耐高温作用^[65]。

黄黎等^[66]研究发现青蒿水提物对酵母性关节炎、蛋清性关节炎有明显的抑制作用，水提物大剂量组（100 g 生药/kg）对二甲苯致炎小鼠耳廓炎症有显著的抑制作用。喻婉莹等^[67]研究并比较了青蒿素和二氢青蒿素的抗炎作用及其分子机制：二氢青蒿素通过下调诱导型一氧化氮合酶（iNOS）蛋白表达，抑制巨噬细胞释放炎症因子肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素-6（IL-6）和炎症介质 NO 而发挥抗炎活性；青蒿素可能通过代谢为二氢青蒿素而发挥抗炎作用。Li 等^[68]发现青蒿中的黄酮类成分 casticin 和 chrysosplenol D 均可发挥抗炎作用。研究表明青蒿素通过调节核转录因子- κ B（NF- κ B）和丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路来发挥抗炎作用^[69-70]。

2.5 免疫调节作用

王艳君等^[71]探讨青蒿素对实验性自身免疫性重症肌无力（EAMG）大鼠 R97-116 抗体及细胞因子的影响时发现青蒿素对 EAMG 大鼠具有免疫调节作用，其机制可能与其通过直接或间接降低血清 R97-116 抗体水平、抑制淋巴结单个核细胞分泌 γ 干扰素（IFN- γ ）和 IL-17 促炎性因子有关。李覃等^[72]研究青蒿素对变应性接触性皮炎（ACD）小鼠 Treg/Th17 免疫平衡的影响时，以二硝基氟苯致敏和激发制备小鼠 ACD 模型，实验结果表明，青蒿素对二硝基氟苯诱导的 ACD 小鼠发挥免疫治疗作用，可能通过调节 Treg/Th17 免疫平衡进行。李覃等^[73]研究发现青蒿素明显抑制刀豆蛋白 A（ConA）诱导的 T 淋巴细胞增殖，能够减轻 IV 型或迟发型超敏反应（DTH）模型小鼠免疫器官的脏器指数，减轻耳肿胀度，因而推测青蒿素是通过下调机体细胞免疫应答发挥免疫抑制作用。青蒿素及其衍生物对系统性红斑狼疮具有较好的疗效^[74-75]，陈红波等^[76]研究发现双氢青蒿素通过上调 DNA 甲基转移酶 1（DNMT1）表达和下调 Gadd45a 表达，升高系统性红斑狼疮（SLE）小鼠 CD4⁺ T 细胞基因组 DNA 甲基化水平，从而减少自身免疫抗体产生，进而发挥治疗 SLE 的作用。

2.6 其他作用

陈晶等^[77]采用链脲佐菌素制备糖尿病大鼠模

型，探讨青蒿琥酯在糖尿病视网膜病变过程中的作用，结果表明，青蒿琥酯具有抑制糖尿病视网膜病变基质金属蛋白酶-9（MMP-9）表达的作用，对糖尿病视网膜病变有一定的治疗作用。陈曦等^[78]研究发现青蒿琥酯对阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆可能有一定改善作用，其机制可能与其抗炎、缓解 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸（AMPA）受体数量减少有关。研究发现^[79-80]，青蒿内生真菌 *Alternaria* sp.（PQH12）提取物及青蒿水提取物大孔树脂 20%乙醇洗脱液、70%乙醇洗脱液和醋酸乙酯萃取物均具有抗氧化活性。此外，青蒿素及其衍生物还有抗病毒^[81-82]、抗纤维化^[83]、抗结核^[84]及保护非酒精性脂肪肝^[85]等作用。

3 结语

在我国青蒿拥有长期临床用药历史和实践，具有清虚热、凉血除蒸、解暑、截疟的功效，是治疗疟疾的重要中药。研究表明其主要化学成分为倍半萜类、二萜类、黄酮类、苯丙酸类、香豆素类和挥发油等。而青蒿提取物及其单体化合物具有抗疟、抗肿瘤、抑菌杀虫、解热抗炎、免疫调节等药理作用。但对其药效物质基础和作用机制还需进一步深入研究，此外，在今后的工作中可以着重对青蒿中新的活性成分进行深入研究，开发创新药物，为青蒿资源更合理、有效的利用开发奠定研究基础和理论依据。

参考文献

- [1] 中国植物志编委会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1979.
- [2] 胡世林. 青蒿的本草考证 [J]. 亚太传统医药, 2006(1): 28-30.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [4] 吴叶宽, 李隆云, 钟国跃. 青蒿的研究概况 [J]. 重庆中草药研究, 2004(2): 58-65.
- [5] 赵生芳, 张瑞琴. 青蒿研究的现状 [J]. 中国药师, 2003, 6(11): 733-735.
- [6] 黎润红, 饶毅, 张大庆. “523 任务”与青蒿素发现的历史探究 [J]. 自然辩证法通讯, 2013, 35(1): 107-121.
- [7] 黎润红. “523 任务”与青蒿抗疟作用的再发现 [J]. 中国科技史杂志, 2011, 32(4): 488-500.
- [8] 张铁军, 王于方, 刘丹, 等. 天然药物化学史话: 青蒿素—中药研究的丰碑 [J]. 中草药, 2016, 47(19): 3351-3360.
- [9] 青蒿素结构研究协作组. 一种新型的倍半萜内酯—青蒿素 [J]. 科学通报, 1977(22): 142.

- [10] 屠呦呦, 倪慕云, 钟裕容, 等. 中药青蒿化学成分的研究报告 I [J]. 药学学报, 1981, 16(5): 366-370.
- [11] Tu Y Y, Ni M Y, Zhong Y R, *et al*. Studies on the constituents of *Artemisia annua* Part II [J]. *Planta Med*, 1982, 44(3): 143-145.
- [12] 屠呦呦, 倪慕云, 钟裕容, 等. 中药青蒿的化学成分和青蒿素衍生物的研究 [J]. 中药通报, 1981, 6(2): 31.
- [13] Misra L N. Arteannuin-C, a sesquiterpene lactone from *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(12): 2892-2893.
- [14] Ahmad A, Misra L N. Terpenoids from *Artemisia annua* and constituents of its essential oil [J]. *Phytochemistry*, 1994, 37(1): 183-186.
- [15] El-Ferally F S, Al-Meshal I A, Khalifa S I. Epi-deoxyarteannuin B and 6, 7-dehydroartemisinic acid from *Artemisia annua* [J]. *J Nat Prod*, 1989, 52(1): 196-198.
- [16] Wei Z X, Pan J P, Li Y. Artemisinin G: A sesquiterpene from *Artemisia annua* [J]. *Planta Med*, 1992, 58(3): 300.
- [17] Brown G D. Annulide, a sesquiterpene lactone from *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 32(2): 391-393.
- [18] Brown G D. Cadinanes from *Artemisia annua* that may be intermediates in the biosynthesis of artemisinin [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36(3): 637-641.
- [19] Sy L K, Brown G D. A novel endoperoxide and related sesquiterpenes from *Artemisia Annua* which are possibly derived from allylic hydroperoxides [J]. *Tetrahedron*, 1998, 54(17): 4345-4356.
- [20] Sy L K, Brown G D. Three sesquiterpenes from *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 48(7): 1207-1211.
- [21] Sy L K, Brown G D. Deoxyarteannuin B, dihydro-deoxyarteannuin B and *trans*-5-hydroxy-2-isopropenyl-5-methylhex-3-en-1-ol from *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 58(8): 1159-1166.
- [22] Sy L K, Cheung K K, Zhu N Y, *et al*. Structure elucidation of arteannuin O, a novel cadinane diol from *Artemisia annua*, and the synthesis of arteannuins K, L, M and O [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57(40): 8481-8493.
- [23] Brown G D, Liang G Y, Sy L K. Terpenoids from the seeds of *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 2003, 64(1): 303-323.
- [24] Barriault L, Deon D H. Total synthesis of (+)-arteannuin M using the tandem oxy-cope/ene reaction [J]. *Org Lett*, 2001, 3(12): 1925-1927.
- [25] Qin D P, Pan D B, Xiao W, *et al*. Dimeric cadinane sesquiterpenoid derivatives from *Artemisia annua* [J]. *Org Lett*, 2018, 20(2): 453-456.
- [26] Woerdenbag H J, Bos R, Salomons M. C, *et al*. Volatile constituents of *Artemisia annua* L. (Asteraceae) [J]. *Flavour Frag J*, 1993, 8(3): 131-137.
- [27] Woerdenbag H J, Pras N, Bos R, *et al*. Analysis of Artemisinin and related sesquiterpenoids from *Artemisia annua* L. by combined gas chromatography/mass spectrometry [J]. *Phytochem Anal*, 1991, 2(5): 215-219.
- [28] Bhakuni R S, Jain D C, Sharma R P, *et al*. sesquiterpene biological activity [J]. *Curr Sci*, 2001, 80(1): 35-48.
- [29] 朱大元, 邓定安, 张顺贵, 等. 青蒿内酯的结构 [J]. 化学学报, 1984, 42(9): 937-939.
- [30] Acton N, Klayman D L, Rollman I J, *et al*. Isolation of artemisinin (qinghaosu) and its separation from artemisitene using the Ito multilayer coil separator-extractor and isolation of arteannuin B [J]. *J Chromatogr*, 1986, 355(2): 448-450.
- [31] Zheng G Q. Cytotoxic terpenoids and flavonoids from *Artemisia annua* [J]. *Planta Med*, 1994, 60(1): 54-57.
- [32] Yang S, Roberts M F, Phillipson J D. Methoxylated flavones and coumarins from *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(5): 1509-1511.
- [33] Yang S L, Roberts M F, O'Neill M J, *et al*. Flavonoids and chromenes from *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 38(1): 255-257.
- [34] 陈靖, 周玉波, 张欣, 等. 黄花蒿幼嫩叶的化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(11): 856-870.
- [35] 杨国恩, 宝丽, 张晓琦, 等. 黄花蒿中的黄酮化合物及其抗氧化活性研究 [J]. 中药材, 2009, 32(11): 1683-1686.
- [36] Han J, Ye M, Qiao X, *et al*. Characterization of phenolic compounds in the Chinese herbal drug *Artemisia annua* by liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 47(3): 516-525.
- [37] 刘鸿鸣, 李国林, 吴慧章. 中药青蒿化学成分的研究 [J]. 药学学报, 1981, 16(1): 65-66.
- [38] 郭新荣, 李晋, 马琳, 等. 青蒿愈伤组织的诱导及化学成分变化规律研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(4): 219-224.
- [39] Brown G D. Secondary metabolism in tissue culture of *Artemisia annua* [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(7): 975-977.
- [40] 董岩, 刘洪玲. 青蒿与黄花蒿挥发油化学成分对比研究 [J]. 中药材, 2004, 27(8): 568-571.
- [41] 李瑞珍, 王定勇, 廖华卫. 野生黄花蒿种子挥发油化学成分的研究 [J]. 中南药学, 2007, 5(3): 230-232.
- [42] 赵进, 孙晔, 田丽娟. 不同产地黄花蒿挥发油成分的 GC-MS 研究 [J]. 陕西中医学院学报, 2009, 32(5):

- 72-73.
- [43] 钟裕容, 崔淑莲. 青蒿挥发油化学成分的研究 [J]. 中药通报, 1983, 8(6): 31-32.
- [44] Manns D, Hartmann R. Annuadiopoxide, a new polyacetylene from the aerial parts of *Artemisia annua* [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55(1): 29-32.
- [45] 刘靖丽, 靳如意, 张光辉, 等. 青蒿素及其类似物抗疟构效关系的 DFT 研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(1): 44-48.
- [46] Robert A, Dechy-Cabaret O, Cazelles J, et al. From mechanistic studies on artemisinin derivatives to new modular antimalarial drugs [J]. *Acc Chem Res*, 2002, 35(3): 167-174.
- [47] Dondorp A M, Yeung S, White L, et al. Artemisinin resistance: Current status and scenarios for containment [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8: 272-280.
- [48] Zhu X X, Yang L, Li Y J, et al. Effects of sesquiterpene, flavonoid and coumarin types of compounds from *Artemisia annua* L. on production of mediators of angiogenesis [J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(2): 410-420.
- [49] Wong Y K, Xu C C, Kalesh K A, et al. Artemisinin as an anticancer drug: Recent advances in target profiling and mechanisms of action [J]. *Med Res Rev*, 2017, 37(6): 1492-1517.
- [50] Liu G, Xue D, Yang J, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of 2-(2,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)-N-aryl propanamides as novel smoothened (Smo) antagonists [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(24): 11050-11068.
- [51] Xu C C, Wu J J, Xu T, et al. Synthesis and cytotoxicity of novel artemisinin derivatives containing sulfur atoms [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 123: 763-768.
- [52] 杨 华, 谭先杰, 郎景和, 等. 青蒿素衍生物对宫颈癌 HeLa 细胞体外增殖及凋亡能力的影响及其分子机制研究 [J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(12): 881-884.
- [53] 朱海荣, 杨 婷. 双氢青蒿素通过 Wnt 信号通路对胶质瘤细胞增殖侵袭的影响 [J]. 中医学报, 2019, 34(1): 76-79.
- [54] 朱文赫, 张 巍, 许 娜, 等. 双氢青蒿素通过调节凋亡相关蛋白的表达及活性氧的产生而抑制胰腺癌 JF-305 细胞的增殖 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 3026-3030.
- [55] 蒋 师, 张兴强. 青蒿琥酯诱导人胃癌细胞凋亡的分子机制研究 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(6): 67-71.
- [56] Chu Y, Wang H B, Chen J, et al. New sesquiterpene and polymethoxy-flavonoids from *Artemisia annua* L. [J]. *Pharmac Mag*, 2014, 10(39): 213-216.
- [57] Habibi Z, Ghanian S, Ghasemi S, et al. Chemical composition and antibacterial activity of the volatile oil from seeds of *Artemisia annua* L. from Iran [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(2): 198-200.
- [58] Juteau F, Masotti V, Bessière J M, et al. Antibacterial and antioxidant activities of *Artemisia annua* essential oil [J]. *Fitoterapia*, 2002, 73(6): 532-535.
- [59] 张丽勇, 林秀梅, 战 月, 等. 不同方法提取青蒿挥发油成分分析及抗菌活性比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 60-63.
- [60] 焦金英, 赵 昕, 承 南, 等. 青蒿琥酯对鸡柔嫩艾美尔球虫孢子侵入 DF-1 细胞的影响 [J]. 中国预防兽医学报, 2018, 40(2): 147-151.
- [61] 牛 彪, 秦文文, 郭文柱, 等. 青蒿散抗鸡球虫药效研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(6): 1683-1691.
- [62] 陈 炘, 邓存良. 青蒿素衍生物治疗 AIDS 合并脑弓形虫感染 2 例 [J]. 传染病信息, 2016, 29(6): 366-369.
- [63] 宫毓静, 闫 寒, 李爱媛, 等. 青蒿总香豆素解热作用及其机理初步研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(12): 49-51.
- [64] 李兰芳, 郭淑英, 张畅斌, 等. 青蒿有效部位及其成分的解热作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(12): 65-67.
- [65] 黄修奇. 青蒿的解热作用研究 [J]. 安徽农业科学, 2010, 38(9): 4581-4582.
- [66] 黄 黎, 刘菊福, 刘林祥, 等. 中药青蒿的解热抗炎作用研究 [J]. 中国中药杂志, 1993, 8(1): 44-48.
- [67] 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.
- [68] Li Y J, Guo Y, Yang Q, et al. Flavonoids casticin and chrysosplenol D from *Artemisia annua* L. inhibit inflammation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 286(3): 151-158.
- [69] Li T, Chen H, Wei N, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of artemisinin on contact hypersensitivity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1): 144-150.
- [70] Wang K S, Li J B, Wang Z, et al. Artemisinin inhibits inflammatory response via regulating NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *J Immunopharmacol*, 2017, 39(1): 28-36.
- [71] 王艳君, 孟庆芳, 王 思, 等. 青蒿素对实验性自身免疫性重症肌无力大鼠 R97-116 抗体及细胞因子的影响 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(3): 167-171.
- [72] 李 覃, 陈 虹, 韦 娜, 等. 青蒿素对变应性接触性皮炎小鼠 Treg/Th17 免疫平衡的影响 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(9): 1240-1244.

- [73] 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.
- [74] Li H, Zuo J P, Tang W. Water-soluble artemisinin derivatives as promising therapeutic immunosuppressants of autoimmune diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14: 887-889.
- [75] Huang X Q, Xie Z J, Liu F F, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits activation of the Toll-like receptor 4 signaling pathway and production of type I interferon in spleen cells from lupus-prone MRL/lpr mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(1): 266-272.
- [76] 陈红波, 项晓骏, 范军芬, 等. 双氢青蒿素对 MRL/lpr SLE 小鼠 CD4⁺T 细胞基因组 DNA 甲基化水平的影响研究 [J]. 浙江医学, 2018, 40(9): 899-901.
- [77] 陈 晶, 关晓海, 杨杉杉, 等. 青蒿琥酯对糖尿病大鼠视网膜 MMP-9 表达的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1106-1109.
- [78] 陈 曦, 江 楠, 王美美, 等. 青蒿琥酯对阿尔茨海默症模型大鼠学习记忆的改善作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(10): 1097-1102.
- [79] 钱一鑫, 康冀川, 雷帮星, 等. 青蒿内生真菌 *Alternaria* sp. (PQH12) 提取物体外细胞毒活性及抗氧化活性的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(9): 1458-1462.
- [80] 马文芳, 郭新荣, 余 秀, 等. 青蒿组分的体外抗氧化活性研究 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(14): 4-8.
- [81] 易学瑞, 袁有成, 张欣蕊, 等. 青蒿琥酯及其与硼替佐米在 HBV-Tg 小鼠中抗病毒作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 53-57.
- [82] 陆兆光, 万 琴, 孟 瑾, 等. 青蒿挥发油羟丙基- β -环糊精包合物的制备及其抗病毒活性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 11-15.
- [83] 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.
- [84] 张 宁, 刘 洋, 李 晔, 等. 新型青蒿素衍生物改善溶解度及其抗结核活性研究 [J]. 药学报, 2019, 54(1): 36-40.
- [85] 潘金明, 席建军, 张建康, 等. 青蒿琥酯自微乳对 NAFLD 大鼠的保护作用及机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(11): 1680-1683.