

青蒿素及其衍生物的研究进展

蒋沅岐¹, 董玉洁¹, 周福军^{2,3,4}, 陈金鹏^{2,3,4}, 周钰通^{2,3,4}, 田成旺^{2,3,4*}, 陈常青^{2,3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617
2. 天津药物研究院, 天津 300462
3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462
4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

摘要: 青蒿素类化合物具有独特的过氧桥结构, 对恶性疟疾具有显著的治疗作用, 且不易产生耐药性。青蒿素及其衍生物还具有抗血吸虫病、抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗病毒、抗纤维化等药理作用。确定了青蒿素的结构, 并对其生物合成、化学合成及结构改造进行一系列研究。结构改造得到的双氢青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚等化合物, 有效改善了青蒿素的理化性质和成药性, 目前已有复方双氢青蒿素、复方青蒿素、复方蒿甲醚等制剂应用于临床。对近年来青蒿素及其衍生物的结构改造、药理作用、临床应用、安全性、专利申请及保护等的研究进展进行综述, 以期对青蒿素及其衍生物的进一步开发利用提供参考。

关键词: 青蒿素; 双氢青蒿素; 青蒿琥酯; 蒿甲醚; 抗疟疾; 抗肿瘤; 抗炎; 安全性; 专利申请及保护

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)02-0599-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.02.030

Research progress on artemisinin and its derivatives

JIANG Yuan-qi¹, DONG Yu-jie¹, ZHOU Fu-jun^{2,3,4}, CHEN Jin-peng^{2,3,4}, ZHOU Yu-tong^{2,3,4}, TIAN Cheng-wang^{2,3,4}, CHEN Chang-qing^{2,3,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Medicine, Tianjin 300462, China
4. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: Artemisinin compounds have unique oxygen bridge structure and have significant therapeutic effect on malaria and are not easy to produce drug resistance. Artemisinin and its derivatives also have a variety of pharmacological activities, such as anti-schistosomiasis, anti-tumor, anti-microbial, anti-inflammatory, anti-virus, anti-fibrosis and so on. Researchers have conducted a series of studies on structure of artemisinin, and determined the structure of artemisinin, and explored its biosynthesis, chemical synthesis and structural modification. After structural modification, researchers have obtained compounds such as dihydroartemisinin, artesunate, artemether, etc., which have effectively improved the physical and chemical properties and medicinal properties of artemisinin. Currently, compound dihydroartemisinin, compound artemisinin, compound artemether, etc are used in clinic. Research progress on structural modification, pharmacological action, clinical application, safety, patent application and protection of artemisinin and its main derivatives are reviewed in this paper in recent years, in order to provide reference for further development and utilization of artemisinin and its derivatives.

Key words: artemisinin; dihydroartemisinin; artesunate; artemether; anti-malaria; anti-cancer; anti-inflammatory; safety; patent application and protection

收稿日期: 2021-07-29

基金项目: 国家重大科技专项 (2017ZX09101002-001-005); 国家中医药管理局中药国际化基地项目 (0610-2040NF020928)

作者简介: 蒋沅岐, 女, 硕士研究生, 研究方向为制剂研究与开发。E-mail: yuanqi_jiang@163.com

*通信作者: 陈常青 E-mail: chencq@tjpr.com

田成旺 E-mail: tiancw@tjpr.com

青蒿为菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L.的干燥地上部分, 味苦、辛, 性寒, 归肝、胆经, 具有清虚热、除骨蒸、解暑热、截疟、退黄的作用, 为临床清虚热的首选药物。青蒿的使用在中国有着悠久的历史, 最早可追溯到 2000 多年前。1971 年, 屠呦呦等科学家发现青蒿的提取物对鼠疟、猴疟有明显的治疗作用, 并将其有效作用单体命名为青蒿素, 这在抗疟药发展史上具有里程碑式的意义。青蒿素是一种含有过氧桥结构的倍半萜内酯类化合物, 不含有氮杂环结构, 因此与氯喹、奎宁等传统抗疟药相比, 其疗效好、毒性低、不良反应少, 缺点是复发率高, 但可以通过与其他抗疟药联用解决^[1]。随着研究的深入, 青蒿素及其衍生物的药理作用不仅局限于抗疟疾, 还有抗肿瘤、抗炎、抗真菌、抗纤维化等作用。在临床应用过程中, 发现青蒿素的水溶

性和脂溶性均较差、稳定性差、口服生物利用度低, 其血浆半衰期仅有 3~5 h, 这些特点限制了其临床应用。为改善青蒿素的理化性质, 科学家们对其结构改造进行了大量研究, 合成了双氢青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚、蒿乙醚等衍生物, 并进行了药效筛选, 本文主要对这些化合物及其药理作用进行综述。

1 青蒿素及其主要衍生物

随着对青蒿素研究的不断深入, 青蒿素衍生物和类似物的改造也逐渐成为研究的热点。青蒿素及其衍生物均为倍半萜内酯类化合物, 脱氧青蒿素对伯氏疟原虫小鼠作用呈阴性, 证实其生物活性与结构中的过氧桥有关^[2]。因此, 对青蒿素的结构改造都是在保留过氧桥的基础上进行的, 主要是对 C-9、C-10 位的结构进行修饰, 以 C-10 位的修饰最为常见^[3]。青蒿素及其主要衍生物的化学结构见图 1。

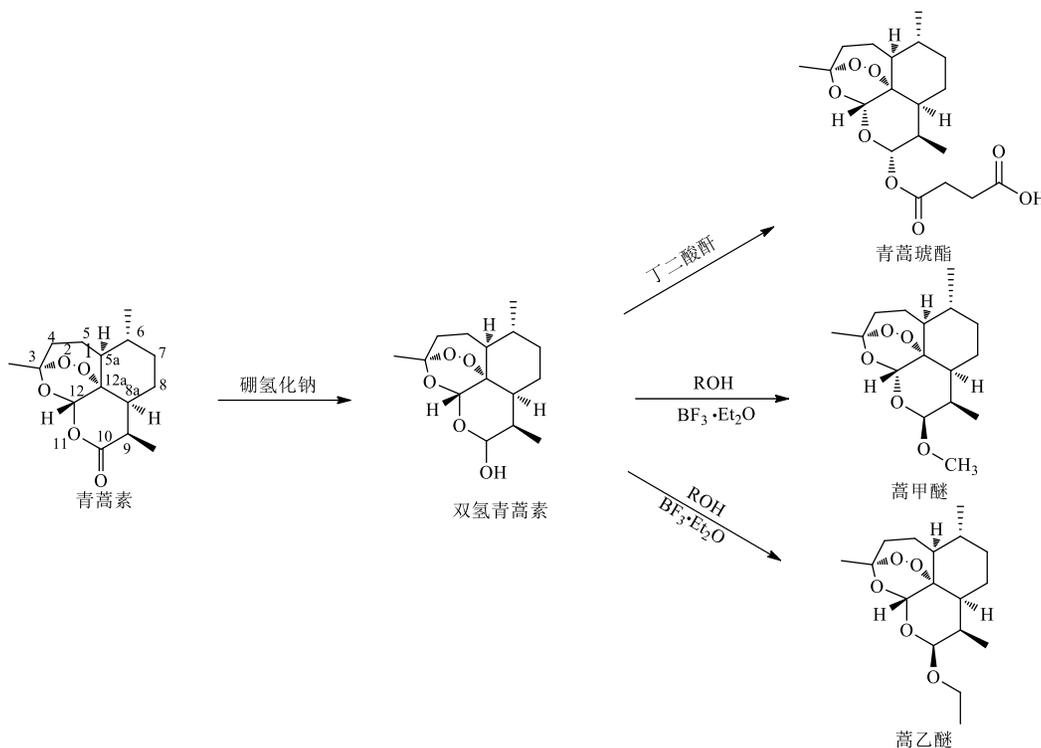


图 1 青蒿素及其主要衍生物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of artemisinin and its main derivatives

1.1 青蒿素

20 世纪 50 年代, 中国中医科学院课题组从青蒿中分离得到的青蒿素成为继奎宁之后的第 2 个治疗疟疾的天然产物, 临床研究显示其具有良好的抗疟活性。青蒿素为无色结晶, 分子式为 C₁₅H₂₂O₅。1975 年, 其立体结构被阐明, 高分辨质谱分析表明该化合物为倍半萜, 红外光谱及其与三苯基膦的定量反应表明该化合物中存在特殊的过氧化物基团,

利用核磁共振技术和 X 射线衍射技术, 确定了青蒿素的结构及其相对构型, 通过旋光色散技术得到了内酯环的绝对构型^[4]。由此, 青蒿素独特的结构和出色的抗疟活性引发了科学界的持续关注和研究。

1.2 双氢青蒿素

青蒿素结构中的 C-10 位羰基经硼氢化钠还原成羟基就得到了双氢青蒿素, 其分子式为 C₁₅H₂₄O₅, 是青蒿素半合成工艺中最简单的化合物, 双氢青蒿

素可作为前体合成其他青蒿素类化合物。在对青蒿素的评价中,发现青蒿素及其衍生物经人体吸收后主要通过转化为活性物质双氢青蒿素发挥药理作用,双氢青蒿素的抗疟效果较青蒿素提高了 4~8 倍,口服生物利用度提高了 10 倍以上^[5],在治疗过程中疾病复发率较低,并且毒性更小,水溶性更好,但双氢青蒿素的稳定性低于青蒿素,水溶性仍然不理想。许多研究者致力于寻找新型载药材料、开发新剂型,以期改善双氢青蒿素的药剂学性质,提高其生物利用度,如双氢青蒿素缓释片^[6]、双氢青蒿素纳米粒^[7-9]、双氢青蒿素脂质体^[10]、磁性双氢青蒿素纳米脂质体^[11]等。

1.3 青蒿琥酯

青蒿琥酯又称青蒿酯,分子式为 $C_{19}O_8H_{28}$,由双氢青蒿素和丁二酸酐经酯化得到的,具有抗疟、抗病毒、抗炎、抗肿瘤及免疫调节等药理作用,并且高效、速效、低毒、不易产生耐药性^[12-13]。青蒿琥酯为弱酸性药物,在体内转运方式主要为简单扩散,且较易透过生物膜。其 pK_a 值为 3.5~5.5,在酸性体液中离子化程度低,但可溶于弱碱性溶液,基于这一特点,可将青蒿琥酯制成注射剂、片剂、栓剂剂型供注射、口服或直肠给药^[14]。

1.4 蒿甲醚和蒿乙醚

以双氢青蒿素为底物,用烷基取代 C-10 位羟基上的氢原子,就得到了青蒿素的醚类衍生物,最典型的是蒿甲醚和蒿乙醚,二者活性均比青蒿素高。青蒿素醚类衍生物的脂溶性较好,但水溶性较差,生物利用度低,直接注射易引起刺激,所以有学者将蒿甲醚包载于氨基蝶呤修饰的靶向纳米脂质体内,制备的氨基蝶呤修饰的蒿甲醚脂质体圆整均匀,相对稳定性较好,其体外释放研究结果显示,该脂质体能在体内长时间的缓释药物,可改善蒿甲醚的代谢和生物利用度情况^[15]。

1.5 其他衍生物

基于保留青蒿素独特的过氧桥结构,研究者们还合成了青蒿素的一些结构类似物、聚合物和结构简化物等,使得青蒿素类化合物种类较为丰富。青蒿素二聚体由连接子连接 2 个青蒿素单体组成,常用的连接子有烷基、醚键、酯基、碳酸胺等,与青蒿素单体相比,二聚体具有药理活性强、不良反应小、理化性质好的特点。研究显示,其在体内均显示出优异的抗癌活性,且不同的连接子会对其抗癌活性产生较大影响。因此,可以通过改变连接来

优化青蒿素二聚体的性质。青蒿琥酯钠是一种碱性盐,水溶性较好,作用迅速,耐受性好,可用于静脉给药或肌肉注射给药^[16]。青蒿素二聚体和青蒿琥酯钠的化学结构见图 2。

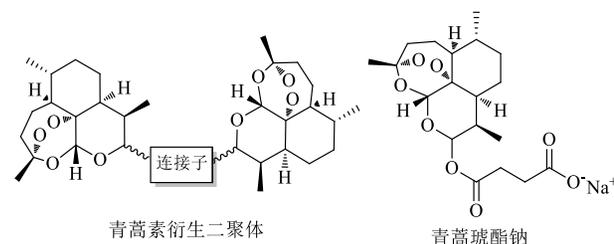


图 2 青蒿素二聚体和青蒿琥酯钠的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of artemisinin-derived dimer and sodium artesunate

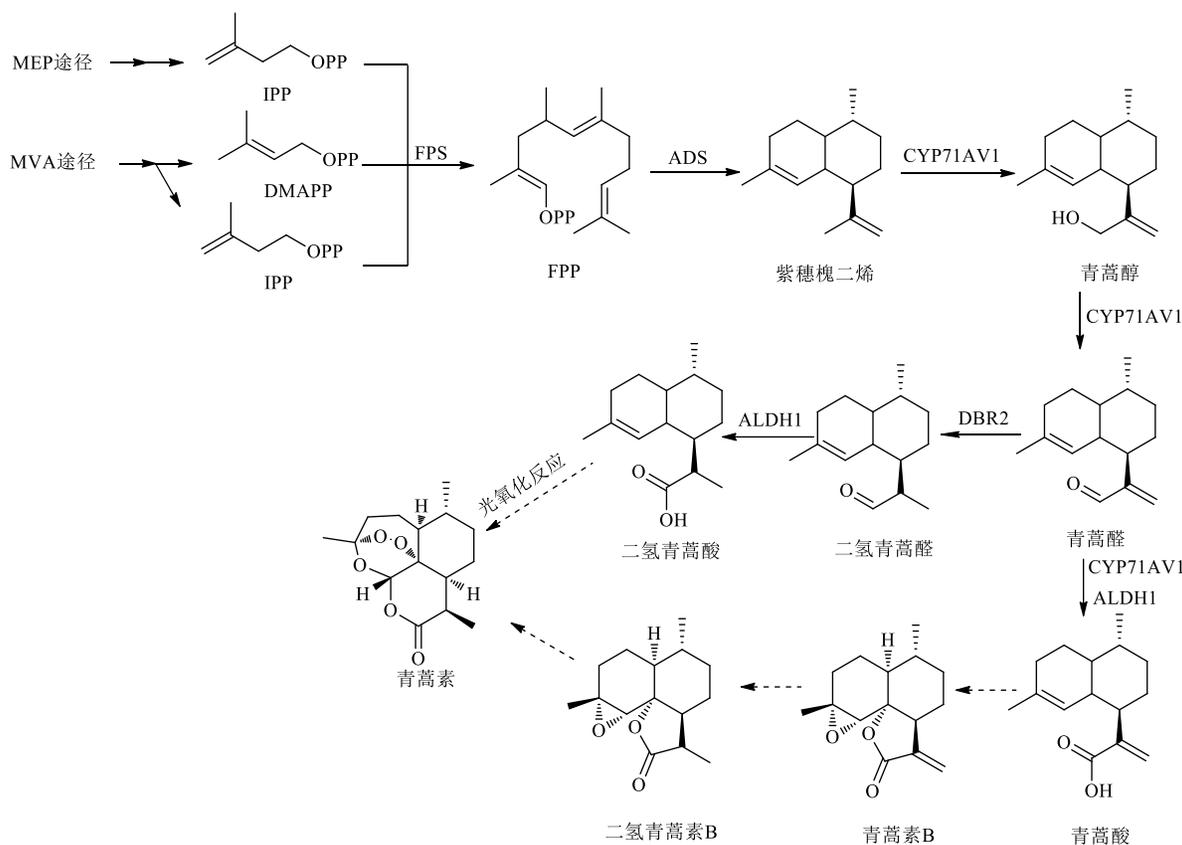
2 青蒿素的制备与合成

2.1 青蒿素的生物合成

青蒿素主要存在于菊科植物黄花蒿的花和叶中,其生物合成途径属于类异戊二烯途径,合成过程十分复杂(图 3)。目前的研究得出,青蒿素的合成途径主要由异戊二烯(methylerythritol phosphate, MEP)途径和甲戊羟酸(mevalonic acid, MVA)途径提供二甲基烯丙基焦磷酸(dimethylallyl diphosphate, DMAPP)和异戊烯基焦磷酸(isopentenyl phosphate, IPP),然后在法尼基焦磷酸合成酶(farnesyl diphosphate synthase, FPS)的作用下,1 个 DMAPP 和 2 个 IPP 生成法尼基焦磷酸(farnesyl diphosphate, FPP)。FPP 在紫穗槐二烯合成酶(amorpha-4,11-diene synthase, ADS)的催化作用下生成紫穗槐二烯,紫穗槐二烯由细胞色素 P450 单氧化酶(cytochrome P450 monooxygenase, CYP71AV1)催化,经 3 步氧化,分别生成青蒿醇、青蒿醛和青蒿酸。由青蒿酸生成青蒿素的机制尚不完全清楚,目前主要有 2 种观点:其一,青蒿醛在青蒿醛双键还原酶[artemisinic aldehyde delta-11(13) reductase, DBR2]的作用下生成二氢青蒿醛,二氢青蒿醛在醛脱氢酶 1 (aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1) 催化下形成二氢青蒿酸(dihydroartemisinic acid, DHAA),DHAA 为青蒿素的直接前体,在光氧化的作用下,DHAA 最终生成青蒿素;其二,青蒿酸经光氧化反应生成青蒿素 B,再进一步生成二氢青蒿素 B,最终形成青蒿素^[17-21]。

2.2 青蒿素的化学合成

20 世纪 80 年代,国内外就开始了青蒿素的全合成研究。1983 年, Schmid 等^[22]首次报道了用(-)-异胡薄荷醇全合成青蒿素的方法,该反应总共分为



实线箭头表示一步反应，虚线箭头表示多步反应

the solid arrow represents a one-step reaction and the dotted arrow represents a multi-step reaction

图3 青蒿素的生物合成途径

Fig. 3 Biosynthetic pathway of artemisinin

9步，产率较低。1986年，Xu等^[23]以(R)-(+)-香茅醛为起始原料，得到青蒿素和脱氧青蒿素的收率分别为28%、45%。Bhonsle等^[24]报道了2种从(-)-薄荷醇合成(+)-青蒿素的方法，其关键步骤是生成3:1的环醚非对映异构体。随后，科学家们又进行了诸多尝试，以(+)-柠檬烯、(+)-香茅醛薄荷醇衍生物、β-蒎烯、环己烯酮等廉价易得的化合物为原料，均达到了青蒿素立体选择性全合成的目的^[20,25-26]。自1983年以来，经过多年的探索和研究，青蒿素的合成工艺有了很大的发展和进步，但由于青蒿素的化学结构较复杂，目前的合成方法步骤繁琐，生产成本低，收率低，远未达到工业化生产的要求。在开展青蒿素全合成研究的同时，很多学者将目光聚焦于青蒿酸、青蒿素B、青蒿烯等前体，进行青蒿素的半合成研究。青蒿酸在黄花蒿植物中含量较高且化学构象适宜，所以目前的半合成原料以青蒿酸为主。

2.3 青蒿素的提取和分离

受青蒿素全合成和半合成工艺不足的限制，目

前工业上获得青蒿素的方法依然以提取、分离、纯化为主。青蒿素水溶性较差，几乎不溶于水，可溶于乙醇、乙醚，易溶于氯仿、丙酮、醋酸乙酯和苯等有机溶剂。故青蒿素常用有机溶剂提取，再进行重结晶或采用柱色谱分离精制，传统的提取方法非常耗时，且不符合环保理念。近年来，青蒿素的提取多采用超临界流体萃取、生物复合酶提取法、超声辅助提取等新型提取方法，具有萃取率高、加热时间短、成本低等优点。Negi等^[27]采用超临界二氧化碳从青蒿叶中提取青蒿素，并测定了青蒿素的全球产率等温线，最高产率为3.65%；用超临界二氧化碳从正己烷提取的有机馏分中解吸提取，得到了质量分数更高的青蒿素。采用超声辅助提取法提取青蒿素屡见不鲜，但有学者制备了一种新型的有机溶剂亲水性深共晶溶剂甲基三辛基氯化铵-1-丁醇(methyl trioctyl ammonium chloride-1-butanol, N81Cl-NBA)，采用超声辅助提取法提取，青蒿素的萃取率约为8mg/g，明显高于常规有机溶剂的萃取

率。再用 AB-8 大孔树脂从 N81Cl-NBA 萃取液中回收目标青蒿素,回收率为 85.65%。该溶剂被认为是提取生物活性物质的溶剂,可作为绿色安全的提取溶剂应用于医药领域,值得推广使用^[28]。

2.4 青蒿素的合成生物学研究

全球对青蒿素的需求量极大,而植物源性青蒿素的供应不稳定,易导致短缺和价格波动,使得青蒿素为基础的综合疗法价格居高不下。因此,提高青蒿素的产量,降低生产成本成为亟待解决的问题。近年来,一种新的生产方法合成生物学技术,进入了研究者的视野。合成生物学将化学工程、生物技术、医药等学科融合在一起,通过对微生物底盘细胞的重构设计和改造来优化天然产物的合成途径,实现天然产物的从头合成。基于对青蒿素生物合成途径的研究,Ro 等^[29]对酿酒酵母进行改造,实现了青蒿素的晚期前体青蒿酸在酿酒酵母中的合成,其质量浓度达 100 mg/mL。并且合成的青蒿酸被工程酵母排出体外,简化了其纯化过程。Paddon 等^[30]发现,生产高水平的青蒿酸还需要细胞色素 B5 (cytochrome B5, CYB5)、ADH1 和 ALDH1 的参与。优化 CYP71AV1 及其同源还原酶细胞色素 P450 还原酶的表达比例,结合 CYB5 的表达,在青蒿醇和乙醛脱氢酶共表达的情况下,发酵得到青蒿酸的产量为 25 g/L。同时,该课题组利用单线态氧的化学来源将青蒿酸转化为青蒿素,从而避免了对专门光化学设备的需要。Meadows 等^[31]以糖为原料,使用 4 个非天然的代谢反应来改变酿酒酵母中心碳的代谢,在 6 d 的补料分批发酵中得到了 100 g/L 以上的 β -法尼烯,这种生产方法的产率比对照菌株高 25%,而需要的氧气却减少了 75%,有助于降低生产成本。研究发现,AaMYB15 是一个负调控青蒿素生物合成的 R2R3-MYB 转铁蛋白,AaMYB15 直接与茉莉酸信号通路中青蒿素合成的正调控因子 AaORA 的启动子结合,抑制其转录活性,从而下调下游关键酶基因的表达水平,对青蒿素的生物合成起到负调控作用^[32]。该发现为青蒿素生物合成的调控提供了新的见解。

3 青蒿素及其衍生物的药理活性

3.1 抗疟疾

疟疾是一种蚊媒传染病,由属于疟原虫属的原生动物寄生虫感染所致。目前发现有恶性疟原虫 *Plasmodium falciparum*、诺氏疟原虫 *P. knowlesi*、卵形疟原虫 *P. ovale*、间日疟原虫 *P. vivax* 及三日疟原

虫 *P. malariae* 5 种疟原虫会使人类感染疟疾^[33]。疟疾是一种急性发热性疾病,可能会导致昏迷和死亡。时至今日,疟疾仍在很多国家和地区肆虐,给人类健康带来了极大的威胁。青蒿素的发现给疟疾的治疗带来了新的希望,青蒿素及其衍生物作为新一代抗疟药在世界范围内得到广泛应用。青蒿素存在过氧桥结构,需要有还原剂作为激活剂将过氧桥结构打破,使青蒿素分子内电子重组产生自由基,所产生的自由基使疟原虫蛋白发生烷基化,最终导致疟原虫因其蛋白失去功能而死亡。现今科学界有观点认为疟原虫中的血红素是青蒿素发挥抗疟作用的激活剂,而游离的无机铁离子对青蒿素没有激活作用^[34]。青蒿素类药物的作用机制尚未完全明确,目前主要有以下假说:碳自由基假说、血红素靶标假说、钙泵假说、线粒体靶标假说和血红素激活的多靶标假说^[35]。

为深入了解青蒿素类药物的抗疟机制,研究者进行了一系列的探索,以便更好地指导临床合理用药,提高疗效,防止耐药株产生,为抗疟新药的筛选和研发提供参考。肿瘤学研究发现青蒿素类药物是铁死亡的诱导剂,能诱导肿瘤细胞铁死亡,但铁死亡是否参与抗疟原虫的机制尚未见报。为研究铁死亡是否为抗疟机制中的通路,徐文慧^[33]设计了恶性疟原虫体外抑制实验,分别考查铁死亡诱导剂、双氢青蒿素与铁死亡诱导剂联用以及双氢青蒿素与铁死亡抑制剂联用对恶性疟原虫增殖的影响。结果显示,铁死亡诱导剂可诱导恶性疟原虫死亡,并呈剂量相关性;铁死亡抑制剂可降低双氢青蒿素的抗疟效果;值得注意的是,双氢青蒿素与铁死亡诱导剂联用表现出协同效果,为青蒿素类药物的联合应用提供了新的方向。从而证实了铁死亡是双氢青蒿素抗疟机制的通路之一。

3.2 抗血吸虫病

血吸虫病是一种蠕虫病,影响着热带地区 2 亿人的健康,其治疗主要依靠单一药物吡喹酮。但吡喹酮对正处于发育阶段的血吸虫无效,早期感染无法得到有效治疗,从而容易导致治疗的失败和再次感染。研究人员在寻找吡喹酮替代品的过程中发现青蒿素类化合物具有患者耐受性好、毒性低的特点,已证明其对所有血吸虫物种包括幼虫阶段都有效^[36]。其中蒿甲醚和青蒿琥酯对血吸虫幼虫具有较高的活性,且雌虫比雄虫更为敏感。研究发现 ω -3 多不饱和脂肪酸和蒿甲醚联合给药具有最佳的曼氏血吸虫杀伤效果,它可以显著降低肝脏和脾脏指数、蠕虫数

量、卵负荷、肉芽肿数量和直径,其机制与肝一氧化氮和血清白细胞介素 4 水平的显著降低有关^[37]。吡喹酮单一治疗容易产生耐药性,研究显示,日本血吸虫吡喹酮抗性株对青蒿素类药物如双氢青蒿素、蒿甲醚和青蒿琥酯仍然敏感,且青蒿素衍生物与吡喹酮在日本血吸虫中不存在交叉抗药性^[38];青蒿琥酯与吡喹酮联合治疗曼氏血吸虫感染疗效优于单独使用吡喹酮^[39]。Corrêa 等^[36]选用了 6 种青蒿素衍生物,进行了抗曼氏血吸虫的体内外评价,结果显示青蒿琥酯酸和醋酸双氢青蒿素对曼氏血吸虫幼虫和成虫均有较好的杀灭效果,说明青蒿琥酯酸和醋酸双氢青蒿素有很大潜力作为抗曼氏血吸虫的替代药物。

3.3 抗肿瘤

青蒿素类药物对癌细胞有抑制增殖和诱导凋亡的作用,与健康细胞相比,癌细胞内的铁离子含量更高,更容易受到青蒿素类化合物的影响,并且青蒿素衍生物可克服肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体诱导肝癌和宫颈癌细胞凋亡产生的耐药性^[40]。大量实验研究证实,青蒿素类化合物对肝癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、急性白血病等多种恶性肿瘤均有抑制作用^[41-44]。青蒿素类药物的抗癌机制不同于传统的抗癌药,大量药理研究已经证实青蒿素及其衍生物对不同癌症的作用机制。在肿瘤细胞内,过氧基团裂解产生大量自由基,诱导细胞产生氧化应激反应,从而导致细胞凋亡、自噬、铁死亡等^[45]。陈冉^[46]发现在裸鼠移植瘤模型中,双氢青蒿素可减少 M2 样肿瘤相关巨噬细胞的数量,同时抑制头颈肿瘤的生长和肿瘤组织毛细血管的生成,从而抑制头颈鳞癌的发展和转移。双氢青蒿素还具有诱导肿瘤细胞铁死亡、诱导肿瘤细胞自噬、阻滞肿瘤细胞周期等作用,其作用机制多样化,不易产生耐药性,但双氢青蒿素与化疗药的临床用药研究较少,还需进一步研究^[47]。放疗和化疗是恶性肿瘤治疗中不可缺少的治疗方法,肿瘤对化疗药物的耐药性常导致化疗的失败,而青蒿素类药物能改善部分耐药株对化疗药物的敏感性甚至可以逆转其耐药性。同时,青蒿素类药物还能增强肿瘤细胞对放疗的敏感性,从而减少放射剂量,减轻放疗的不良反应,提高患者的生活质量^[48]。研究发现,双氢青蒿素或可参与调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路,下调 PI3K mRNA 及蛋白,抑制 Akt 的磷酸化,从而

促进肿瘤细胞坏死和凋亡,增强宫颈癌小鼠对放疗的敏感性^[42]。双氢青蒿素还能增强宫颈癌 HeLa 细胞的化疗敏感性,其机制与激活雷帕霉素靶蛋白/unc-51 样自噬激活激酶 1 信号通路而抑制自噬有关^[49]。

3.4 抗菌

青蒿素类药物对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、幽门螺杆菌、结核分歧杆菌等多种临床常见致病菌均具有抑制作用,其研究尚处于起步阶段,大部分研究为体外研究,体内研究及作用机制有待深入研究^[50]。研究指出,青蒿琥酯可显著增加碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌对头孢曲松钠、头孢他啶、环丙沙星及阿米卡星的敏感性^[51]。黄梅等^[52]研究了双氢青蒿素与头孢呋辛联用对大肠杆菌的抗菌作用,药时曲线显示两药联用后对大肠杆菌的抑制作用明显强于各自单用,说明二者具有协同作用。为改善青蒿素类药物的药剂学性质,科学家们对新剂型展开了一系列探索,以提高其抗菌作用。Cui 等^[53]将青蒿素晶体与二氧化硅纳米颗粒复合,制备了青蒿素@二氧化硅纳米颗粒。经等离子体处理后,其在水中的溶解度达 42.26%,对革兰阳性菌和革兰阴性菌的抗菌活性明显增强,杀菌率均超过 6 log CFU/mL (> 99.999 9%)。Lin 等^[54]为克服耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的多重耐药性,将青蒿素晶体封装于 β-环糊精中,增强其溶解度,从而提高抗菌效果。包合物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌有明显的抑菌活性,4 d 后抑菌率达 99.94%。

3.5 抗炎

青蒿素类药物的免疫调节功能主要通过调节细胞增殖和细胞因子释放发挥作用,对类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、动脉粥样硬化等多种免疫炎性疾病具有治疗作用。Kim 等^[55]采用脂多糖、尿酸一钠、青蒿素处理人的巨噬细胞 U937 细胞进行体外研究,测定不同浓度青蒿素对 U937 细胞内钾离子浓度的影响,检测 NIMA 相关蛋白激酶 7(NIMA-related kinase 7, NEK7)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 [nucleotide-binding oligomerization domain(NOD)-like receptors family, pyrin domain containing, NLRP3]、凋亡相关斑点样蛋白(adapter apoptosis-associated speck-like protein, ASC)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1、白细胞介素-1β 和核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 信号分子的表达。采用尿酸单钠晶体诱导的关节炎模型进行体内实验。结果显示,青蒿素抑制了巨噬细胞中 NLRP3

炎性体的活化,抗炎作用是通过抑制NEK和NLRP3的相互作用来诱导的。杜成成等^[56]研究了双氢青蒿素对2种大鼠的保护作用,发现双氢青蒿素能够改善类风湿关节炎大鼠踝关节病变情况,其机制可能与抑制NF- κ B信号通路有关。双氢青蒿素可减轻急性肺损伤大鼠病理损伤及炎症因子的表达,其机制可能与巨噬细胞的极化有关^[53]。

3.6 抗病毒

黄病毒属于黄病毒科,包含许多严重威胁人类健康的病毒,如可感染宿主中枢神经系统的日本脑炎病毒、与婴儿小头畸形症有关的寨卡病毒、登革热和登革热休克综合征的病原体登革病毒等。Wang等^[57]证明了青蒿素对日本脑炎病毒、寨卡病毒和病原体登革病毒的抗病毒活性。青蒿素和青蒿琥酯可以降低乙脑病毒感染小鼠的致死率,并能消除乙脑病毒感染引发的小鼠脑组织炎症反应,青蒿素对乙脑病毒有直接的抗病毒作用,青蒿素处理感染乙脑病毒的人肺腺癌A549细胞后,显著促进了干扰素- β 的基因表达和分泌,以及干扰素刺激基因的转录。青蒿素在体内和体外都能促进干扰素-I的产生和抗黄病毒感染的作用。大量研究显示,青蒿素类药物对多种病毒具有抗病毒作用,如甲型流感病毒H1N1、新型冠状病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒和乙型肝炎病毒等^[58-60],但其抗病毒机制尚不明确。

3.7 抗纤维化

研究表明,青蒿素类药物对肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化等多种实验动物模型均有效果,能减缓组织纤维化的发展^[61]。日本血吸虫病主要的病理改变是肝脏肉芽肿和肝纤维化,研究发现,青蒿琥酯能减少日本血吸虫病肝纤维化胶原的产生^[62],但其机制尚未明确。周永华等^[63]用日本血吸虫尾蚴感染ICR小鼠建模,采用青蒿琥酯联合吡喹酮进行治疗并进行相应的指标检测,认为青蒿琥酯能有效干预日本血吸虫诱导的小鼠早期肝纤维化,其机制可能通过下调热休克蛋白47的表达水平,抑制胶原的合成,从而减轻肝纤维化程度。另有学者也对该机制进行了研究,认为青蒿琥酯抗血吸虫导致的肝纤维化可能与胶原蛋白合成的抑制以及壳多糖酶-3样蛋白1/细胞外调节蛋白激酶信号通路的传导有关^[64]。王亚明等^[65]采用双氢青蒿素治疗四氯化碳诱导的肝纤维化小鼠,经治疗后,小鼠肝组织坏死减少,纤维组织增生得到改善,其机制为通过减少小鼠肝组织中的转化生长因子- β 1和肿瘤坏死因子- α 的含

量,来发挥抗纤维化作用。

4 青蒿素及其衍生物的安全性

大量临床研究表明,青蒿素及其衍生物在疟疾的治疗中有很高的安全性,治疗过程中未见严重不良反应,常见的不良反应包括头晕、头疼、发热、恶心、腹泻及呕吐等。徐向华等^[66]采用蒿甲醚治疗口腔扁平苔藓,结果显示,蒿甲醚的治疗效果与硫酸羟氯喹等同,且不良反应少于硫酸羟氯喹。文献报道口服复方双氢青蒿素片可较好地预防疟疾,服药后偶见头晕、恶心、厌食等症状,未见严重不良反应,可作为一种理想的化学药物来预防疟疾^[67]。以青蒿素为基础的联合抗疟疗法对无并发症的恶性疟疾仍有较高的疗效,并存的疾病可能会影响青蒿素对药物不良反应的易感性,有合并症的患者发生药物不良反应的可能性是无合并症患者的3倍。另外,患者的年龄、体质量和身高似乎也是不良事件的相关危险因素^[68]。研究发现青蒿素类药物有胚胎致死和致畸作用,但目前还未在人类身上得到证实,胚胎毒性的机制也尚不完全清楚,因此不建议在怀孕前3个月使用这些药物^[69]。在目前的临床研究中,未见有青蒿素类药物严重影响肝肾功能及血生化指标的报道,青蒿素的毒性是由长期浓度引起的,而不是短期的峰值浓度^[70]。总之,青蒿素类药物的安全性很高,但仍不能忽视其不良反应,尤其是在需要长期用药时。因此,建议临床医生对患者服药后的反应保持密切关注,以期预防或最大限度地减少不良反应。

5 青蒿素及其衍生物的应用现状

1986年青蒿素及其栓剂作为一类新药通过审批,用于治疗抗氯喹株的恶性疟疾^[71];此后,我国相继开发了自主知识产权的新型抗疟药双氢青蒿素复方^[72]、复方青蒿素(蒿甲醚和苯氟美醇)、复方萘酚喹(磷酸萘酚和青蒿素)等抗疟新药。20世纪80年代以来,青蒿素及其衍生物拯救了全球数百万疟疾患者的生命。蒿甲醚、青蒿琥酯、复方蒿甲醚已被列入世界卫生组织的“基本药物清单”^[2]。我国维和医疗队在疟疾高发地区用青蒿素类药物治疗疟疾效果显著。严爱英等^[73]报道了其在援非医疗队时采用青蒿琥酯注射液治疗恶性疟疾的效果,以法国产的复方奎方注射液为对照,结果显示青蒿琥酯注射液比复方奎方注射液效果更佳且不良反应少。汤学超等^[74]采用注射用青蒿琥酯和复方双氢青蒿素片对南苏丹恶性疟疾患者进行序贯治疗,具有非常好

的临床疗效, 耐受性好, 适合范围广。沈伟伟等^[75]采用蒿甲醚联合复方双氢青蒿素片治疗刚果(金)非重症疟疾, 效果良好, 且安全性高。

6 青蒿素及其衍生物的专利申请及保护情况

2015年, 屠呦呦因发现了抗疟药物青蒿素获得了诺贝尔生理学或医学奖, 成为了中国医药的骄傲, 但回顾青蒿素类药物的专利申请历程, 却充满了坎坷和遗憾。由于缺乏专利保护意识和保护机制, 1977年, 青蒿素结构研究协作组发表了一篇名为《一种新型的倍半萜内酯——青蒿素》的文章, 首次公开了青蒿素的化学结构和相对构型^[76], 随后又发表了一系列关于青蒿素的论文, 使青蒿素丧失了新颖性。自此, 青蒿素基础技术专利的缺失成为了国人永远的遗憾。直到1985年4月1日, 中国专利法正式实施, 为中国科研人员的专利保护提供了法律保障。随着国内知识产权制度的日渐完善, 科研人员保护自己智力成果的意识也逐渐增强。有学者分析指出, 截至2015年10月1日, 青蒿素领域全球发明专利申请量已达478项(据德温特世界专利索引数据库统计), 尤其自2000年以来, 专利申请数突飞猛进, 达到了415项。申请数量依次为美国、印度、欧洲、韩国和日本, 且中国的申请量远高于其他国家或地区^[77], 这与中国根植于中医药研究的沃土是分不开的, 更和近年来中国科研工作者日益重视知识产权保护有关。虽然如此, 在中国研究者意识到知识产权保护的重要性以后, 仍未能国际市场上占领一席之地, 国内的相关专利数量不低, 但质量却不理想。青蒿素专利申请的发展历史折射出我国在专利保护方面的诸多问题: 其一, 专利保护范围窄, 如疾病的诊疗方法不能授予专利, 专利授予的主体只能是确定的集体或个人, 导致中医古籍中的复方等无法申请专利而被其他国家研究开发^[78]; 其二, 我国中医药领域申请的国际专利极少, 在国际上没有受知识产权保护的产品; 其三, 缺乏医药与知识产权保护相关的复合型人才, 除提高自身创新能力、研发能力外, 熟悉国内外相关法规及医药学知识, 才能更好地保护中医药技术与产品, 提高与国际接轨的能力。

7 结语

青蒿素的问世给疟疾的治疗带来了新的曙光, 挽救了数百万人的生命, 以其安全、有效、廉价易得等优点成为治疗疟疾最理想的药物^[79]。随着研究的深入, 其抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗纤维化等多

种药理活性被研究者发现, 并逐渐应用于临床, 治疗效果良好, 不良反应较少。双氢青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚等衍生物的发现改善了青蒿素的理化性质及药剂学性质, 但双氢青蒿素等青蒿素衍生物的水溶性及稳定性依旧较差, 限制了其临床应用。因此, 今后青蒿素类化合物的研究应基于保留过氧桥结果对其结构进行改造, 筛选理化性质优良、治疗效果好的衍生物。目前青蒿素类药物的激活作用和耐药性作用的机制尚不完全明确, 今后还要加强其药理作用机制的研究。同时, 加强青蒿素类药物和其他药物联用的研究, 以使其治疗效果更好的发挥; 加强知识产权保护意识与技能, 促进科研成果的国际转化, 使中医药走向世界。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 曹慧, 李国庆. 青蒿素类药物的生物学活性应用研究进展 [J]. 微生物学免疫学进展, 2016, 44(2): 84-88.
- [2] Liu C X. Discovery and development of artemisinin and related compounds [J]. *Chin Herbal Med*, 2017, 9(2): 101-114.
- [3] 骆伟, 刘杨, 丛琳, 等. 青蒿素及其衍生物的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2012, 22(2): 155-166.
- [4] Ma N, Zhang Z, Liao F, et al. The birth of artemisinin [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107658.
- [5] 黄静. 双氢青蒿素片剂的研制及溶出度研究 [J]. 长春师范大学学报, 2018, 37(4): 60-64.
- [6] 郭凤倩. 双氢青蒿素缓释片的制备及其初步评价 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [7] 王蓉蓉. 四种双氢青蒿素前药自组装纳米粒的制备、药动学及药效学评价 [D]. 太原: 山西医科大学, 2019.
- [8] Ramazani A, Keramati M, Malvandi H, et al. Preparation and *in vivo* evaluation of anti-plasmodial properties of artemisinin-loaded PCL-PEG-PCL nanoparticles [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, 23(9): 911-920.
- [9] 关旸, 王林燕, 何冰倩, 等. 青蒿素及其衍生物纳米制剂在抗肿瘤领域中的研究进展 [J]. 中国药师, 2017, 20(7): 1275-1278.
- [10] 康瑜, 谢红军. OCT修饰柔红霉素与双氢青蒿素脂质体的处方优选及主药含量测定 [J]. 西藏医药, 2019, 40(4): 19-22.
- [11] 李慧. 磁性双氢青蒿素纳米脂质体靶向抑制人头颈鳞癌细胞增殖的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [12] 马里程, 农晓琳. 青蒿琥酯抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(11): 921-926.
- [13] 钱鹏, 陈剑群. 青蒿琥酯抗肝纤维化作用机制的研究进展 [J]. 重庆医学, 2017, 46(2): 269-271.
- [14] 岑彦艳, 赵祎博, 李攀, 等. 青蒿琥酯的药代动力学及相关药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19): 3970-3978.

- [15] 李秀英, 李学涛, 王颖莉. 氨基蝶呤修饰的高甲醚脂质体的制备工艺研究 [J]. 中草药, 2019, 50(7): 1569-1575.
- [16] Adebayo J O, Tijjani H, Adegunloye A P, *et al.* Enhancing the antimalarial activity of artesunate [J]. *Parasitol Res*, 2020, 119(9): 2749-2764.
- [17] 李琦, 高晓悦, 陈万生, 等. 黄花蒿中青蒿素生物合成相关转录因子研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1827-1833.
- [18] 于德鑫, 刘乃仲, 何帅, 等. 青蒿素的合成与应用研究综述 [J]. 山东化工, 2019, 48(20): 86-87.
- [19] 李姣, 霍晋彦, 于宗霞, 等. 生物技术在青蒿素合成中的应用 [J]. 植物生理学报, 2018, 54(7): 1179-1185.
- [20] 陈士林, 向丽, 李琳, 等. 青蒿素原料生产与资源再生全球战略研究 [J]. 科学通报, 2017, 62(18): 1982-1996.
- [21] Alejos-Gonzalez F, Qu G, Zhou L L, *et al.* Characterization of development and artemisinin biosynthesis in self-pollinated *Artemisia annua* plants [J]. *Planta*, 2011, 234(4): 685-697.
- [22] Schmid G, Hofheinz W. ChemInform abstract: Total synthesis of qinghaosu [J]. *Chem Inform*, 1983, 14(21): 145-146.
- [23] Xu X X, Zhu J, Huang D Z, *et al.* Total synthesis of arteannuin and deoxyarteannuin [J]. *Tetrahedron*, 1986, 42(3): 819-828.
- [24] Bhonsle J B, Pandey B, Deshpande V H, *et al.* New synthetic strategies towards (+)-artemisinin [J]. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35(30): 5489-5492.
- [25] Yadav J S, Thirupathiah B, Srihari P. A concise stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin [J]. *Tetrahedron*, 2010, 66(11): 2005-2009.
- [26] Yadav J S, Satheesh Babu R, Sabitha G. Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(2): 387-389.
- [27] Negi A S, Cortesi A, Kikic I, *et al.* Desorption of artemisinin extracts of CIM-Arogya by supercritical carbon dioxide [J]. *J Supercrit Fluids*, 2018, 133: 42-48.
- [28] Cao J, Yang M, Cao F L, *et al.* Well-designed hydrophobic deep eutectic solvents as green and efficient media for the extraction of artemisinin from *Artemisia annua* leaves [J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2017, 5(4): 3270-3278.
- [29] Ro D K, Paradise E M, Ouellet M, *et al.* Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast [J]. *Nature*, 2006, 440(7086): 940-943.
- [30] Paddon C J, Westfall P J, Pitera D J, *et al.* High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin [J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 528-532.
- [31] Meadows A L, Hawkins K M, Tsegaye Y, *et al.* Rewriting yeast central carbon metabolism for industrial isoprenoid production [J]. *Nature*, 2016, 537(7622): 694-697.
- [32] Wu Z, Li L, Liu H, *et al.* AaMYB15, an R2R3-MYB TF in *Artemisia annua*, acts as a negative regulator of artemisinin biosynthesis [J]. *Plant Sci*, 2021, 308: 110920.
- [33] 徐文慧. 双氢青蒿素抗疟机制: 铁死亡的作用研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [34] 王宇彤, 邵钰柔, 陈利娜, 等. 青蒿素抗疟作用机制研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(8): 1357-1363.
- [35] 朱晓新, 王继刚. 青蒿素及其衍生物抗疟机制研究概况 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 657-658.
- [36] Corrêa S D A P, de Oliveira R N, Mendes T M F, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of six artemisinin derivatives against *Schistosoma mansoni* [J]. *Parasitol Res*, 2019, 118(2): 505-516.
- [37] El-Beshbishi S N, Saleh N E, Abd El-Mageed S A, *et al.* Effect of omega-3 fatty acids administered as monotherapy or combined with artemether on experimental *Schistosoma mansoni* infection [J]. *Acta Trop*, 2019, 194: 62-68.
- [38] 卢萍, 汪伟, 曲国立, 等. 3种青蒿素衍生物对日本血吸虫吡喹酮抗性株童虫的体内作用效果观察 [J]. 热带病与寄生虫学, 2014, 12(2): 67-69.
- [39] Hegazy L A M, Motiam M H A, Abd El-Aal N F, *et al.* Evaluation of artesunate and praziquantel combination therapy in murine *Schistosomiasis mansoni* [J]. *Iran J Parasitol*, 2018, 13(2): 193-203.
- [40] Zhou X Y, Zijlstra S N, Soto-Gamez A, *et al.* Artemisinin derivatives stimulate DR5-specific TRAIL-induced apoptosis by regulating wildtype P53 [J]. *Cancers*, 2020, 12(9): 2514.
- [41] 茅菲, 程芳, 蒋维洪, 等. 青蒿素衍生物对卵巢癌细胞增殖和凋亡影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 2079-2081.
- [42] 王佳茜, 肖黎明, 葛妍圻. 双氢青蒿素对宫颈癌小鼠放疗的增敏作用观察及机制探讨 [J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(4): 328-334.
- [43] Lu X, Efferth T. Repurposing of artemisinin-type drugs for the treatment of acute leukemia [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 68: 291-312.
- [44] 廖媛, 王钰婷, 罗贤强, 等. 青蒿素类化合物抗肿瘤作用激活机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3429-3435.
- [45] 费伟东, 叶轶青, 陈玥, 等. 双氢青蒿素诱导肿瘤细胞铁死亡及其机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(13): 3473-3481.
- [46] 陈冉. 双氢青蒿素抑制 M2 样肿瘤相关巨噬细胞极化对头颈鳞癌细胞侵袭和增殖的影响及其机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- [47] 于然, 金琳博, 魏强, 等. 双氢青蒿素抗肿瘤的分子机制研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(19): 2425-2428.
- [48] 邸天男, 曹慧君, 葛春蕾. 青蒿素及其衍生物逆转抗肿瘤药物耐药性的研究现状 [J]. 肿瘤药学, 2020, 10(6): 649-653.

- [49] 姜广利, 马静静, 何胜悦. 双氢青蒿素通过调控细胞自噬性死亡增强宫颈癌细胞的化疗敏感性 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(10): 1213-1218.
- [50] 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.
- [51] 晏国威. 青蒿琥酯对碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌抗菌增敏作用及其机制的初步研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [52] 黄梅, 罗俊, 沈建英. 双氢青蒿素与头孢呋辛对大肠杆菌的协同抗菌作用及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2975-2981.
- [53] Cui H, Chen X, Bai M, *et al.* Multipathway antibacterial mechanism of a nanoparticle-supported artemisinin promoted by nitrogen plasma treatment [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(50): 47299-47310.
- [54] Lin L, Mao X, Sun Y, *et al.* Antibacterial mechanism of artemisinin/beta-cyclodextrins against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Microb Pathog*, 2018, 118: 66-73.
- [55] Kim S K, Choe J Y, Park K Y. Anti-inflammatory effect of artemisinin on uric acid-induced NLRP3 inflammasome activation through blocking interaction between NLRP3 and NEK7 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(2): 338-345.
- [56] 杜成成, 谭余庆, 沈建英, 等. 双氢青蒿素对两种类风湿关节炎模型的影响及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 48-56.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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]. 药物评价研究, 2020, 43(4): 606-612.
- [60] Efferth T. Beyond malaria: The inhibition of viruses by artemisinin-type compounds [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(6): 1730-1737.
- [61] Dolivo D, Weathers P, Dominko T. Artemisinin and artemisinin derivatives as anti-fibrotic therapeutics [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(2): 322-339.
- [62] Zhou Y, Sai X, Xu Y, *et al.* Investigation on the role and mechanisms of artesunate against *Schistosoma japonicum* induced liver fibrosis [A] // 中国畜牧兽医学会兽医寄生虫学分会第十三次学术研讨会论文集 [C]. 哈尔滨: 中国畜牧兽医学会兽医寄生虫学分会, 2015: 2.
- [63] 周永华, 徐辰, 杨莹莹, 等. 青蒿琥酯对日本血吸虫诱导的早期肝纤维化小鼠热休克蛋白 47 表达影响的研究 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2019, 37(2): 115-120.
- [64] 孔庆明, 戴方伟, 丁豪杰, 等. 青蒿琥酯抗血吸虫性肝纤维化的作用研究 [A] // 第十一届全国寄生虫学青年工作者学术研讨会摘要集 [C]. 昆明: 中国动物学会寄生虫学专业委员会, 2018: 1.
- [65] 王亚明, 王静, 杨安, 等. 双氢青蒿素对肝纤维化小鼠 TGF- β 1 和 TNF- α 的影响 [J]. 职业与健康, 2020, 36(9): 1193-1196.
- [66] 徐向华, 李帅, 程慧娟, 等. 青蒿素衍生物蒿甲醚治疗口腔扁平苔藓 40 例疗效观察 [J]. 中国实用口腔科杂志, 2020, 13(4): 228-231.
- [67] 李凯, 田华, 徐英, 等. 口服疟疾预防药物复方双氢青蒿素片的跟踪调查 [J]. 中国热带医学, 2019, 19(10): 998-1000.
- [68] Bassi P U, Osakwe A I, Ogar C K, *et al.* Impact of comorbidity on adverse drug reaction profile in a cohort of patients treated with artemisinin combination therapies for uncomplicated malaria in Nigeria [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5(2): e00302.
- [69] Gomes C, Boareto A C, Dalsenter P R. Clinical and non-clinical safety of artemisinin derivatives in pregnancy [J]. *Reproductive Toxicol*, 2016, 65: 194-203.
- [70] Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2010, 40(5): 405-421.
- [71] 卫生部药品审评委员会办公室. 新药“安舒平片”和“青蒿素及其栓剂”审评情况 [J]. 中国临床药理学杂志, 1986, 2(1): 31.
- [72] 李国桥, 张美义, 焦岫卿, 等. 抗疟新药——双氢青蒿素复方 [A] // 2004 年中华中医药科技成果专辑 [C]. 北京: 中国医药学报编辑部, 2004: 4.
- [73] 严爱英, 勃华雷·平盖. 青蒿琥酯注射液治疗恶性疟疾的临床观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2004, 14(7): 22.
- [74] 汤学超, 李广文, 吕春雷. 青蒿琥酯和复方双氢青蒿素序贯治疗对南苏丹恶性疟疾的疗效 [J]. 药学服务与研究, 2014, 14(4): 272-275.
- [75] 沈伟伟, 尉怀怀, 蒲中枢, 等. 蒿甲醚联合复方双氢青蒿素片治疗维和任务区非重症疟疾的疗效 [J]. 中国热带医学, 2020, 20(6): 565-568.
- [76] 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(3): 142.
- [77] 张瑶, 高虎, 孙丽丽. 青蒿素发明专利申请状况浅析 [J]. 中国发明与专利, 2016(5): 120-124.
- [78] 要寒冰. 我国中医药专利保护研究: 以青蒿素专利保护为例 [D]. 石家庄: 河北经贸大学, 2020.
- [79] 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): 3351-3361.

[责任编辑 崔艳丽]