



爱思唯尔

内容列表可在科学直接

工程

期刊主页: www.elsevier.com/locate/eng研究
中医——评论

中医发现的神药——青蒿素

王刚^{a,b,c,d,#}、徐成超^{c,#}、黄彦均^{d,#}、李玉杰^{a,b}、廖福龙^{a,b}、姜廷亮^{a,b}、涂欧友^{a,b,†}

中国中医科学院青蒿素研究中心, 北京100700 中国中医科学院中药研究所, 北京100700

新加坡国立大学杨潞龄医学院药理学部, 新加坡117600, 新加坡 新加坡国立大学杨潞龄医学院生理学部, 新加坡117597

Article info

文章历史:

2018年6月8日收到
2018年8月1日修订
2018年11月12日接受
2018年12月18日上线关键词: 青蒿素作用
机制 疟疾
抗癌

摘要

青蒿素及其衍生物代表了抗击疟疾中最重要和最有力的一类药物。自20世纪70年代初发现青蒿素以来, 国际社会在表征和理解这种非凡的植物化学物质及其独特的化学和药理学特性方面取得了长足的进步。如今, 尽管青蒿素继续作为抗疟疾治疗的基础, 但在该系列药物的持续应用和开发中也出现了许多挑战。这些挑战包括青蒿素治疗疟疾的延迟治疗反应以及将青蒿素应用于非疟疾适应症的努力。在这里, 我们概述了青蒿素的过去、现在和未来的故事。我们特别评论了目前对青蒿素作用机制(MOA)的理解, 并强调在疟疾和非疟疾背景下将机制研究与治疗结果联系起来的重要性。

© 2019 作者。由爱思唯尔有限公司代表中国工程院和中国科学院出版
高等教育出版社有限公司。这是一篇基于 CC BY-NC-ND 许可的开放获取文章
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

1. 介绍

疟疾自古以来就是一种具有全球影响力的使人衰弱的疾病, 并且仍然是当今最广泛传播和最具破坏性的传染病之一[1]。由于疾病的病因长期以来被错误地归因于“糟糕的空气”, 所以直到1800年代末 Charles Louis Alphonse Laveran 和 Ronald Ross 的研究成果出现之前, 疟疾的传播性和寄生性仍然未知。他们的研究结果证实, 属于疟原虫属的原生动物引起疟疾, 而按蚊是疟疾感染的主要媒介。这些观察结果使拉维兰和罗斯成为诺贝尔生理学或医学奖最早的两任获得者[2]。

在他们发现之后的几十年里, 与这种疾病的斗争取得了突破性的进展。中国政府于20世纪60年代末发起的寻找疟疾治疗方法的运动最终以青蒿素的发现而达到顶峰。青蒿素(及其各种衍生物, 我们

除非另有说明, 否则统称为“青蒿素”)是一种倍半萜内酯化合物(图1), 具有源自甜蒿植物 *Artemisia annua* L. (图2) 的独特化学结构。自发现以来, 它已成为最重要、最有效的抗疟药物[3]。

从很多方面来说, 青蒿素都是一种真正令人着迷的药物。从与传统中医(TCM)密切相关的其发现的混乱过程, 到其作为抗疟药物的卓越功效和影响, 青蒿素自引入世界以来引起了广泛关注, 这并不奇怪。阶段[1]。青蒿素被发现40多年后, 仍然是我们对抗疟疾的堡垒, 也是所有主要抗疟疗法的基础[4]。多年来跨学科的研究已经探索和阐明了青蒿素的抗疟作用机制[5]。除此之外, 人们还努力将青蒿素重新用于非疟疾应用, 从而提高了人们对该药物未来发展的预期[6]。

考虑到这一点, 我们认为现在是广泛回顾这种有影响力的药物的时间表的好时机, 涵盖它的过去、现在和未来。首先回顾一下青蒿素的发现和开发的故事, 然后回顾一下

† 通讯作者。

电子邮件: yytu@icmm.ac.cn (Y.Tu)。

这些作者的贡献是平等的。

<https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.11.011>2095-8099/© 2019 作者。由爱思唯尔有限公司代表中国工程院高等教育出版社有限公司出版。这是一篇基于 CC BY-NC-ND 许可的开放获取文章
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)



图1.青蒿素及其临床使用的衍生物。

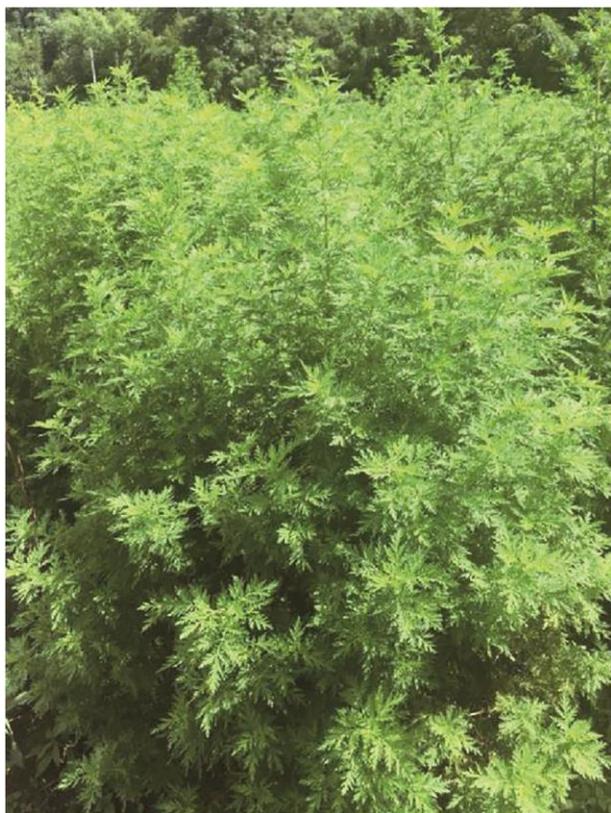


图2.田间的青蒿。

并讨论当代对青蒿素治疗疟疾的作用机制 (MOA) 的理解。最后, 我们展望了当前将青蒿素重新用于疟疾以外的可能作用的努力。我们相信, 本文将提供青蒿素的全面背景知识, 以及围绕这种非凡药物的突出主题的相关见解。

2. 发现之旅

我们首先简要回顾青蒿素的发现和开发的非凡历程。中医对疟疾的记载可以追溯到几千年前, 青蒿植物作为药材的使用也是如此。早在东晋 (公元 317-420 年) 葛洪所著的《周后备急方》中就首次提到了青蒿和其他缓解疟疾技术的应用, 随后在一系列中国历史医学著作, 其中包括李时珍 (明朝, 公元 1368-1644 年) 颇具影响力的《本草纲目》。这些丰富的古代知识后来被证明对青蒿素的发现和开发发挥了重要作用。

第二次世界大战后的几年里, 强效杀虫剂二氯二苯基三氯乙烷 (DDT) 和氯喹 (CQ) 等新型抗疟药物的开发和应用在防治疟疾方面取得了巨大进展。然而, 世界卫生组织 (WHO) 在 20 世纪 50 年代在世界范围内抗击和根除疟疾的运动最终遇到了与耐药性相关的挑战。抗滴滴涕载体和耐药寄生虫的出现导致该病反弹, 特别是在东南亚和撒哈拉以南非洲等地区 [7]。这一挫折促使人们迫切需要新型抗疟药物。由于越南战争和该地区耐药性疟疾的流行, 美国做出了重大努力。中国政府也在此时启动了疟疾研究工作。特别是, 设立了一个名为“523”的国家项目 (以其启动日期 1967 年 5 月 23 日命名), 以巩固国家层面的疟疾研究 [8]。

1969年, 屠呦呦教授被选为领导该项目的研究小组, 重点研究中草药筛选新型抗疟药物。这项工作在中国中医科学院中药研究所进行。她和同事从大量的中医知识库 (包括古代文献、民间传说和对从业者的口头采访) 中汲取灵感, 列出了 2000 多种草药, 其中约 640 种被认为可能是“热门药物”。从这次选择中, 最终收集并测试了约 200 种草药的 380 多种提取物 (包括青蒿/蒿提取物), 但大多数结果都不令人满意 [1,9]。尽管如此, 青蒿提取物从 1971 年左右开始引起了人们的特别关注, 因为它产生了有希望但不一致的结果 [1]。这一发现促使人们重新审视文献, 并带来了也许是发现过程中最重要的突破。

回到葛洪《周后备急方》中关于用青蒿治疗疟疾症状的最早记载, 屠指出, 青蒿方的说明是服用青蒿的“汁”。青蒿植物浸入水中。值得注意的是, 该说明书没有提到加热药物——这在中医处方中很常见。根据文献和她自己的中医知识, 屠提出了修改提取工艺以使用低温条件的想法。通过分离酸性相和中性相, 进一步纯化由这一新程序产生的提取物, 以保留活性成分, 同时降低原始提取物的毒性。在 1971 年 10 月左右进行的实验中, 所得物质对啮齿动物疟疾显示出惊人的 100% 有效性。随后, 这一显著结果在同年 12 月下旬进行的猴疟疾实验中得到了充分再现, 从而确立了青蒿提取物的功效超越怀疑 [1]。

突破已经取得, 但药物开发的旅程还没有结束。当时中国的条件使得对新药候选物进行临床试验以确定其对人体的安全性变得困难。由于疟疾研究的季节性和时间敏感性, 为了加速这一进程, Tu 和同事决定自愿成为第一批进行毒性和剂量探索测试的人类受试者 [8]。该法案确立了青蒿提取物的安全性, 并于 1972 年下半年立即进行了临床试验。试验 (在海南省和解放军第 302 医院 (现并入第五医疗队) 进行) 中国人民解放军总医院 (北京) 中心) 的成功, 为青蒿研究推向国家级铺平了道路。随后中国科学界的共同努力推动了青蒿的进一步研究和开发。青蒿提取物的活性成分青蒿素 (也称为青蒿素) 本身是由中药研究所屠呦呦团队于 1972 年 11 月分离出来的。该团队后来继续开发双氢青蒿素 (DHA), 它仍然是当今药理学上最相关的衍生物之一。在接下来的十年中, 与中国其他机构合作, 开展了药物开发的进一步基础工作, 包括青蒿素立体结构的确定和青蒿素的进一步衍生化 [10,11]。这些努力最终于 1981 年在北京召开的疟疾化疗科学工作组第四次会议上达到顶峰, 屠呦呦在会上首次介绍了研究结果。该成果于 1982 年以系列论文形式发表, 名称为“中国青蒿素及其衍生物抗疟药合作研究组” [12,13]; 中医的礼物就这样送到了世界各地。

20 世纪 80 年代后几年, 青蒿素及其衍生物在中国成功用于治疗数千名疟疾患者 [1]。随着其他地方的耐药性疟疾问题继续恶化, 不久之后, 亚洲其他流行地区就开始了青蒿素的临床研究 [14-19]。一致且令人鼓舞的结果导致此类研究的扩展, 特别是针对非洲 [19-24]。证据明确, 以青蒿素为基础的治疗, 特别是与甲氟喹或哌喹等起效较慢的抗疟药联合使用, 可显著改善寄生虫清除率, 并迅速减轻单纯性和严重恶性疟原虫疟疾的症状感染。同时, 其耐受性非常好, 因为毒性和安全性问题的报告仍然很少 [25]。经过十多年的独立随机临床研究和荟萃分析, 以青蒿素为基础的治疗的卓越疗效和安全性变得越来越明显。最后, 2006 年, 世界卫生组织宣布改变其战略, 全面采用青蒿素联合疗法 (ACT) 作为抗击疟疾的一线疗法 [26]。ACT 仍然是当今最有效和推荐的抗疟疗法 [4]。

3. 寻找作用机制

自 ACT 作为疟疾官方一线治疗药物实施以来已有十多年, 自青蒿素发现以来已有三十多年。此时, 青蒿素治疗的临床和药理学特征已被广泛研究和报道 [27-30]。尽管各种衍生物的具体情况可能有所不同, 但青蒿素药物具有作用快、效力强、毒性低、半衰期短的特点, 这使得与长效抗疟药物的联合治疗成为理想的选择并被推荐 [30]。除了其药理学特性外, 阐明药物的 MOA 对于优化治疗方案也很重要。剂量、药物组合, 甚至耐药性的考虑都与药物活性的分子基础密切相关。因此, 令人有些

惊讶的是, 尽管青蒿素已经广泛应用数十年, 但我们对青蒿素作用机制的了解仍然相当不完整。在这里, 我们简要概述了青蒿素机制研究的普遍认识以及最新进展 [31,32]。一般来说, 青蒿素的出色治疗特性可以认为是两个主要过程的结果: 其独特的激活机制及其下游活性和药物靶点。这些机制结合起来产生一种高效且高度特异性的药物。

3.1. 药物活化

青蒿素及其衍生物是倍半萜内酯, 具有 1,2,4-三恶烷部分作为药效基团 [33]。特别是, 众所周知, 该组中的内过氧化物桥对于青蒿素的药理活性至关重要 [13,34,35]。青蒿素在两个意义上是前药: 首先, 许多衍生物在体内迅速转化为 DHA, 其次, 它们的 MOA 取决于内过氧化物桥裂解的激活。这种裂解的机制仍然是活跃研究中的一个问题 [36]。疟疾寄生虫的特点是在其生命周期的红细胞阶段大量吸收和消化血红蛋白 [37,38]。这会释放大量的游离氧化还原活性血红素和游离亚铁 (Fe^{2+}), 这被认为是青蒿素寄生虫特异性的基础。事实上, 血红蛋白消化与寄生虫对青蒿素的敏感性密切相关 [38,39]。关于游离氧化还原活性血红素或游离亚铁的内过氧化物裂解机制以及裂解后的下游分子事件, 已经提出了多种模型 [36,40-48]。这些提议在裂解的性质和药物活化产生的反应中间体的特性方面有所不同。然而, 一般而言, 他们解释了寄生虫特异性药物的激活, 通过这种激活产生活性物质, 导致细胞损伤和寄生虫杀死。最近的证据表明, 游离氧化还原活性血红素可能在药物激活中发挥主要作用 [49,50]。2008 年的一项研究提供的体外数据表明, 亚铁血红素可能是比其他含铁物质 (包括氯高铁血红素、游离亚铁和未消化血红蛋白) 更强的青蒿素激活剂 [49]。在活寄生虫中也进行了类似的观察, 其中青蒿素的激活是通过抑制血红蛋白消化来阻断的, 而不是通过游离二价铁的螯合来阻断的 [47]。因此, 寄生虫生长所需的受感染红细胞中血红蛋白消化过程是青蒿素激活特异性的关键 [38]。

有趣的是, 在使用酵母细胞作为疟原虫代表的研究中 [51,52], 发现线粒体直接参与青蒿素的激活和作用, 从而进一步将青蒿素的作用与活性氧化物 (ROS) 联系起来产生和氧化损伤。不同的环境或地点可能存在多个冗余激活途径, 其中激活的条件和程度可能不同 [53]。展望未来, 考虑药物激活在青蒿素活性中的关键作用并进一步阐明其在不同条件下的机制至关重要。

3.2. 下游机制

阐明药物作用机制的关键步骤是确定其细胞靶点。在药物设计和机制的传统理解中, 药物修饰一个或多个特定的细胞靶标, 例如蛋白质, 以影响下游变化。然而,

青蒿素活性的极其快速和有效的性质，连同其烷基化靶标的能力，可能是由于完全不同的机制。

首先，如前所述，血红蛋白消化功能释放的血红素超出了药物激活的范围。过量的血红素在受感染的红细胞中转化为血红素，其通过氧化损伤和细胞膜的直接裂解对寄生虫有毒[54]。因此，疟疾寄生虫进化出了一种解毒机制，通过生物结晶过程将血红素转化为无毒且惰性的结晶疟原虫色素[55]。据报道，活化的青蒿素可以通过烷基化血红素来防止疟原虫色素的形成。因此，它的作用与其他作用于疟原虫色素形成的抗疟药物（如 CQ）类似[45,56-58]。因此，血红蛋白消化产生的游离血红素既是青蒿素的激活剂又是青蒿素的靶标[45]。

鉴于活化的青蒿素被认为会产生 ROS，因此青蒿素也被报道可以直接烷基化蛋白质靶标也就不足为奇了 [59,60]。翻译控制肿瘤蛋白 (TCTP) 和疟原虫肉质/内质网 Ca^{2+} -ATP 酶 PfATP6 是第一个被确定为青蒿素相互作用伙伴的感兴趣靶点 [61-63]。正如后来的研究表明的那样，对青蒿素活性中单一靶点作用的考虑现已演变为可能依赖于多个靶点的 MOA [64-67]。使用无偏见的蛋白质组学方法，观察到青蒿素靶向可能是混杂的而不是单一靶点特异性的。在第一项系统报道青蒿素结合靶点的研究中，在活寄生虫菌株中鉴定出了 100 多种蛋白质 [47]。Ismail 等人进行的一项独立研究。[68]得出了一致的发现。这些结果支持了青蒿素靶向的混杂机制，其中活化的青蒿素烷基化并损害许多细胞蛋白质，从而破坏多种关键生物功能并导致寄生虫毒性和致死性 [47,48,50]。有趣的是，PfATP6 和其他关键转运蛋白（例如 PfCRT 和 Pfmdr1）在这些类型的实验中被一致标记。这些发现与 PfATP6 是青蒿素的重要靶点一致[47,68]。作为独立的证据，青蒿素与 TCTP 的映射结合位点进一步支持血红素激活的混杂机制，其中修饰位点是基于邻近性的且本质上是随机的 [50]。

我们目前对青蒿素的了解描绘了一幅具有独特而优雅机制的药物画面。青蒿素及其衍生物是前药，绝对需要内过氧化物基团裂解来实现药物激活和随后的抗寄生虫活性。青蒿素的激活依赖于富含血红素的环境，这是受感染的红细胞特有的，也是寄生虫代谢的不可避免的结果。然后，激活的药物利用富含血红素的环境本身来实现有效的寄生虫杀死。这种机制本质上将感染和寄生虫生长与药物激活联系起来，从而确保了青蒿素治疗的突出特异性和耐受性。同时，活化的青蒿素会无差别地损害近端蛋白质和细胞结构。青蒿素不像大多数传统药物（包括大多数抗疟药）那样针对单一蛋白质或细胞功能，而是像一颗不太具有辨别力的“炸弹”，在激活后引爆，造成广泛的损害。因此，青蒿素的特异性可能是基于其激活而不是其靶标。青蒿素的这些独特特性使其几乎成为对抗疟疾的理想武器，特别是与通过不同机制发挥作用并补充青蒿素药理特征的其他药物结合使用。这里还值得注意的是混杂靶向药物的一个明显优势：当一个或几个特定靶标的突变不足以严重影响药物活性时，耐药性的发展

要困难得多。这一优势很好地解释了为什么青蒿素尽管几十年来被广泛使用，但仍然普遍有效。

然而，最近的趋势表明，疟疾的发病率和上升趋势正在被 ACT 更缓慢地清除，特别是在亚洲流行地区 [69]。最近的评论和评论从各个角度全面涵盖了这个主题[69-75]。尽管该领域对“青蒿素耐药性”的确切定义存在争议，但考虑到青蒿素在控制疟疾中的地位，这种威胁无疑是真实存在的[76,77]。要解决这一紧迫问题，必须克服两大挑战：①必须充分了解青蒿素的作用机制；②明确新出现的青蒿素耐药菌株的遗传和生理特征。尽管过去几年青蒿素的作用机制已基本被揭开，但青蒿素耐药性疟疾的分子特征还远未明确。需要继续努力才能全面了解青蒿素耐药性与其作用方式之间的关系。基于这些新知识，可以开发和测试新的治疗策略。

4. 青蒿素的再利用

青蒿素治疗的特点是其出色的耐受性和相对的负担能力。这种经过验证的安全性和可及性的结合使青蒿素成为重新利用研究特别感兴趣的药物。事实上，自从青蒿素首次为世人所知以来，人们对青蒿素非疟疾应用的兴趣随着时间的推移而稳步增加[78]。虽然疟疾仍然是青蒿素被批准治疗的唯一疾病，但青蒿素在抗癌、抗炎、抗寄生虫（疟疾之外）和抗病毒等方面的潜在应用已在过去几年中得到认真探索。年[78-82]。在这里，我们简要评论一些青蒿素再利用方面有前景的研究，特别是在癌症治疗领域，作为未来药物开发的窗口。

青蒿素在癌症培养物中的功效于 1993 年首次报道，此后得到了扩展和广泛表征 [83-85]。现在有充分报道表明，青蒿素及其衍生物在体外和体内研究中均表现出针对一系列癌症类型的选择性细胞毒性[86]。尽管数量和规模有限，但进入临床测试的前景总体上是充满希望的[87-89]。二十多年来，基于青蒿素抗癌作用的研究已经揭示了大量相关靶点和机制。据报道，青蒿素可诱导线粒体凋亡和其他形式的细胞死亡（例如坏死性凋亡），抑制癌症血管生成和转移，并阻止癌细胞周期[90-97]。据报道，这些结果是由氧化损伤、DNA 损伤、基因表达改变以及与多种信号通路相互作用共同介导的，包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、NF- κ B、丝裂原激活蛋白 (MAP) 激酶、Wnt/b-连环蛋白等[82,98-102]。这些途径和机制在最近的出版物中得到了广泛的综述[79-82]。

虽然途径验证是机制研究的一个重要方面，但也有必要以类似于疟疾研究中所做的方式来统一药物激活和下游活动方面的大局。与疟疾寄生虫的情况一样，青蒿素在癌细胞中的激活机制可能与其作用的特异性密切相关。因此，游离亚铁与游离氧化还原活性血红素的作用再次受到密切关注，特别是考虑到铁与青蒿素诱导的癌细胞毒性密切相关 [103,104]。最近的研究再次揭示了

血红素在癌细胞中青蒿素激活中的作用,从而与疟疾的情况相似。特别是,一系列方法已被用来证明血红素合成和可用性的调节与细胞毒性明显相关[105-108]。同样重要的是要注意,据报道癌细胞具有增强的血红素代谢和合成水平,这可能以与疟疾情况类似的方式支撑青蒿素的癌症特异性[109-111]。将青蒿素特异性靶向线粒体(哺乳动物细胞血红素合成位点)或通过血红素前体氨基乙酰丙酸(ALA)治疗提高血红素水平都可以改善抗癌活性[112-114]。以血红素为中心的激活机制和铁依赖性下游细胞毒性机制可能是这两个物种在青蒿素抗癌活性中的作用之间的协调点[115]。进一步研究青蒿素在癌症中的特异性基础对于未来的治疗应用至关重要。

同时,在验证青蒿素 MOA 在癌症中的作用时,有必要考虑适当的方向。考虑一下疟疾的情况,青蒿素被认为在激活后会不加区别地攻击邻近的目标。如果青蒿素在癌细胞中以类似的方式被激活,那么可能会发生相同的混杂多靶点机制。这可以解释已经报道的一系列显著的细胞效应和相关途径,因为多个靶标和功能途径可能同时受到这种机制的影响。事实上,最近使用蛋白质组学方法对青蒿素癌症靶标进行的公正研究揭示了青蒿素在癌细胞中具有类似的多靶点 MOA [48,113,114]。细胞毒性本身的机制也是一个令人非常感兴趣的问题,特别是在非凋亡形式的细胞死亡方面。最近的研究将青蒿素诱导的细胞毒性与氧化损伤和溶酶体功能密切相关,重点关注铁在铁依赖性细胞死亡(称为铁死亡)中的作用[116-118]。特别是,在自噬条件下,溶酶体介导的铁蛋白降解(称为铁蛋白自噬)释放游离亚铁,这反过来又导致铁死亡和铁介导的 ROS 生成[93,119]。据报道,自噬本身是一种由青蒿素激活的细胞过程,但对癌细胞存活和青蒿素的细胞毒性具有模糊的影响[115,119]。很明显,青蒿素暴露后自噬、溶酶体活性、游离亚铁和铁依赖性铁死亡细胞死亡之间的关系代表了青蒿素抗癌机制的一个主要不确定领域。然而,揭示新的癌症特异性靶点和机制的努力正在稳步进行,并继续为青蒿素作为抗癌药物的宏伟前景做出贡献。青蒿素介导的对癌症干细胞、免疫调节、癌症转移、癌症代谢(包括糖酵解调节)以及大量信号转导通路(包括信号转导子和转录激活子 3 (STAT3)、NF- κ B、mTOR、和 CREBP 信号传导是最近的报告之一,并为进一步验证指明了新的方向 [115,120,121]。特别值得关注的是,青蒿素通过调节调节性 T 细胞 (Treg) 活性和促癌生存免疫抑制细胞因子(如前列腺素 E₂ (PGE₂))的产生,作为癌症免疫调节剂的潜在能力。鉴于免疫调节药物在癌症治疗中的复杂作用[122-125]。最后,改进青蒿素类药物的配方和递送的努力已显示出有望提高疗效并降低耐药性的可能性。除了联合疗法外,这些结果还包括新型合成二聚体、三聚体和药物缀合物(特别是转铁蛋白缀合系统);它们代表了一个令人兴奋的持续研究领域,最近的出版物对此进行了全面的综述[126-135]。

除了青蒿素在癌症治疗中的可能应用之外,人们还在积极研究其在解决一系列其他疾病方面的潜在作用。特别是,在一系列疾病模型中已报道了针对自身免疫性疾病和过敏性哮喘等疾病的抗炎作用[78]。其中一些结果与接受青蒿素治疗疟疾的患者的免疫抑制观察结果相关[136]。据报道,青蒿素对疱疹、乙型和丙型肝炎病毒也有很强的抗病毒作用,并且包括血吸虫病在内的其他寄生虫病也被证明对青蒿素治疗有反应[137-141]。最近的研究甚至发现,青蒿素通过诱导胰腺 a 细胞转分化生成 b 细胞,在糖尿病中发挥着显著的作用(尽管存在争议)[142,143]。这些替代应用的 MOA 经常根据 ROS 生成和内过氧化物裂解时诱导氧化损伤的经典模型进行讨论;然而,也提出了非规范(包括内过氧化物独立)机制,特别是在免疫调节的情况下[78,144]。必须清楚地了解药物机制和功能在不同应用和条件下的差异,同时考虑药物激活条件的重要性。还值得注意的是,重新利用研究可能最好在无疟疾负担或风险的患者和地区进行,以避免可能的干扰或并发症。必须小心谨慎,确保在不影响其当前应用的情况下充分发挥青蒿素的潜力。

5. 结论

青蒿素是一类非凡的药物,它重新定义了抗疟疾治疗的前景。出色的效力、安全性和可及性的结合使青蒿素处于对抗疟疾祸害的持续斗争的最前沿,它已经影响了数百万人的生命。自发现以来,全球社会共同努力,绘制了一幅具有独特特性的药物图景,使其几乎成为理想的抗疟药。其他领域的积极研究也揭示了青蒿素在疟疾之外的广泛有前景的应用。我们认为,寻求在一系列能力中最大限度地发挥这种药物的效用是合乎逻辑的。在疟疾方面,这样做意味着继续阐明青蒿素的激活和作用机制,同时努力进一步改善其单独和组合的药理学特性[145]。结合对青蒿素活性原理的牢固掌握,这可能是消除青蒿素耐药性不确定性的关键。这些努力将确保该药物能够继续以类似甚至更大的能力发挥其长期以来所发挥的作用。展望未来,对不同疾病和系统中差异作用机制的深入了解所驱动的新利用研究也将有助于确定青蒿素的未来。最终,我们真诚地希望这份来自中医的礼物能够在未来的许多年里继续服务于全世界人民对健康的追求。

致谢

该工作全部或部分得到国家自然科学基金项目(81641002和81473548)的支持;国家科技重大专项创新药(2017ZX09101002-001-001-05和

2017ZX09101002-001-001-3);中央公益性科研院所基本科研业务费专项资金 (ZZ10-024、ZXKT18003)。我们要感谢陈丽娜博士、李翔和石玉华提供的青蒿照片。感谢桑吉夫·克里希纳教授和斯韦特兰娜·措戈耶娃教授为我们的手稿提供了宝贵的意见和帮助。

遵守道德准则

王继刚、徐成超、黄尹坤、李玉杰、廖福龙、姜廷亮和涂佑佑声明,他们没有需要披露的利益冲突或财务冲突。

参考文献

- [1] 屠呦呦. 青蒿素——中药给世界的礼物 (诺贝尔演讲). 安吉奥化学国际版 2016; 55(35):10210–26.
- [2] 考克斯 FE. 疟疾寄生虫及其媒介的发现历史. 寄生虫载体 2010;3(1):5.
- [3] 克里希纳 S、布斯塔曼特 L、海恩斯 RK、斯坦斯 HM. 青蒿素: 它们在医学上日益重要. 药理学趋势 2008; 29(10):520–7.
- [4] 世界卫生组织. 2017 年世界疟疾报告. 日内瓦: 世界卫生组织; 2017年.
- [5] Ding XC, Beck HP, Raso G. 疟原虫对青蒿素的敏感性: 神奇的子弹击中难以捉摸的目标. 寄生酵趋势 2011; 27(2):73–81.
- [6] Effertth T, Romero MR, Bilia AR, Osman AG, Sohly ME 等. 扩大青蒿素的治疗范围: 对抗疟疾以外的传染病的活性和新的药物开发. 世界中医药杂志 2016;2(2):1–23.
- [7] D'Alessandro U, Buttiens H. 抗疟药物耐药性的历史和重要性. Trop Med Int Health 2001; 6(11):845–8.
- [8] 屠勇. 青蒿素的发现与中医药的礼物. 自然医学 2011;17(10):1217–20.
- [9] 廖峰. 青蒿素 (青蒿素) 的发现. 分子 2009;14(12):5362–6.
- [10] 青蒿素合作研究组. 一种新的倍半萜内酯——青蒿素. 科学通报 1997; 3: 142. 中国人.
- [11] 王梅. 1985 年之前发现青蒿素的出版过程. Asian Pac J Trop Biomed 2016;6(6):461–7.
- [12] 中国青蒿素及其衍生物抗疟药合作研究组. 青蒿素的化学研究. 中医杂志 1982; 2(1):3–8. 中国人.
- [13] 克萊曼 DL. 青蒿素 (青蒿素): 来自中国的抗疟药. 科学 1985;228(4703):1049–55.
- [14] 蒋建波, 李国庆, 郭晓波, 孔永昌, 阿诺德·K. 甲氧喹和青蒿素的抗疟活性. 柳叶刀 1982; 2(8293):285–8.
- [15] Looareesuwan S, Viravan C, Vanijanonta S, Wilairatana P, Suntharasamai P, Charoenlarp P 等. 单独使用青蒿琥酯和甲氧喹治疗急性无并发症恶性疟疾的随机试验. 柳叶刀 1992;339 (8797):821–4.
- [16] Nosten F, Luxemburger C, ter Kuile FO, Woodrow C, Eh JP, Chongsaphajaisiddhi T 等. 三天青蒿琥酯·甲氧喹联合治疗多重耐药性恶性疟原虫疟疾. 感染疾病杂志 1994; 170(4):971–7.
- [17] Tran TH, Day NP, Nguyen HP, Nguyen TH, Tran TH, Pham PL 等. 对患有严重恶性疟疾的越南成年人进行蒿甲醚或奎宁的对照试验. 新英格兰医学杂志 1996;335(2):76–83.
- [18] Looareesuwan S, Wilairatana P, Viravan C, Vanijanonta S, Pitisuttithum P, Kyle DE. 单独口服蒿甲醚和序贯联合甲氧喹治疗急性无并发症恶性疟疾的开放随机试验. 美国热带医学杂志 1997; 56(6):613–7.
- [19] Adjuk M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N 等. 国际青蒿素研究小组. 青蒿琥酯组合治疗疟疾: 荟萃分析. 柳叶刀 2004 年; 363(9402):9–17.
- [20] Von Seidlein L, Jaffar S, Pinder M, Haywood M, Snounou G, Gemperli B 等. 用新型抗疟药 CGP 56697 治疗患有无并发症的恶性疟疾的非洲儿童. J Infect Dis 1997;176(4):1113–6.
- [21] Von Seidlein L, Bojang K, Jones P, Jaffar S, Pinder M, Obaro S 等. 一项使用蒿甲醚/苯氟美醇 (一种新型抗疟药) 和乙胺嘧啶/磺胺多辛治疗非洲儿童单纯性恶性疟疾的随机对照试验. 美国热带医学杂志 1998; 58 (5):638–44.
- [22] Doherty JF, Sadiq AD, Bayo L, Allouche A, Olliaro P, Milligan P 等. 一项青蒿琥酯加磺胺多辛-乙胺嘧啶与单用磺胺多辛-乙胺嘧啶治疗冈比亚儿童单纯性恶性疟疾的随机安全性和耐受性试验. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999;93(5):543–6.
- [23] Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD 等. AQUAMAT 集团. 青蒿琥酯与奎宁治疗非洲儿童严重恶性疟疾 (AQUAMAT): 一项开放标签、随机试验. 柳叶刀 2010;376(9753):1647–57.
- [24] WWARN 基于青蒿素的联合疗法 (ACT) 非洲基线研究组. 非洲无并发症恶性疟疾患者对 ACT 早期寄生虫学反应的临床决定因素: 文献综述和个体患者数据的荟萃分析. BMC 医学 2015; 13:212.
- [25] Effertth T, Kaina B. 抗疟药青蒿素及其衍生物的毒性. Crit Rev Toxicol 2010; 40(5):405–21.
- [26] 世界卫生组织. 疟疾治疗指南. 日内瓦: 世界卫生组织; 2006年.
- [27] 罗晓东, 沉CC. 青蒿素及其衍生物的化学、药理学和临床应用. 医学研究修订版 1987; 7(1):29–52.
- [28] 新泽西州白人. 青蒿素及其衍生物的临床药代动力学和药效学. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 88 (增刊 1): S41–3.
- [29] 德弗里斯 PJ, 迪恩 TK. 青蒿素及其衍生物治疗疟疾的临床药理学和治疗潜力. 毒品 1996;52 (6):818–36.
- [30] 德国PI, Aweeka FT. 基于青蒿素的联合疗法的临床药理学. 临床药代动力学 2008; 47(2):91–102.
- [31] Robert A, Dechy-Cabaret O, Cazelles J, Meunier B. 从青蒿素衍生物的机理研究到新型模块化抗疟药物. 化学研究 2002; 35(3):167–74.
- [32] Li J, Zhou B. 青蒿素的生物作用: 来自药物化学研究的见解. 分子 2010;15(8):1378–97.
- [33] Van Agtmael MA, Eggelte TA, van Boxtel CJ. 治疗疟疾的青蒿素药物: 从草药到注册药物. 药理学趋势 1999; 20(5):199–205.
- [34] Meshnick SR, Taylor TE, Kamchonwongpaisan S. 青蒿素和抗疟内过氧化物: 从草药治疗到靶向化疗. 微生物学修订版 1996; 60(2):301–15.
- [35] 波斯纳 GH, 奥尼尔 PM. 了解所提出的抗疟三恶烷 (如青蒿素) 的化学作用机制和细胞色素 P450 代谢, 可以合理设计新的抗疟过氧化物. 化学研究 2004; 37(6):397–404.
- [36] 奥尼尔 PM, 巴顿 VE, 沃德 SA. 青蒿素作用的分子机制——争论仍在继续. 分子 2010;15(3):1705–21.
- [37] Lew VL, Tiffert T, Ginsburg H. 恶性疟原虫感染的红细胞的过量血红蛋白消化和渗透稳定性. 血 2003;101 (10):4189–94.
- [38] Klonis N, Crespo-Ortiz MP, Bottova I, Abu-Bakar N, Kenny S, Rosenthal PJ 等. 青蒿素对抗恶性疟原虫的活性需要血红蛋白的吸收和消化. 美国国家科学院院报 2011; 108(28):11405–10.
- [39] 谢 SC, Dogovski C, Hanssen E, Chiu F, Yang T, Crespo MP 等. 血红蛋白降解是早期恶性疟原虫对青蒿素的敏感性的基础. 细胞科学杂志 2016;129(2):406–16.
- [40] 张F, Gosser DK Jr, Meshnick SR. 血红素催化分解青蒿素 (青蒿素). 生物化学药理学 1992;43(8):1805–9.
- [41] Posner GH, Oh CH, Wang D, Gerena L, Milhous WK, Meshnick SR 等. 与青蒿素结构相关的新型 4-甲基三恶烷的基于机制的设计和合成和体外抗疟测试: 以碳为中心的自由基对于抗疟活性的重要性. 医学化学杂志 1994;37 (9):1256–8.
- [42] 吴文明, 吴Y, 吴YL, 姚ZJ, 周CM, 李Y, 等. Fe(II) 诱导青蒿素及其衍生物/类似物裂解的统一机制框架. 先前假设的次级 C-4 基团的第一个自旋捕获证据. 美国化学学会杂志 1998; 120(14):3316–25.
- [43] 股票 PA, Bray PG, Barton VE, Al-Helal M, Jones M, Araujo NC 等. 半合成和合成内过氧化物抗疟药的常见非血红素整合铁依赖性激活机制的证据. 安吉夫化学国际版 2007; 46(33):6278–83.
- [44] Haynes RK, Chan WC, Lung CM, Uhlemann AC, Eckstein U, Taramelli D 等. Fe²⁺介导的分解、PfATP6 结合以及青蒿素和其他青蒿素的抗疟活性: 以 C 为中心的自由基作为生物活性中间体的可能性. 化学医学化学 2007;2(10):1480–97.
- [45] Meunier B, Robert A. 血红素作为含三恶烷抗疟药物的触发剂和靶标. 化学研究 2010; 43(11):1444–51.
- [46] Haynes RK, Cheu KW, N'Da D, Coghi P, Monti D. 青蒿素抗疟药作用机制的思考: 第一部分——“碳自由基”和“血红素”假设. 感染性疾病药物目标 2013; 13(4):217–77.
- [47] 王杰, 张成杰, 谢文宁, 罗CC, 李Z, 李YM, 等. 血红素激活的青蒿素在恶性疟原虫中的混杂靶向. 自然通讯 2015;6:10111.
- [48] Zhou Y, Li W, Xiao Y. 癌细胞蛋白质组中氯化血红素激活的青蒿素多个靶点的分析. 美国化学学会化学生物学 2016; 11(4):882–8.
- [49] 张S, 格哈德GS. 血红素比血红素、无机铁或血红蛋白更有效地激活青蒿素. 生物组织医学化学 2008;16 (16):7853–61.
- [50] Li W, Zhou Y, Tang G, Xiao Y. 通过生物正交点击化学表征翻译控制肿瘤蛋白 (TCIP) 的青蒿素结合位点. 生物结合化学 2016;27(12):2828–33.
- [51] 李文, 莫文, 沉东, 孙丽, 王静, 陆胜, 等. 酵母模型揭示了线粒体在青蒿素作用中的双重作用. PLoS Genet 2005; 1(3):e36.
- [52] 王杰, 黄丽, 李杰, 范Q, 龙Y, 李Y, 等. 青蒿素通过其特定的线粒体激活直接靶向疟疾线粒体. 《公共科学图书馆一号》2010; 5(3):e9582.
- [53] Sun C, Li J, Cao Y, Long G, Zhou B. 两种不同且竞争的途径赋予青蒿素杀细胞作用. 微生物细胞 2015; 2(1):14–25.

- [54] 惠誉 CD, Chevli R, Kanjanangulpan P, Dutta P, Chevli K, Chou AC. 细胞内铁原卟啉 IX 是一种裂解剂. *血* 1983; 62(6):1165-8.
- [55] 伊根 TJ. 了解疟原虫色素 (疟疾色素) 形成机制的最新进展. *无机生物化学杂志* 2008;102(5-6):1288-99.
- [56] Cazelles J, Robert A, Meunier B. 青蒿素 (一种抗疟药) 对血红素的烷基化. *科学化学学院* 2001; 4(2):85-9.
- [57] Robert A, Benoit-Vical F, Claparols C, Meunier B. 抗疟药青蒿素使受感染小鼠的血红素烷基化. *美国国家科学院院报* 2005; 102 (38):13676-80.
- [58] Loup C, Lelièvre J, Benoit-Vical F, Meunier B. 三恶唑啉和血青蒿素加合物比氯喹更好地抑制疟原虫色素的体外形成. *抗菌剂 Chemother* 2007;51(10):3768-70.
- [59] 杨YZ, Little B, Meshnick SR. 青蒿素对蛋白质的烷基化. 血红素、pH 值和药物结构的影响. *生物化学药理学* 1994;48(3):569-73.
- [60] 梅什尼克 SR. 青蒿素: 作用机制、耐药性和毒性. *国际寄生虫学杂志* 2002; 32(13):1655-60.
- [61] Bhisuttibhhan J, Pan XQ, Hossler PA, Walker DJ, Yowell CA, Carlton J 等. 恶性疟原虫翻译控制肿瘤蛋白同源物及其与抗疟药物青蒿素的反应. *生物化学杂志* 1998;273 (26):16192-8.
- [62] Eckstein-Ludwig U, Webb RJ, Van Goethem ID, East JM, Lee AG, Kimura M 等. 青蒿素靶向恶性疟原虫的 SERCA. *自然* 2003;424(9651):957-61.
- [63] Uhlemann AC, Cameron A, Eckstein-Ludwig U, Fischbarg J, Iserovich P, Zuniga FA 等. 单个氨基酸残基可以决定 SERCA 对青蒿素的敏感性. *自然结构分子生物学* 2005;12(7):628-9.
- [64] Krishna S, Pulcini S, Fatih F, Staines H. 青蒿素和 PfATP6/SERCA 假说的生物学基础. *寄生药趋势* 2010; 26(11):517-23.
- [65] Arnou B, Montigny C, Morth JP, Nissen P, Jaxel C, 默勒合资公司等. 恶性疟原虫 Ca²⁺-ATPase PfATP6: 对青蒿素不敏感, 但是潜在的药物靶点. *生物化学社会学* 2011; 39(3):823-31.
- [66] 崔丽, 王志, 江华, 帕克-D, 王华, 苏新征, 等. 恶性疟原虫 SERCA (PfATP6) 中的 S769N 突变与青蒿素耐药性缺乏关联. *抗菌剂 Chemother* 2012;56 (5):2546-52.
- [67] 克里希纳 S, 普尔西尼 S, 摩尔 CM, Teo BH, 斯坦斯 HM. 激发活力: 对 PfATP6 作为青蒿素靶标的思考. *药理学趋势* 2014; 35(1):4-11.
- [68] Ismail HM, Barton V, Phanchana M, Charoensuththivarakul S, Wong MH, Hemingway J 等. 基于青蒿素活性的探针可识别疟原虫恶性疟原虫 3D7 无性阶段的多个分子靶标. *美国国家科学院院报* 2016;113(8):2080-5.
- [69] Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S 等. 追踪青蒿素耐药性合作 (TRAC). 恶性疟原虫疟疾中青蒿素耐药性的传播. *新工程医学杂志* 2014;371(5):411-23.
- [70] Dondorp AM, Yeung S, White L, Nguon C, Day NP, Socheat D 等. 青蒿素耐药性: 现状和遏制方案. *自然微生物学杂志* 2010; 8(4):272-80.
- [71] Paloque L, Ramadani AP, Mercereau-Puijalon O, Augereau JM, Benoit-Vical F. 恶性疟原虫: 对青蒿素的多方面耐药性. *马拉尔杂志* 2016;15:149.
- [72] 蒂利 L, 斯特莱默 J, 格纳迪格 NF, 拉尔夫 SA, 菲多克 DA. 青蒿素对恶性疟原虫的作用和耐药性. *寄生药趋势* 2016; 32(9):682-96.
- [73] 王杰, 徐成, 伦ZR, Meshnick SR. 揭秘“青蒿素耐药性”. *药理学趋势* 2017; 38(6):506-11.
- [74] Gil JP, Krishna S. pfmdr1 (恶性疟原虫多耐药基因 1): 疟疾对青蒿素联合疗法耐药的关键因素. *抗感染专家修订版* 2017; 15(6):527-43.
- [75] 汉沙伊德 T, 哈迪斯蒂 DW. 青蒿素耐药性疟疾的“耐药性”如何? ——使用“耐药性”疟疾一词产生歧义的风险. *旅游医学感染性疾病* 2018; 24:23-4.
- [76] Meshnick S. 观点: 抗青蒿素疟疾和狼. *美国热带医学杂志* 2012; 87(5):783-4.
- [77] 世界卫生组织. 青蒿素和以青蒿素为基础的联合治疗耐药. 报告. 日内瓦: 世界卫生组织; 2016年4月.
- [78] Ho WE, Peh HY, Chan TK, Wong WS. 青蒿素: 抗疟疾以外的药理作用. *药理学* 2014;142(1):126-39.
- [79] 凡士通 GL, 桑达尔 SN. 青蒿素及其生物活性衍生物的抗癌活性. 专家 *Rev Mol Med* 2009; 11:e32.
- [80] 克雷波-奥尔蒂斯 MP, 魏 MQ. 青蒿素及其衍生物的抗肿瘤活性: 从众所周知的抗疟药到潜在的抗癌药物. *生物医学生物技术杂志* 2012;2012:247597.
- [81] Lai HC, Singh NP, Sasaki T. 用于癌症治疗的青蒿素化合物的开发. *投资新药* 2013年; 31(1):230-46.
- [82] Efferth T. 青蒿素——第二职业是抗癌药物? *世界中医药杂志* 2015;1(4):2-25.
- [83] Woerdenbag HJ, Moskal TA, Pras N, Malingré TM, el-Peraly FS, Kampinga HH 等. 青蒿素相关内过氧化物对艾利希腹水肿瘤细胞的细胞毒性. *自然产品杂志* 1993; 56(6):849-56.
- [84] 赖 H, 辛格 NP. 暴露于二氢青蒿素和全铁转蛋白对癌细胞的特异性细胞毒性. *癌症快报* 1995; 91(1):41-6.
- [85] Efferth T, 邓斯坦 H, Sauerbrey A, Miyachi H, Chitambar CR. 抗疟疾青蒿琥酯也具有抗癌活性. *国际肿瘤学杂志* 2001; 18(4):767-73.
- [86] Efferth T, Sauerbrey A, Olbrich A, Gebhart E, Rauch P, Weber HO 等. 青蒿琥酯在肿瘤细胞系中的分子作用模式. *摩尔药理学* 2003;64(2):382-94.
- [87] 张ZY, 于SQ, 苗LY, 黄XY, 张XP, 朱YP, 等. 青蒿琥酯联合长春瑞滨加顺铂治疗晚期非小细胞肺癌: 一项随机对照试验. *中西医结合学报* 2008;6(2):134-8.
- [88] Jansen FH, Adoubi I, JC KC, DE Cnodder T, Jansen N, Tschulakow A 等. 口服青蒿素 R 治疗晚期宫颈癌的首次研究: 临床益处、耐受性和肿瘤标志物. *抗癌研究* 2011; 31(12):4417-22.
- [89] Krishna S, Ganapathi S, Ster IC, Saeed ME, Cowan M, Finlayson C 等. 口服青蒿琥酯治疗结直肠癌的随机、双盲、安慰剂对照试点研究. *生物医学* 2014; 2(1):82-90.
- [90] Efferth T, Rücker G, Falkenberg M, Manns D, Olbrich A, Fabry U 等. 检测用研究药物处理的 KG-1a 白血病细胞的凋亡. *学术研究* 1996; 46(2):196-200.
- [91] Willoughby JA Sr, Sundar SN, Cheung M, Tin AS, Modiano J, Firestone GL. 青蒿素通过破坏 Sp1 与细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4) 启动子的相互作用并抑制 CDK4 基因表达来阻断前列腺癌的生长和细胞周期进展. *生物化学杂志* 2009;284 (4):2203-13.
- [92] Steinbrück L, Pereira G, Efferth T. 青蒿琥酯对肿瘤细胞和芽殖酵母胞质分裂和 G₂M 细胞周期进展的影响. *癌症基因组学蛋白质组学* 2010;7(6):337-46.
- [93] Hamacher-Brady A, Stein HA, Turschner S, Toegel I, Mora R, Jennewein N 等. 青蒿琥酯通过铁催化溶酶体活性氧的产生来激活乳腺癌细胞中的线粒体凋亡. *生物化学杂志* 2011;286(8):6587-601.
- [94] Anfoso L, Efferth T, Albini A, Pfeffer U. 血管生成相关基因的微阵列表达谱预测肿瘤细胞对青蒿素的反应. *药物基因组学杂志* 2006;6(4):269-78.
- [95] Button RW, Lin F, Ercolano E, Vincent JH, Hu B, Hanemann CO 等. 青蒿琥酯诱导神经鞘瘤细胞坏死性细胞死亡. *细胞死亡 Dis* 2014; 5:e1466.
- [96] Buommino E, Baroni A, Canozo N, Petrazzuolo M, Nicoletti R, Vozza A 等. 青蒿素通过下调 aVb3 整合素和减少金属蛋白酶 2 的产生来减少黑色素瘤细胞的迁移. *投资新药* 2009年; 27(5):412-8.
- [97] Chen T, Li M, Zhang R, Wang H. 二氢青蒿素诱导细胞凋亡并使人卵巢癌细胞对卡铂治疗敏感. *细胞分子医学杂志* 2009;13(7):1358-70.
- [98] Li PC, Lam E, Roos WP, Zdzienicka MZ, Kaina B, Efferth T. 源自中药的青蒿素可诱导 DNA 损伤和修复. *癌症研究* 2008; 68(11):4347-51.
- [99] 侯军, 王丹, 张瑞, 王辉. 青蒿素及其衍生物治疗肝癌的实验: 体外和体内活性、化疗增效和作用机制. *临床癌症研究* 2008; 14(17):5519-30.
- [100] Berdelle N, Nikolova T, Quiros S, Efferth T, Kaina B. 青蒿素可诱导癌细胞中的氧化性 DNA 损伤、持续性 DNA 双链断裂和 ATM/MATR 损伤反应. *摩尔癌症疗法* 2011; 10(12):2224-33.
- [101] 黄春, 巴Q, 岳Q, 李J, 李J, 楚R, 等. 青蒿素重新连接癌细胞中的蛋白质相互作用网络: 网络分析、通路识别和靶点预测. *摩尔生物系统公司* 2013;9(12):3091-100.
- [102] 李X, 巴Q, 刘Y, 岳Q, 陈P, 李J, 等. 双氢青蒿素通过诱导 PDGFR α 蛋白降解选择性抑制 PDGFR α 阳性卵巢癌的生长和转移. *细胞发现* 2017; 3:17042.
- [103] Efferth T, Benakis A, Romero MR, Tomacic M, Rauh R, Steinbach D 等. 二价铁增强青蒿素对癌细胞的细胞毒性. *自由基生物医学* 2004;37(7):998-1009.
- [104] 巴Q, 周宁, 段J, 陈T, 郝明, 杨X, 等. 双氢青蒿素通过转铁蛋白受体消耗细胞铁来发挥其抗癌活性 1. *《公共科学图书馆一号》* 2012年; 7(8):e42703.
- [105] 张S, 格哈德GS. 血红素介导青蒿素的细胞毒性, 并作为一般的抗增殖靶点. *《公共科学图书馆一号》* 2009年; 4(10):e7472.
- [106] Stockwin LH, Han B, Yu SX, Hollingshead MG, ElSohly MA, Gul W 等. 青蒿素二聚体的抗癌活性与血红素催化的活性氧的产生和内质网应激诱导相关. *国际癌症杂志* 2009; 125(6):1266-75.
- [107] 张S, 陈H, 格哈德GS. 血红素合成会增加青蒿素诱导的自由基形成和细胞毒性, 而超氧化物清除剂可以抑制这些自由基形成和细胞毒性. *化学生物相互作用* 2010;186(1):30-5.
- [108] Mercer AE, Copple IM, Maggs JL, O'Neill PM, Park BK. 血红素和线粒体在青蒿素抗疟药诱导的哺乳动物细胞死亡的化学和分子机制中的作用. *生物化学杂志* 2011;286 (2):987-96.
- [109] Hooda J, Cadinu D, Alam MM, Shah A, Cao TM, Sullivan LA 等. 增强的血红素功能和线粒体呼吸促进肿瘤细胞的进展. *《公共科学图书馆一号》* 2013年; 8(5):e63402.
- [110] Hooda J, Shah A, Zhang L. 血红素是膳食蛋白质中的一种必需营养素, 对多种生理和病理过程产生严重影响. *营养素* 2014; 6(3):1080-102.
- [111] Hooda J, Alam M, Zhang L. 哺乳动物细胞中血红素合成水平的测量. *J Vis Exp* 2015;101:e51579.
- [112] 张X, 巴Q, 顾Z, 郭D, 周Y, 徐Y, 等. 荧光香豆素青蒿素缀合物作为线粒体靶向治疗诊断探针, 可增强抗癌活性. *化学* 2015;21(48):17415-21.
- [113] 张CJ, 王J, 张J, 李YM, 冯G, 林TK, 等. 机制指导设计和合成具有增强抗癌活性的线粒体靶向青蒿素类似物. *安吉奥化学国际版* 2016; 55(44):13770-4.

- [114] 王杰, 张杰, 石Y, 徐C, 张C, 黄YK, 等。青蒿素特异性抗癌特性及其与氨基乙酰胺联合增强抗结肠癌活性的机制研究。 *ACS Cent Sci* 2017; 3(7):743-50.
- [115] Wong YK, Xu C, Kalesh KA, He Y, Lin Q, Wong WSF 等。青蒿素作为抗癌药物: 靶点分析和作用机制的最新进展。 *医学研究修订版* 2017; 37(6):1492-517.
- [116] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE 等。铁死亡: 一种铁依赖性非凋亡细胞死亡形式。 *细胞* 2012; 149(5):1060-72.
- [117] Eling N, 路透 L, 哈辛 J, 哈马赫-布雷迪 A, 布雷迪 NR. 鉴定青蒿琥酯作为胰腺癌细胞铁死亡的特异性激活剂。 *肿瘤科学* 2015; 2(5):517-32.
- [118] Ooko E, Saeed ME, Kadioglu O, Sarvi S, Colak M, Elmasaoudi K 等。青蒿素衍生物诱导肿瘤细胞中铁依赖性细胞死亡 (铁死亡)。 *植物医学* 2015; 22(11):1045-54.
- [119] 杨南达, 谭SH, 吴S, 石Y, 周J, 谭KS, 等。青蒿琥酯通过增强溶酶体功能和铁蛋白的溶酶体降解来诱导人类癌细胞死亡。 *生物化学杂志* 2014;289(48):33425-41.
- [120] Efferth T. 从古代草药到现代药物: 青蒿和青蒿素用于癌症治疗。 *塞明癌症生物学* 2017; 46:65-83.
- [121] Abba ML, Patil N, Leupold JH, Saeed MEM, Efferth T, Allgayer H. 青蒿素类药物预防癌变和转移。 *癌症通讯* 2018 年; 429: 11-8.
- [122] 葵里-S, 哈桑-ZM. 双氢青蒿素将免疫反应转向Th1, 抑制体外和体内肿瘤的生长。 *细胞免疫学* 2011;271 (1):67-72.
- [123] Farsam V, Hassan ZM, Zavaran-Hosseini A, Noori S, Mahdavi M, Ranjbar M. 蒿甲醚的抗肿瘤和免疫调节特性及其在体内减少 CD4+CD25+FoxP3+T reg 细胞的能力。 *国际免疫药理学* 2011; 11(11):1802-8.
- [124] 张立新, 刘正宁, 叶静, 沙明, 钱红, 卜新辉, 等。青蒿琥酯通过抑制 PGE₂产生和 Foxp3 表达对宫颈癌发挥免疫抑制作用。 *细胞生物学国际* 2014; 38(5):639-46.
- [125] 崔成, 冯华, 施晓, 王Y, 冯Z, 刘J, 等。青蒿琥酯通过减少转化生长因子 b1 和白细胞介素 10, 在体外下调结肠癌 Colon26 和 RKO 细胞的免疫抑制。 *国际免疫药理学* 2015;27(1):110-21.
- [126] Reiter C, Fröhlich T, Gruber L, Hutterer C, Marschall M, Voigtländer C 等。高效青蒿素衍生二聚体和三聚体: 其抗疟疾、抗白血病和抗病毒活性的合成和评估。 *生物组织医学化学* 2015;23(17):5452-8.
- [127] Fröhlich T, Çapıcı Karagöz A, Reiter C, Tsogoeva SB. 青蒿素衍生二聚体: 有效的抗疟疾和抗癌药物。 *医学化学杂志* 2016;59(16):7360-88.
- [128] Fröhlich T, Ndrreshkjana B, Muenzner JK, Reiter C, Hofmeister E, Mederer S 等。合成具有高活性和选择性的抗结肠癌新型百里醌和青蒿素杂合体。 *化学医学化学* 2017;12 (3):226-34.
- [129] Efferth T. 青蒿素类药物的癌症联合疗法。 *生物化学药理学* 2017; 139: 56-70.
- [130] Fröhlich T, Hahn F, Belmudes L, Leidenberger M, Friedrich O, Kappes B 等。青蒿素衍生二聚体、三聚体和树枝状聚体的合成: 研究其抗疟疾和抗病毒活性, 包括假定的作用机制。 *化学* 2018;24(32):8103-13.
- [131] Horwedel C, Tsogoeva SB, Wei S, Efferth T. 青蒿素同二聚体和异二聚体分子对敏感和多耐药 CCRF-CEM 白血病细胞的细胞毒性。 *医学化学杂志* 2010;53(13):4842-8.
- [132] Reiter C, Herrmann A, Çapıcı A, Efferth T, Tsogoeva SB. 新青蒿素同型二聚体: 白血病细胞多耐药性的有效逆转剂。 *生物组织医学化学* 2012;20(18):5637-41.
- [133] Reiter C, Capıcı Karagöz A, Fröhlich T, Klein V, Zeino M, Viertel K 等。1,2,4-三恶烷和 egonol 衍生杂合分子针对恶性疟原虫和多耐药人白血病细胞的细胞毒活性的合成和研究。 *欧洲医学化学杂志* 2014; 75:403-12.
- [134] Reiter C, Fröhlich T, Zeino M, Marschall M, Bahsi H, Leidenberger M 等。针对人类白血病细胞、人类巨细胞病毒和恶性疟原虫的新型高效青蒿素衍生制剂: 第二代 1,2,4-三恶烷-二茂铁杂种。 *欧洲医学化学杂志* 2015; 97:164-72.
- [135] 莱托 I, Coronello M, Righeschi C, Bergonzi MC, Mini E, Bilia AR. 与隐形脂体相比, 转铁蛋白结合脂体中负载的青蒿素对 HCT-8 结肠癌细胞的功效增强。 *化学医学化学* 2016;11 (16):1745-51.
- [136] Bunnag D, Viravan C, Looareesuwan S, Karbwang J, Harinasuta T. 泰国青蒿琥酯和蒿甲醚治疗多重耐药恶性疟疾的临床试验。初步报告。 *东南亚 J Trop Med 公共卫生* 1991;22(3):380-5.
- [137] Efferth T, Romero MR, Wolf DG, Stamminger T, Marin JJ, Marschall M. 青蒿素和青蒿琥酯的抗病毒活性。 *临床感染疾病* 2008; 47 (6):804-11.
- [138] Keizer J, Utzinger J. 青蒿素和合成三氧戊环治疗蠕虫感染。 *当前感染疾病意见* 2007; 20(6):605-12.
- [139] Saeed MEM, Krishna S, Greten HJ, Kreamsner PG, Efferth T. 青蒿素衍生物体内和患者的抗血吸虫活性。 *药理学研究* 2016;110:216-26.
- [140] Lam NS, Long X, Su XZ, Lu F. 青蒿素及其衍生物治疗血吸虫病以外的蠕虫感染。 *药理学研究* 2018; 133: 77-100.
- [141] Efferth T. 超越疟疾: 青蒿素类化合物对病毒的抑制。 *生物技术进展* 2018;36(6):1730-7.
- [142] Li J, Casteels T, Frogne T, Ingvorsen C, Honoré C, Courtney M 等。青蒿素靶向 GABAA 受体信号传导并损害细胞身份。 *细胞* 2017;168(1-2):86-100.e15.
- [143] Van der Meulen T, Lee S, Noordeloos E, Donaldson CJ, Adams MW, Noguchi GM 等。蒿甲醚不会将a细胞转变为b细胞。 *细胞代谢* 2018;27 (1). 218 25.e4.
- [144] Ho WE, Cheng C, Peh HY, Xu F, Tannenbaum SR, Ong CN 等。抗疟疾药物青蒿琥酯可改善实验性过敏性哮喘的氧化性肺损伤。 *自由基生物医学* 2012; 53(3):498-507.
- [145] Isacchi B, Arrigucci S, la Marca G, Bergonzi MC, Vannucchi MG, Novelli A 等。青蒿素的常规和长循环脂体: 制备、表征和小鼠体内药代动力学特征。 *脂体研究杂志* 2011;21(3):237-44.