青蒿琥酯联合用药及作用机制研究进展

张雨婷^{1,2}, MUHAMMAD Shahbaz^{2,3,4}, 张蕊⁵, 王变利^{2*}, 张会敏^{2*}

- (1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355;
2. 山东省中医药研究院, 国家中医药管理局高水平重点学科中药分析学, 济南 250014;
3. 山东大学附属齐鲁医院, 济南 250012; 4. 山东大学基础医学院, 济南 250100;
5. 山东省东营同安胸外科医院, 东营 257300)

[摘要] 青蒿素是一种从菊科蒿属植物黄花蒿(*Artemisia annua*)中分离出来的倍半萜类天然产物,青蒿琥酯(artemunate)是其衍生物之一,具有经济、速效、低毒、不易产生耐受等特点。目前临床主要用于脑型疟疾及各种重症疟疾的抢救,对疟原虫红内期有强大且快速杀灭的作用,能够迅速控制临床发作及症状。除此之外,青蒿琥酯还具有抗肿瘤、抗病毒、抗肝纤维化、抗炎、抗菌、保护肝细胞、免疫调节等药理作用,抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡及下调血症水平。以青蒿素类化合物为基础的联合疗法(ACTs)是多国治疗疟疾的一线方法,主要包括蒿甲醚-本芴醇、青蒿琥酯-阿莫地喹和青蒿甲醚-苯甲酰胺等。近年来国内外学者对青蒿琥酯进行了研究,发现相对于单一疗法而言,青蒿琥酯联合疗法在增强药理作用、缩短用药时长和减少不良反应等方面更具有优越性。该文通过Web of Science核心合集(Web of Science Core Collection)系统检索并通过CiteSpace(6.2.1)软件对其进行整合,综述了近5年来青蒿琥酯联合其他药物在抗疟、抗肿瘤、抗菌和抗病毒等方面的作用机制并对其进行阐述,旨在为进一步合理开发利用青蒿琥酯及新药研发提供一定的理论依据。

[关键词] 青蒿琥酯; 联合疗法; 作用机制; 抗疟; 抗肿瘤

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R254.5;R531.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)03-0290-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231736 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231031.1540.008>

[网络出版日期] 2023-10-31 16:52:55

Artesunate Combined with Other Medications and Action Mechanism: A Review

ZHANG Yuting^{1,2}, MUHAMMAD Shahbaz^{2,3,4}, ZHANG Rui⁵, WANG Bianli^{2*}, ZHANG Huimin^{2*}
(1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250355, China; 2. State Administration of TCM High-Level Key Discipline of TCM Analysis, Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China;
3. Qilu Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250012, China;
4. School of Basic Medical Science, Shandong University, Jinan 250100, China;
5. Dongying Tongan Thoracic Surgery Hospital, Dongying 257300, China)

[Abstract] A sesquiterpene natural substance called artemisinin was discovered in *Artemisia annua*. One of its derivatives, artesunate (ART), has the properties of economy, immediate effect, low toxicity, and good tolerance. Since it has a quick and powerful killing effect on plasmodium in the erythrocyte phase and can quickly handle clinical seizure and symptoms, it is currently mostly utilized to treat cerebral malaria and other

[收稿日期] 2023-08-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82004037);济南市引进创新团队项目(202228029);山东省中医药科技项目(M-2022173);山东省医药卫生发展计划项目(202213050443)

[第一作者] 张雨婷,在读硕士,从事中药分析方向研究,E-mail:zyt16102@163.com

[通信作者] *张会敏,博士,研究员,从事中药分析研究,E-mail:huiminzhang@163.com;

*王变利,硕士,从事中药分析方向研究,E-mail:wangbianli1988@126.com

severe instances of malaria. In addition, it has antitumor, antiviral, anti-hepatic fibrosis, anti-inflammatory, antibacterial, hepatocyte protection, immunological modulation, and other pharmacological properties and can inhibit cell proliferation, induce cell apoptosis, and reduce the incidence of sepsis. In many countries, artemisinin-based combination therapies (ACTs), such as artemether-benflumetol, artesunate-amodiaquine, and artemether-lumefantrine, are the first-line treatments for malaria. Recent research on artesunate by Chinese and international scholars has revealed that compared with monotherapy, artesunate combination therapy offers more benefits in terms of improving pharmacological effects, shortening the duration of medicine, and minimizing adverse effects. Through systematic retrieval of Web of Science Core Collection and integration through CiteSpace (6.2.1) software, this article reviewed the mechanism of artesunate combined with other medications with regard to antimalarial, antitumor, antibacterial, and antiviral features in the previous five years, so as to provide some theoretical basis for rational development and utilization of ART and new drug research and development.

[Keywords] artesunate; combination therapy; action mechanism; antimalarial; antitumor

青蒿素是从青蒿中提取的倍半萜内酯,青蒿琥酯(artesunate, ART)是具有倍半萜结构的青蒿素衍生物之一,分子式为 $C_{19}O_8H_{28}$,化学名为二氢青蒿素-1,2- α -琥珀酸单酯(增强出版附加材料)。ART作为一种抗疟药而被大家熟知,作用机制是通过产生氧化应激和寄生虫线粒体功能障碍引起DNA损伤^[1]。除此之外,ART还具有多方面的药理作用,在抗寄生虫病、抗病毒、抗肿瘤等非疟疾病中有巨大潜力^[2],不但疗效好、不良反应小,而且耐受安全性良好^[3]。长期服用不同剂量ART的大鼠各项指标均在正常范围,病理学检查未见异常^[4];ART治疗晚期视网膜母细胞瘤患者,所有患儿在给药期间均未发生过敏反应,生命体征平稳^[5];用ART治疗系统性红斑狼疮、静脉注射治疗脑型疟疾,均无明显不良反应,治愈率高,清醒时间更快,而且细胞数量、血红蛋白含量未发生显著改变^[6-7]。

近年来,由于药物的滥用、细菌耐药性的增强、慢性病感染及药物不良作用的不完全清除、疟原虫代谢环节普遍性,ART联合用药逐渐在临床使用。本文通过Web of Science核心合集系统检索,将近五年出版物符合入选标准的进行了进一步分析,每年文献发表的数量见增强出版附加材料。此外,通过CiteSpace(6.2.1)软件对所入选的参考文献的标签进行了可视化分析(增强出版附加材料)和主要集群的时间轴视图(增强出版附加材料),从中可以清楚地显示每个集群的进化特征,从而可以知道ART联合不同药物对抗疟、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、及其他作用机制的概况并对其进行综述,以期ART联合疗法进一步发展提供理论基础,并为新药的研发提供一定的思路。

1 抗疟作用

疟疾是一种炎症性疾病,在宿主细胞中诱导周期性发热发作,目前仍然是一个重大的公共卫生挑战。2020年,全球有2.41亿例病例和62.7万例相关死亡病例^[8]。青蒿素是从植物提取的一种抗疟特效药,其衍生物ART对间日疟、脑型疟和恶性疟具有显著的治疗效果,主要作用于疟原虫红细胞内期无性体,对恶性疟原虫早期配子体有杀灭作用,ART也有减少进入脑微血管的感染疟原虫的红细胞的作用。但由于疟原虫的耐药性增强,单一治疗已经不被满足,迫切需要一种新的抗疟药物或一种新的药物组合来克服这一问题。

世界卫生组织2002年建议在治疗无并发症的恶性疟疾时使用青蒿素为基础的联合疗法(ACTs):青蒿琥酯-阿莫地喹(ART-AQ)、青蒿甲醚-苯甲酰胺(AL)、双氢青蒿素-哌喹(DP)、青蒿琥酯-甲氟喹(ART-MQ)、青蒿琥酯+磺胺多辛-乙胺嘧啶(ART+SP)和青蒿琥酯-吡咯啉(ART-PY)^[9]。目前,联合疗法已被证明在世界各地不同疟疾流行国家的治疗中非常有效^[10-12],可以改善治疗效果,延长这些化合物的治疗寿命,减少疟疾传播。

1.1 抗恶性疟原虫 恶性疟原虫是引起人类疟疾5种疟原虫中致死率最高、抗药性最强的虫种^[13],潜伏期短,症状较为严重。脑型疟疾则是恶性疟疾中更为严重的临床类型之一。

姜晓慧等^[14]发现ART与活血化瘀药组合通过比较原虫血症水平、存活率、实验性脑疟疾(ECM)昏迷及行为学评分、脑微血管阻塞、肝组织疟色素沉积及体温、质量等,可提高伯氏疟原虫ANKA(Pb-ANKA)感染小鼠的存活率,在抗ECM方面有

协同增效的作用,改善了ECM所致的病理改变和神经损伤症状。也有学者发现ART与川芎嗪(TMP)联合治疗ECM减少了微血管堵塞,改善了神经功能,降低了黏附分子的表达和被寄生红细胞(PRBC)的隔离,增加了脑血流量、神经生长因子(b-NGF)、血管内皮生长因子A(VEGF-A)和神经营养因子(脑源性神经营养因子(BDNF)、神经营养因子-3(NT-3)水平,缓解了海马神经元损伤和星形胶质细胞激活^[15]。ART-TMP还对ECM小鼠具有神经保护作用提高存活率并减少病理变化^[16]。此外,免疫修饰颗粒(IMP)和ART协同的小鼠也能改善显性ECM和呼吸窘迫(RD),清除寄生虫,提高存活率。

4-氯丁香酚(4CE)是一种有效的抗耐药恶性疟原虫药物[半抑制率(IC_{50}) 5.5~4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$],联合使用将ART的 IC_{50} 降低4~5倍,显示出更强的化学抑制作用,并延长了平均存活时间(16.3 d)^[17]。西尼格林与ART联合治疗可通过抑制恶性疟原虫和免疫调节对小鼠疟疾提供保护,对氯喹(CQ)耐药和敏感具有良好的活性,提高生存率,对宿主的肝肾功能安全^[18]。此外,青蒿琥酯-肝素纳米胶囊(ART-HEP-NCP)显示出对恶性疟原虫3D7的体外抑制作用, IC_{50} 高于游离ART^[19]。ART-AQ对无并发症的恶性疟原虫的治疗也是有效和安全的,且有良好的耐受性^[20]。

1.2 抗间日疟原虫 间日疟原虫是全球分布最为广泛的疟原虫,由于复发感染及抗药性的产生,间日疟的控制和消除比恶性疟难度更高,严重阻碍了疟疾控制和消除的进展。通常是由按蚊叮咬或输入携带疟原虫者血液而引起虫媒传染病,表现为典型周期性寒战、发热和出汗退热症状隔日发作。

由于CQ治疗间日疟原虫的疗效下降,有学者评估发现磷酸咯萘啶-青蒿琥酯(PA)治疗无并发症间日疟寄生虫清除率迅速,100%的参与者在第1天清除了寄生虫血症,在第2天清除发烧,而且所有16例(31.4%)配子细胞携带患者在第1天清除且无严重不良事件。表明PA对治疗无并发症的间日疟有效且耐受性良好^[21]。

1.3 抗混合疟原虫 PA联合疗法通过定量聚合酶链式反应(PCR)分析混合疟原虫感染或非恶性疟原虫单感染,发现三日疟原虫和卵形疟原虫的总体第28天治愈率为96.3%或更高,显示了联合治疗对三日疟原虫、卵形疟原虫单胞菌感染和混合疟原虫感染的高效性^[22]。另外,PA对无并发症恶性疟原虫

或间日疟原虫也有极好的疗效,100%的患者具有第3天的寄生虫清除率而且没有不良反应^[23]。

1.4 抗伯氏疟原虫 伯氏疟原虫是感染小鼠的一种致命的强毒力虫株。疟疾感染会导致细胞凋亡,青蒿琥酯-甲氟喹(AM)联合芦丁共给药治疗改善了白细胞分化,增强了机体抗氧化能力,提高了炎症细胞因子水平,并调节了对疟疾抗原的免疫应答^[24]。木酚酸(XA)与ART或AQ联合给药对感染伯氏疟原虫的小鼠也可产生协同抗疟原虫作用,而且高剂量的XA/ART联合治疗显著增加了感染小鼠的存活天数还使体质量显著增加^[25]。除此之外,还有研究显示木瓜叶煎剂联合ART对伯氏疟原虫感染的小鼠具有协同的抗疟作用^[26]。ART与红铁木叶提取物也可以联合给药减少动物的寄生虫血症以抗伯氏疟原虫的感染^[27]。

除上述作用以外,低剂量ART和他非诺喹(TQ)联合使用对禽疟寄生虫鸡疟原虫在体内血期增殖、配子体细胞发育和传播媒介埃及伊蚊具有协同作用,可以加强疟原虫的抑制,联合治疗完全清除了没食子杆菌血期,加速了鸡体内配子细胞的清除,阻断了向埃及伊蚊媒介的传播,实现了安全有效的治疗^[28]。ART联合药物抗疟机制及活性见增强出版附加材料,抗疟现象见增强出版附加材料。

2 抗肿瘤作用

ART可以特异性地抑制癌细胞生长,通过损害血管生成、抑制细胞侵袭和迁移、诱导细胞周期停滞、上调活性氧(ROS)水平、调节信号转导来诱导结肠癌细胞凋亡、分化、自噬并阻断免疫逃逸发挥抗肿瘤作用^[29-31]。目前针对癌症的标准化疗方案在耐药性和不良反应方面仍存在不足,面对当前癌症化疗的毒性剂量限制、免疫系统的毒性累积,迫切需要寻找在应对耐药性方面表现出提高效率 and 降低毒性的药物,联合用药就可相互增强治疗效果、预防耐药性发生、减少每单次治疗使用的剂量及减少化疗药物和分子靶向药的不良反应。

2.1 肝癌 肝细胞癌(HCC)是发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一,许多国家的发病率和死亡率还在持续上升。

索拉菲尼(SORA)是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,具有双重抑制、多靶点阻断的抗HCC的药物之一,但临床疗效受到耐药和不良反应的限制^[32]。而青蒿素类衍生物在针对联合用药提高SORA疗效、增敏和逆转耐药的研究具有很大的潜力。

有学者提出ART与SORA的协同作用包括诱

导细胞凋亡、抑制细胞迁移和抗血管生成活性,其中在诱导细胞凋亡和抑制迁移两方面固定药物浓度比例的联合用药表现出相互增强的作用^[33]。有学者报道了ART可以激活NRF2抗氧化反应元件通路,诱导铁依赖性、脂质ROS积累的铁死亡来选择性杀死细胞,这是一种促进细胞凋亡的双重抑制作用^[34],使HCC对SORA致敏,诱导细胞凋亡,发挥抗癌作用^[35]。另有研究发现ART增强了低剂量SORA在体外对人肝癌细胞Huh7、SNU-449和SNU-182细胞株对Balb/c裸鼠中Huh7细胞异种移植模型的抗癌作用,对体外HCC协同作用也是通过诱导铁下垂抑制的^[36]。

ART已被证明可通过调节各种信号通路恢复多种癌症类型对化疗药物的敏感性,并且可以通过抑制丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)/细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)通路来增加HCC对SORA的敏感性。有研究发现SORA与ART联合用药可以调节磷酸化细胞外蛋白激酶(p-ERK)和磷酸化信号转导和转录激活因子3(p-STAT3)信号转导,抑制ERK或STAT3增强ART的活性,表现出协同抗肝癌作用^[37]。

此外,ART和20(R)-人参皂苷Rg₃协同降低了SORA耐药的HepG2肝癌细胞的存活率,诱导细胞凋亡,并抑制小鼠HepG2-SR肿瘤的生长^[38]。汉黄芩素-ART在通过增加凋亡来降低HCC存活率方面也表现出协同作用,胱天蛋白酶(Caspase)-8, Caspase-3和多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的裂解升高^[39]。

2.2 结直肠癌 文献报道,ART及其衍生物在抗结直肠癌(CRC)方面疗效显著,极有可能成为临床肿瘤治疗的一个重要突破^[40]。

GONG等^[41]发现抑制剂WNT974与ART的联合在抑制CRC生长方面具有协同效应,降低Kirsten大鼠肉瘤病毒基因同源物(KRAS)蛋白的表达,还抑制了磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路,抑制细胞增殖发挥抗癌作用。

2.3 肺癌 ART以剂量和时间依赖性方式显著抑制细胞增殖。LI等^[42]发现ART联合顺铂(CIS)降低了小鼠A549异种移植肿瘤集落形成率并增加了脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记(TUNEL)阳性细胞的发生率,协同调控了p38/c-Jun氨基末端激酶/细胞外信号调节激酶1/2丝裂原活化蛋白激酶(p38/JNK/ERK1/2 MAPK)通路的活性,提

高了抗癌功效。

ART和卡铂(CBP)都可通过增加细胞凋亡和抑制细胞活力发挥抗肿瘤作用。ART-CBP可通过抑制细胞活力、促进细胞凋亡和诱导细胞周期阻滞来增强非小细胞肺癌(NSCLC)细胞系A549细胞的抗癌性能,同时降低其毒性,而且低浓度ART与CBP联合使用还可促进线粒体依赖性凋亡^[43]。

2.4 卵巢癌 卵巢癌主要治疗方案是铂/紫杉烷双剂,ART对卵巢癌细胞具有有效的抗增殖和细胞毒性作用,使用ART可能改善其不良反应和对细胞活力的影响,因此在卵巢癌治疗中可能是有用的。

有学者评估了在紫杉醇和CBP中加入ART的效果,发现ART可以降低2D和3D卵巢癌细胞模型中的细胞活力,与CBP和紫杉醇联合同时给药增强了协同作用^[44]。

2.5 其他 肿瘤细胞多耐药的产生与凋亡抑制或凋亡逃逸密切相关。凋亡相关因子活化及抑制凋亡蛋白的过量表达,可以降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,抑制凋亡,从而引起肿瘤多耐药产生。有研究发现ART和溴隐亭联合,抑制了大鼠垂体瘤GH3和MMQ细胞株的生长,引起细胞死亡、细胞迁移和侵袭减弱,增强抗肿瘤作用。厄洛替尼与ART联合使用可通过表皮生长因子受体(EGFR)磷酸化抑制和Ras/Raf/MEK/ERK下游通路的抑制产生协同效应,肿瘤杀伤得到改善,促进新型分子靶向治疗癌症的发展^[45]。体内抗癌试验中,青蒿琥酯-磷脂酰胆碱共轭脂质体(dARTPC-LP)具有最高的肿瘤抑制率,没有明显的不良反应,不仅可以提高伊立替康内化的双重目的,还有助于抑制肿瘤的协同效率^[46]。

综上所述,青蒿素类衍生物可作为一种理想的逆转耐药或增敏剂,在低于毒性阈值的剂量下可以提高对药物耐药细胞的疗效,其抗肿瘤体机制见增强出版附加材料所示。

3 抗菌作用

抗生素的发现、生产及大规模应用为感染性疾病的治疗做出了巨大贡献。随着抗生素的广泛应用,抗生素耐药性(AMR)特别是引起人类疾病的细菌病原体对普通抗生素的耐药性已经被确定是影响全球健康与发展的紧迫问题,细菌对抗生素的耐药现象日趋严重。

ART是目前已知有效的青蒿素衍生物中唯一的水溶性物质,已被报道没有直接的抗菌活性,但可以通过抑制外排泵基因来显著提高各种 β -内酰胺

胺类抗生素对多药耐药(MDR)大肠埃希菌和对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的敏感性和有效性^[47]。且对大肠埃希菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、结核分枝杆菌及幽门螺杆菌等多种临床常见的致病菌、耐药菌都具有协同的抗菌增敏作用。

3.1 对革兰阴性菌的作用 近年来,有研究表明ART联合 β -内酰胺类药物在抗菌方面有一定的作用。晏国威等^[48]发现ART本身对多重耐药肺炎克雷伯菌并没有抗菌作用,但能显著改善多重耐药肺炎克雷伯菌对 β -内酰胺类药物中的头孢菌素类药物(头孢曲松钠及头孢他啶)的敏感性,且随着ART浓度的增加,抑菌效果更好。另有研究表明,ART与 β -内酰胺联合治疗对大肠埃希菌 ATCC35218 也表现出协同作用,具有抑菌增强活性^[47]。

有学者对ART与氟喹诺酮类(FQs)药物联合使用的潜在协同作用进行了研究,发现虽然ART本身对大肠埃希菌没有显示出显著的抗菌活性,但能加强FQs类药物对多重耐药性大肠埃希菌的抗菌增敏作用。WEI等^[49]也发现了ART与FQs联合治疗协同效应显著,且推测ART可以通过抑制多药外排泵系统AcrAB-tolC基因增加抗生素积累来增强FQs对临床MDR大肠埃希菌分离株的抗菌作用。

此外,ART预处理多重耐药性大肠埃希菌的增敏效果微弱,但与阿米卡星(AMK)、环丙沙星(CIP)、链霉素(STR)、土霉素(TER)、黏菌素(COL)、头孢噻肟(CTX)和多西环素(DOX)分别联用时都具有显著的协同作用,可以作抗菌增效剂使用^[49]。

3.2 对革兰阳性菌的作用 ART本身对耐甲氧西林MRSA没有抑制作用,但增强了苯唑西林和氨苄西林的抗菌活性,抑制苯唑西林上调的mecA基因表达,推测ART与苯唑西林联用对MRSA WHO-2攻击的小鼠具有保护作用^[50]。

另有研究发现,ART能协同利福平(RFP)、异烟肼(INH)、链霉素(STR)、氧氟沙星(OFLX)等抗结核药物改善耐药结核分枝杆菌的药物敏感性,然而其具体的增敏机制目前仍然不明确,需要结合更多的实验来系统全面地剖析其作用。ART协同抗菌作用机制见增强出版附加材料。

4 抗病毒作用

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、抗菌作用,抗病毒作用也同样瞩目^[51-53],如人巨细胞病毒和疱疹病毒科病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和

牛病毒性腹泻病毒。ART是中药青蒿提取物青蒿素的衍生物,是一种高效低毒的新型免疫调节剂,协同其他药物在抑制病毒的靶分子化合物及减少不良反应具有一定的作用,而且其对抗不同疾病的作用靶点也是不同的。ART抗病毒的作用机制目前不完全清楚,可能与其过氧桥结构裂解后产生大量的自由基有关,氧自由基在不影响宿主细胞代谢的条件下,主要作用于病毒复制周期的早期,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,从而起到抑制病毒的作用^[54]。

4.1 冠状病毒科病毒 冠状病毒科属于网巢病毒目,在人群中普遍易感,主要通过近距离飞沫、密切接触传播,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^[55]。青蒿素及其衍生物除具有抗人冠状病毒NL63、OC43的作用,还具有抗新型冠状病毒的能力,且甲氧喹和青蒿琥酯(MQ-ART)联合作用抗病毒效果更优^[56-57]。

ART-MQ联合治疗对严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)是具有潜在干预作用的,而且其导致的复制抑制率超过了70%,在对非洲绿猴肾细胞(Vero E6)中临床分离的SARS-CoV-2株的体外抗病毒活性较ART-AQ、蒿甲醚-本苄醇、ART-吡萘啶或DP显示出最高的抗病毒抑制作用^[56]。

4.2 丝状科病毒 埃博拉病毒(EBOV)属于丝状病毒科,是一种有囊膜的单股负链非节段RNA病毒^[58],目前没有任何疫苗、疗法或预防药物被批准用于预防或治疗EBOV感染引起的疾病,世界卫生组织建议使用抗疟疾药物进行治疗。

ART-AQ联合药物就是用来治疗埃博拉病毒病(EVD)的药物之一,研究显示接受联合治疗后死亡率下降。体内实验研究了AQ活性对EVD感染的影响,发现在感染的动物中,单一治疗并没有导致生存效益或疾病体征的减少,虽然AQ本身没有显示出疗效,但不能排除AQ与ART或其他抗病毒药物联合使用时潜在的治疗价值^[59]。

4.3 弹状病毒科病毒 狂犬病是一种公认的烈性传染病毒,是由狂犬病病毒及狂犬病相关病毒所引起的人和多种动物的神经系统性疾病。可导致急性、进行性、几乎不可逆转的致死性脑脊髓炎,暴露感染后几乎百分之百的死亡。

LUO等^[60]发现ART在用作佐剂时增强了狂犬

病灭活疫苗的免疫应答。用灭活的狂犬病病毒假病毒(CVS-11)或灭活的重组狂犬病病毒(rHEP-dG)与ART联用,采集血样研究病毒中和抗体(VNA)滴度,发现ART联合使用能提高受强毒狂犬病病毒(RABV)攻击的小鼠的存活率,还增强了小鼠狂犬病灭活病毒的免疫原性和狂犬病疫苗的保护作用。

另一项研究发现,ART和双氢青蒿素(DHA)在低浓度($0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)下都能抑制宿主细胞中RABV的体外复制,肌肉注射ART或DHA($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)在一定程度上也提高了RABV攻击小鼠的存活率。甘露醇单独治疗可适度但不显著提高感染小鼠存活率,当用ART和甘露醇衍生物联合治疗CVS-11感染的小鼠时,不仅可以更好通过血脑屏障,还显著提高了致死性RABV攻击小鼠的存活率^[61]。

4.4 黄病毒科病毒 丙肝病毒(HCV)属于黄病毒科,是一群带囊膜的正链RNA病毒^[62]。丙肝病毒感染能够引起丙型肝炎,HCV感染者中55%~85%的可转为慢性肝炎进而发展为肝硬化或肝癌^[63]。目前临床上用于治疗HCV感染的药物除了具有不利影响外,在大部分感染患者中无效。

ART在治疗这些病毒感染方面的药理作用主要是抑制HCV亚基因组复制子的复制,青蒿素和血晶素的联合治疗具有明显的协同抗病毒活性,不影响宿主细胞。ART抗HCV的 IC_{50} 为(10.81 ± 0.63) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,单独使用ART的抗病毒效活性较干扰素弱,但低剂量的ART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^[64]。

5 其他作用

除上述的药理作用外,有学者发现青蒿素作为两性霉素B(AmB)的增效剂,对抗白色念珠菌和口咽念珠菌病有协同作用^[65]。ART的使用可以减少AmB的用量,增强其抗真菌作用,显著上调麦角甾醇生物合成途径的基因表达,并增加麦角甾醇的含量,导致AmB与麦角甾醇的结合增加。INTAKHAN等^[66]通过研究测定了ART和AmB对人单核细胞白血病(THP-1)巨噬细胞内无相体的联合作用对利什曼病的影响,发现ART和AmB组合对细胞内无鞭毛体具有协同的作用。另外,联合使用下ART对THP-1衍生的巨噬细胞无明显毒性作用,使用ART治疗感染利什曼原虫的宿主细胞具有较高的安全性。

青蒿素联合疗法在内的抗疟药物已被证明可以改变男性的生殖活动,同时服用降压药和抗疟疾

药是不可避免的,这引起了人们对钙通道阻滞剂和抗疟药同时给药对这些地区男性生殖系统的毒理学影响的关注。APRIOKU^[67]将ART-AQ和硝苯地平(Nif)联合使用探究豚鼠精子参数和性激素的影响,发现联合治疗会导致睾酮水平、精子数量和活力的降低,未能引起卵泡刺激素、促黄体生成素和精子形态的改变,对精子活力有更高的协同抑制作用。

6 总结与展望

综上所述,ART具有广泛的药理作用,对抗不同疾病的作用靶点是不同的。由于ART本身抑菌作用并不显著,其联合不同抗生素对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和结核分枝杆菌的作用机制可能与ART增加抗菌药物在细菌内的聚集有关,这改变了药物的敏感性,增强了抗菌作用;作为增敏剂,ART可以显著抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞周期阻滞和凋亡、抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。此外,作为传统抗疟疾药物,ART吸收良好、价格低廉、毒性少,联合其他药物从症状控制,原虫清除时间,复燃率降低等不同方面均有明显优势,并且减少了抗疟药单品的使用量,延缓恶性疟原虫对青蒿素类药物产生抗性从而达到提高药物的生物利用度、延长药物作用时间、提高药物抗疟效果。

目前,由于ART联合不同药物抗疟研究仍然还有很多未解问题、抗菌增敏作用有限、抗病毒作用机制尚不明确且含有不必要的不良反应,当下的相关研究仍局限于基础研究因此需要开展大量高质量的临床研究来评估ART,对ART联合用药进行进一步的研究和探索,探究其可能的分子机制,为具体的给药方式及剂量的选择提供临床实验性依据,以期获得更好的疗效,为新药研发提供新思路。

[参考文献]

- [1] HOU H P, ZHANG G P, MA L N, et al. Effects and mechanism of action of artemisinin on mitochondria of plasmodium berghei[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(4):277-282.
- [2] AN J, MINIE M, SASAKI T, et al. Antimalarial drugs as immune modulators: New mechanisms for old drugs[J]. Annu Rev Med, 2017, 68:317-330.
- [3] EL KET N, KENDJO E, THELLIER M, et al. Propensity score analysis of artesunate versus quinine for severe imported plasmodium falciparum malaria in france[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(2):280-287.
- [4] 郭尧,吴玲娟,徐潘生,等. 大白鼠长期服用青蒿琥酯

- 的安全性评估[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2000, doi:10.16250/j.32.1374.2000.01.015.
- [5] 张媛媛, 苗丽霞, 孙岩峰, 等. 青蒿琥酯治疗晚期视网膜母细胞瘤的临床疗效与安全性[J]. 武警医学, 2015, 26(7): 712-715, 720.
- [6] 钟嘉熙, 刘亚敏, 刘红姣, 等. 青蒿琥酯治疗系统性红斑狼疮的安全性观察[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(6): 336-336.
- [7] 郭兴伯, 符林春, 范太涛, 等. 青蒿琥酯静脉注射治疗脑型疟33例临床报告[J]. 广州中医学院学报, 1992(1): 1-3.
- [8] WORLD HEALTH ORGANIZATION. World malaria report 2021 [DB/OL]. [2023-12-01] <https://iris.who.int/handle/10665/350147>.
- [9] PINHEIRO L C S, FEITOSA L M, SILVEIRA F F D, et al. Current antimalarial therapies and advances in the development of semi-synthetic artemisinin derivatives [J]. An Acad Bras Cienc, 2018, doi: 10.1590/0001-3765201820170830
- [10] VAN DER PLUIJM R W, TRIPURA R, HOGLUND R M, et al. Triple artemisinin-based combination therapies versus artemisinin-based combination therapies for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: A multicentre, open-label, randomised clinical trial[J]. Lancet, 2020, 395(10233): 1345-1360.
- [11] LINGANI M, BONKIAN L N, YERBANGA I, et al. *In vivo/ex vivo* efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine as first-line treatment for uncomplicated falciparum malaria in children: An open label randomized controlled trial in Burkina Faso [J]. Malar J, 2020, 19(1): 8.
- [12] ZONGO I, COMPAORÉ Y D, NIKIÉMA F, et al. Efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine as first line therapy of uncomplicated malaria in Burkina Faso, 11 years after policy change [J]. Pan Afr Med J, 2020, 35: 68.
- [13] ODUMA C O, KOEPFLI C. Plasmodium falciparum and plasmodium vivax adjust investment in transmission in response to change in transmission intensity: A review of the current state of research[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 786317.
- [14] 姜晓慧, 陈利娜, 李凯, 等. 青蒿琥酯复方组合对实验性脑型疟及其神经损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(15): 3051-3057
- [15] JIANG X, CHEN L, ZHENG Z, et al. Synergistic effect of combined artesunate and tetramethylpyrazine in experimental cerebral malaria [J]. ACS Infect Dis, 2020, 6(9): 2400-2409.
- [16] ZHENG Z, LIU H, WANG X, et al. Artesunate and tetramethylpyrazine exert effects on experimental cerebral malaria in a mechanism of protein S-nitrosylation [J]. ACS Infect Dis, 2021, 7(10): 2836-2849.
- [17] MINA P R, KUMAR S, AGARWAL K, et al. 4-chloro eugenol interacts synergistically with artesunate against drug resistant *P. falciparum* inducing oxidative stress [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111311.
- [18] WALTER N S, GORKI V, CHAUHAN M, et al. Sinigrin in combination with artesunate provides protection against lethal murine malaria via falcipain-3 inhibition and immune modulation [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(Pt A): 108320.
- [19] ISMAIL M, DU Y, LING L, et al. Artesunate-heparin conjugate based nanocapsules with improved pharmacokinetics to combat malaria [J]. Int J Pharm, 2019, 562: 162-171.
- [20] NIBA P, NJI A M, ALI I M, et al. Effectiveness and safety of artesunate-amodiaquine versus artemether-lumefantrine for home-based treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria among children 6-120 months in Yaoundé, Cameroon: A randomized trial [J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 166.
- [21] MOHAMMED H, SIME H, HAILGIORGIS H, et al. Efficacy and safety of pyronaridine-artesunate (Pyramax®) for the treatment of uncomplicated Plasmodium vivax malaria in Northwest Ethiopia [J]. Malar J, 2022, 21(1): 401.
- [22] GROGER M, TONA LUTETE G, MOMBO-NGOMA G, et al. Effectiveness of pyronaridine-artesunate against Plasmodium malariae, Plasmodium ovale spp, and mixed-Plasmodium infections: A post-hoc analysis of the CANTAM-Pyramax trial [J]. Lancet Microbe, 2022, 3(8): e598-e605.
- [23] HAN K T, LIN K, HAN Z Y, et al. Efficacy and safety of pyronaridine-artesunate for the treatment of uncomplicated plasmodium falciparum and plasmodium vivax malaria in myanmar [J]. Am J Trop Med Hyg, 2020, 103(3): 1088-1093.
- [24] OLUDELE O J, ADISA B A, OLUFUNSO O O. Regulated rutin co-administration reverses mitochondrial-mediated apoptosis in Plasmodium berghei-infected mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522(2): 328-334.
- [25] OSEI S A, BINEY R P, OBESE E, et al. Xylopic acid-amodiaquine and xylopic acid-artesunate combinations

- are effective in managing malaria in *Plasmodium berghei*-infected mice[J]. *Malar J*, 2021, 20(1):113.
- [26] SANNELLA A R, KARIOTI A, ORSINI S, et al. Leaf decoction of carica papaya combined with artesunate prevents recrudescence in *plasmodium berghei*-infected mice [J]. *Planta Med*, 2019, 85 (11/12) : 934-940.
- [27] FALADE M O, KOMONI F, NWUBA R I. Efficacy of *Lophira alata* leaf extract and its combination with artesunate in mice prior exposed to *plasmodium berghei* [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2018, 68(4):232-237.
- [28] TASAI S, SAIWICHAI T, KAEWTHAMASORN M, et al. Artesunate-tafenoquine combination therapy promotes clearance and abrogates transmission of the avian malaria parasite *Plasmodium gallinaceum* [J]. *Vet Parasitol*, 2017, 233:97-106.
- [29] FARMANPOUR-KALALAGH K, BEYRAGHDAR KASHKOOLI A, BABAEI A, et al. Artemisinins in combating viral infections like SARS-CoV-2, inflammation and cancers and options to meet increased global demand[J]. *Front Plant Sci*, 2022, 13: 780257.
- [30] VÄTSVEEN T K, MYHRE M R, STEEN C B, et al. Artesunate shows potent anti-tumor activity in B-cell lymphoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):23.
- [31] SUN X, YAN P, ZOU C, et al. Targeting autophagy enhances the anticancer effect of artemisinin and its derivatives [J]. *Med Res Rev*, 2019, 39 (6) : 2172-2193.
- [32] XIA S, PAN Y, LIANG Y, et al. The microenvironmental and metabolic aspects of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma [J]. *EBioMedicine*, 2020, 51:102610.
- [33] LI H, XU K, PIAN G, et al. Artesunate and sorafenib: Combinatorial inhibition of liver cancer cell growth [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5):4735-4743.
- [34] JING W, SHUO L, YINGRU X, et al. Artesunate promotes sensitivity to sorafenib in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(1):41-45.
- [35] ROH J L, KIM E H, JANG H, et al. Nrf2 inhibition reverses the resistance of cisplatin-resistant head and neck cancer cells to artesunate-induced ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2017, 11:254-262.
- [36] LI Z J, DAI H Q, HUANG X W, et al. Artesunate synergizes with sorafenib to induce ferroptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(2):301-310.
- [37] YAO X, ZHAO C R, YIN H, et al. Synergistic antitumor activity of sorafenib and artesunate in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(12):1609-1620.
- [38] CHEN Y J, WU J Y, DENG Y Y, et al. Ginsenoside Rg₃ in combination with artesunate overcomes sorafenib resistance in hepatoma cell and mouse models[J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(3):418-425.
- [39] CHEN M, WU H L, WONG T S, et al. Combination of wogonin and artesunate exhibits synergistic anti-hepatocellular carcinoma effect by increasing DNA-damage-inducible alpha, tumor necrosis factor α and tumor necrosis factor receptor-associated factor 3-mediated apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 657080.
- [40] VERMA S, DAS P, KUMAR V L. Chemoprevention by artesunate in a preclinical model of colorectal cancer involves down regulation of β -catenin, suppression of angiogenesis, cellular proliferation and induction of apoptosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 278:84-91.
- [41] GONG R H, CHEN M, HUANG C, et al. Combination of artesunate and WNT974 induces KRAS protein degradation by upregulating E₃ ligase ANACP2 and β -TrCP in the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1):34.
- [42] LI W, MA G, DENG Y, et al. Artesunate exhibits synergistic anti-cancer effects with cisplatin on lung cancer A549 cells by inhibiting MAPK pathway [J]. *Gene*, 2021, 766:145134.
- [43] WANG Z, WANG Q, HE T, et al. The combination of artesunate and carboplatin exerts a synergistic anti-tumour effect on non-small cell lung cancer [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(6):1083-1091.
- [44] MCDOWELL A J, HILL K S, MCCORKLE J R, et al. Preclinical evaluation of artesunate as an antineoplastic agent in ovarian cancer treatment [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(3):395.
- [45] EFFERTH T. Cancer combination therapy of the sesquiterpenoid artesunate and the selective EGFR-tyrosine kinase inhibitor erlotinib [J]. *Phytomedicine*, 2017, 37:58-61.
- [46] HE W, DU Y, WANG T, et al. Dimeric artesunate-phosphatidylcholine-based liposomes for irinotecan delivery as a combination therapy approach [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(10):3862-3870.
- [47] PAN X, CEN Y, KUANG M, et al. Artesunate interrupts the self-transcriptional activation of MarA to

- inhibit RND family pumps of *Escherichia coli*[J]. Int J Med Microbiol, 2020, 310(8): 151465.
- [48] 晏国威,马小华,潘建华,等. 青蒿琥酯联合头孢菌素类药物对多重耐药肺炎克雷伯菌抗菌活性的分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2021, 40(3): 1391-1399.
- [49] WEI S, YANG Y, TIAN W, et al. Synergistic activity of fluoroquinolones combining with artesunate against multidrug-resistant escherichia coli [J]. Microb Drug Resist, 2020, 26(1): 81-88.
- [50] JIANG W, LI B, ZHENG X, et al. Artesunate in combination with oxacillin protect sepsis model mice challenged with lethal live methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) via its inhibition on proinflammatory cytokines release and enhancement on antibacterial activity of oxacillin [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(8): 1065-1073.
- [51] FENG X, CAO S, QIU F, et al. Traditional application and modern pharmacological research of *Artemisia annua* L. [J]. Pharmacol Ther, 2020, 216: 107650.
- [52] 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.
- [53] EFFERTH T. Beyond malaria: The inhibition of viruses by artemisinin-type compounds[J]. Biotechnol Adv, 2018, 36(6): 1730-1737.
- [54] AKRAM M, TAHIR I M, SHAH S, et al. Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review[J]. Phytother Res, 2018, 32(5): 811-822.
- [55] CHEONG D, TAN D, WONG F, et al. Anti-malarial drug, artemisinin and its derivatives for the treatment of respiratory diseases[J]. Pharmacol Res, 2020, 158: 104901.
- [56] GENDROT M, DUFLOT 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.
- [57] 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]. bioRxiv, 2021;doi:2021. 01. 08. 425825.
- [58] FELDMANN H, SPRECHER A, GESIBERT T W. Ebola[J]. N Engl J Med, 2020, 382(19): 1832-1842.
- [59] DEWALD L E, JOHNSON J C, GERHARDT D M, et al. *In vivo* activity of amodiaquine against ebola virus infection[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 20199.
- [60] LUO J, ZHANG Y, HE H, et al. Artesunate enhances the immune response of rabies vaccine as an adjuvant [J]. Vaccine, 2019, 37(51): 7478-7481.
- [61] LUO J, ZHANG Y, WANG Y, et al. Artesunate and dihydroartemisinin inhibit rabies virus replication [J]. Virol Sin, 2021, 36(4): 721-729.
- [62] 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.
- [63] World health organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [M]. Geneva: World health organization, 2018.
- [64] 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.
- [65] ZHU C, LIAO B, YE X, et al. Artemisinin elevates ergosterol levels of *Candida albicans* to synergise with amphotericin B against oral candidiasis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2021, 58(3): 106394.
- [66] INTAKHAN N, SIRIYASATIEN P, CHANMOL W. Anti-*Leishmania* activity of artesunate and combination effects with amphotericin B against *Leishmania* (*Mundinia*) *martiniquensis in vitro* [J]. Acta Trop, 2022, 226: 106260.
- [67] APRIOKU J S. Early effects of concurrent administration of artesunate-amodiaquine and nifedipine on sperm parameters and sex hormones in guinea pigs: An experimental study [J]. Int J Reprod Biomed, 2018, 16(10): 629-636.

[责任编辑 孙丛丛]