

- ferentiation of human melanoma cells induced by cyanidin-3-O-beta-glucopyranoside [J]. *FASEB J*, 2004, 18 (15):1940-1942.
- [19] Feng Rentian, Ni Hongmin, Wang S Y, et al. Cyanidin-3-rutinoside, a natural polyphenol antioxidant, selectively kills leukemic cells by induction of oxidative stress[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (18):13468-13476.
- [20] Lee S J, Hong S, Yoo S H, et al. Cyanidin-3-O-Sambubioside from *Acanthopanax sessiliflorus* Fruit Inhibits Metastasis by Downregulating MMP-9 in Breast Cancer Cells MDA-MB-231 [J]. *Planta Med*, 2013, 78 (17): 1636-1640.
- [21] Hou Dexing, Fujii M, Terahara N, et al. Molecular Mechanisms Behind the Chemopreventive Effects of Anthocyanidins[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2004, 2004(5):321-325.
- [22] 孙为豪, 俞 谦, 曹大中, 等. 幽门螺杆菌感染和环氧合酶-2 表达在胃癌发生中的作用[J]. *肿瘤*, 2004, 24 (1):38-41.
- [23] Xu Xuangu, Xie Chuangao, Wang Xingpeng, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses the growth of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2008, 215(2):149-157.
- [24] Sharma S D, Katiyar S K. Dietary grape seed proanthocyanidins inhibit UVB-induced cyclooxygenase-2 expression and other inflammatory mediators in UVB-exposed skin and skin tumors of SKH-1 hairless mice[J]. *Pharm Res*, 2010, 27(6):1092-1102.
- [25] Meeran S M, Katiyar S K. Proanthocyanidins inhibit mitogenic and survival-signaling in vitro and tumor growth in vivo[J]. *Front Biosci*, 2008, 13:887-897.
- [26] Mantena S K, Katiyar S K. Grape seed proanthocyanidins inhibit UV-radiation-induced oxidative stress and activation of MAPK and NF-kappaB signaling in human epidermal keratinocytes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40 (9):1603-1614.

(收稿日期: 2013-12-03)

文章编号:1673-2995(2014)02-0132-03

· 综 述 ·

青蒿素及其衍生物的药理作用研究进展

Advances in pharmacological effects of artemisinin and its derivatives

杨 丹¹, 都艳玲², 赵 楠¹, 邓 莹¹, 星汉芳¹ 综述, 朱文赫^{3*} 审校 (吉林医药学院:1. 临床医学院, 2. 药学院, 3. 生物化学与分子生物学教研室, 吉林 吉林 132013)

摘 要: 青蒿素及其衍生物有抗疟、抗肿瘤、抗寄生虫、抗纤维化、抗心律失常、免疫等多方面的药理作用, 且具有分布广、毒性低、不良反应少等众多优点, 有良好的研究前景。本文就国内外青蒿素及其衍生物药理作用的研究进行了概述。

关 键 词: 青蒿素; 药理作用; 抗肿瘤

中图分类号: R287 **文献标识码:** A

青蒿素 (artemisinin) 又名黄蒿素, 是 1971 年我国科研人员从菊科植物黄花蒿叶中提取分离得到的具有过氧桥的倍半萜内酯类化合物, 被 WHO 称为“目前世界上唯一有效的疟疾治疗药物”, 其衍生物主要有双氢黄蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚和蒿乙醚^[1]。随着研究的不断深入, 发现青蒿素类化合物还有许多其他

的药理作用。

1 抗疟作用

青蒿素及其衍生物是一类全新结构的抗疟药, 它优于氯喹和现有其他抗疟药物, 具有抗疟作用低毒、迅速、高效且与其他大多数抗疟药无交叉抗性等的优点, 特别在抗氯喹恶性疟和脑型疟方面达到了国际水平, 但其抗疟机制并不十分明确。早期的研究表明, 青蒿素对各种疟原虫红内期裂殖体有快速的杀灭作

基金项目: 吉林省教育厅“十二五”科学技术研究项目(2013479)。

作者简介: 杨 丹(1992-), 女(汉族), 在读本科。

通讯作者: 朱文赫(1984-), 男(汉族), 讲师, 博士。

用,它改变了疟原虫的膜系结构,作用于线粒体、细胞膜表面等,阻断疟原虫的营养供应,从而达到了抗疟的效果^[2-3]。大多数人认为是二价铁离子介导了青蒿素及其衍生物的抗疟作用,该作用与青蒿素的化学结构是息息相关的。当血红蛋白被疟原虫吞噬后,疟原虫体内的血红蛋白酶,主要是半胱氨酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶将吸收的血红蛋白催化降解成游离氨基酸,释放出血红素和少量游离的二价铁离子,二价铁离子再催化青蒿素类物质中的过桥氧使之裂解,产生大量自由基和活性氧,抑制疟原虫的生长或破坏疟原虫的生物膜结构,使疟原虫死亡^[4]。

目前,伴随青蒿素及其衍生物的广泛使用,疟原虫对于青蒿素类物质出现了耐药性,因此在2001年时,世界卫生组织推荐采用青蒿素组合疗法(ACTS)来治疗简单性恶性疟疾,该法取代了青蒿素的单一药物疗法,有效地控制了恶性疟原虫的抗药性。

2 抗肿瘤作用

随着研究的不断深入,发现青蒿素及其衍生物对多种类型的肿瘤细胞均有杀伤作用,包括白血病、非小细胞肺癌、肝癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌等。众多实验表明,青蒿素及其衍生物对肿瘤细胞有明显的抑制作用,而且它们的耐受性好,毒副反应少^[5-7]。它们可以通过多种途径发挥其作用。

2.1 铁离子介导产生自由基,选择杀伤细胞

大量研究表明,青蒿素及其衍生物抗肿瘤的作用机制与其抗疟疾的作用机制相似。与正常细胞相比,恶性肿瘤细胞生长代谢旺盛,需要大量的铁离子作为合成去氧核糖的原料,而恶性肿瘤细胞表面存在着大量的转铁蛋白受体,肿瘤细胞通过转铁蛋白受体吸收大量铁离子后与青蒿素及其衍生物发生反应,使得过氧桥断裂,产生自由基,损伤机体细胞膜结构,氧化生物大分子,诱导细胞凋亡^[8-9]。

2.2 抑制细胞增殖并凋亡

细胞凋亡是严格基因控制的细胞程序性死亡的过程,它是维持机体细胞内环境稳定的重要机制之一,细胞过度增殖、凋亡受阻是恶性肿瘤的重要生物学特征之一^[10]。而研究表明,青蒿素及其衍生物对多种肿瘤细胞具有良好的凋亡诱导效应。穆德广等^[11]探讨双氢青蒿素(DHA)对肺癌细胞生长抑制作用及其机制,发现DHA对SPC-A-1细胞的抑制增

殖作用呈浓度依赖性和时间依赖性等特点,DHA抑制SPC-A-1细胞增殖作用主要由于其诱导肺癌细胞凋亡所致。

2.3 抗血管生成作用

肿瘤的浸润生长以及侵袭转移依赖于血管生成,建立丰富的血液循环,来供应旺盛的营养代谢。实验表明,青蒿素及其衍生物对肿瘤血管生成的抑制作用,主要与其抑制血管内皮细胞的增殖、迁移及分化有关。Anfosso等^[12]通过微阵列分析研究了细胞与青蒿素类化合物作用反应显著相关的30个基因,结果提示Art能通过抗血管形成机制发挥抗肿瘤活性。总结青蒿素及其衍生物抑制血管生成的机制可能有抑制VEGF的表达、下调Fle-1和KDR/flk-1表达水平及下调Bcl-1和上调bax水平等。

实验研究发现的青蒿素及其衍生物抗肿瘤机制除以上三个外,还有阻滞细胞周期、作用于特殊的靶蛋白、对抗多药耐药、调节肿瘤相关基因的表达等的机制,且联合用药效果更好,具有很好的研究价值^[13-15]。

3 抗其他寄生虫作用

近年来,关于青蒿素及其衍生物对钩形虫、血吸虫及阴道毛滴虫等其他寄生虫的消除作用陆续可见报道。2008年时,汤自豪等^[16]发现DHA对阴道毛滴虫有杀灭作用,且与甲硝唑联合应用效果更好。许多实验表明青蒿素及其衍生物作用靶点在虫体细胞膜、线粒体和细胞核,损伤膜系结构,造成空泡样变性,内质网扩张,核膜断裂,线粒体肿胀,甚至出现核碎裂,核溶解现象^[17]。

4 抗心律失常作用

李宝馨等^[18]实验证明,青蒿素可使氯化钙、氯仿引起的心律失常发作时间明显减少,也能对抗结扎动脉引起的心律失常,其作用与其抑制内向整流钾电流(IKL)和浦肯野纤维瞬间外向钾电流(I_{ta})有关,证明了青蒿素及其衍生物确有抗心律失常的作用。

5 免疫作用

有报道认为,青蒿素及其衍生物对免疫系统有双向调节作用,且与剂量多少有关,剂量少时,免疫作用

增强;剂量多时,免疫作用则会受到抑制。吴喜利等^[19]证明,青蒿素在 150 mg/(kg·d) 剂量以上时,有抑制小鼠迟发型超敏反应的作用,且在一定范围内剂量的加大则抑制作用加强。

6 抗纤维化作用

青蒿素对预防性治疗和已患矽肺的治疗均有效,能显著降低肺组织矽和肺胶原,抗纤维化作用与其抑制肺组织成纤维细胞增殖、降低胶原合成、抗组胺和促胶原分解有关^[20]。

青蒿素作为我国第一个真正意义上走向世界的中药,已经引起了广泛关注。除文中提到的作用外,近年来相关综述中也提到有抗病毒、抗孕、抗菌增敏、抗炎等作用,它还有高效、低毒、价廉等优点。总的来说,青蒿素及其衍生物在许多疾病的治疗中有着诱人的前景。

参考文献:

- [1] 梅林,石开云,苏建华,等. 青蒿素国内研究进展[J]. 激光杂志,2008,29(2):95-96.
- [2] 尤文钰. 青蒿素及其衍生物药理作用探究进展[J]. 中国新技术新产品,2012(11):10.
- [3] 张祖荣,廖志华,彭梅芳. 黄花蒿 HDS 基因的克隆与功能分析[J]. 中草药,2012,43(1):148-154.
- [4] Dondorp A M, Yeung S, White L, et al. Artemisinin resistance: current status and scenarios for containment[J]. Nature Reviews Microbiology, 2010, 8(4): 272-280.
- [5] Wang Huaimin, Wei Jun, Yang Chengbiao, et al. The inhibition of tumor growth and metastasis by self-assembled nanofibers of taxol[J]. Biomaterials, 2012, 33(24): 5848-5853.
- [6] Chen Jian, McKay R M, Parada L F. Malignant glioma: lessons from genomics, mouse models, and stem cells[J]. Cell, 2012, 149(1): 36-47.
- [7] Crespo-Ortiz M P, Wei Ming Q. Antitumor activity of artemisinin and its derivatives: from a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug[J]. J Biomed Biotechnol, 2012, doi:10.1155/2012/247597.
- [8] Zhang Jiali, Wang Zeng, Hu Wei, et al. DHA regulates angiogenesis and improves the efficiency of CDDP for the treatment of lung carcinoma[J]. Microvasc Res, 2013, 87: 14-24.
- [9] Cabello C M, Lamore S D, Bair W B, et al. The redox anti-malarial dihydroartemisinin targets human metastatic melanoma cells but not primary melanocytes with induction of NOXA-dependent apoptosis[J]. Invest New Drugs, 2012, 30(4): 1289-1301.
- [10] Wen X, Lin Z Q, Liu B, et al. Caspase-mediated programmed cell death pathways as potential therapeutic targets in cancer[J]. Cell Prolif, 2012, 45(3): 217-224.
- [11] 穆德广, 戚好文, 金发光, 等. 双氢青蒿素诱导肺癌 SPC-A-1 细胞周期阻滞的研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(3): 372-374.
- [12] Anfoso L, Efferth T, Albin A, et al. Microarray expression profiles of angiogenesis-related genes predict tumor cell response to artemisinins[J]. Pharmacogenomics J, 2006, 6(4): 269-278.
- [13] Ba Qian, Zhou Naiyuan, Duan Juan, et al. Dihydroartemisinin exerts its anticancer activity through depleting cellular iron via transferrin receptor-1[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42703.
- [14] Mao Haiting, Gu Hongtao, Qu Xun, et al. Involvement of the mitochondrial pathway and Bim/Bcl-2 balance in dihydroartemisinin-induced apoptosis in human breast cancer in vitro[J]. Int J Mol Med, 2013, 31(1): 213-218.
- [15] Shen Junhao, Zheng Haina, Zhi Xiaohui, et al. Improvement of amorpho-4,11-diene production by a yeast-conform variant of Vitreoscilla hemoglobin[J]. Z Naturforsch C, 2012, 67(3/4): 195-207.
- [16] 汤自豪, 周小鸥, 高兴政. 双氢青蒿素对体外培养阴道毛滴虫作用的电镜观察[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2007, 25(1): 41-44.
- [17] Liu Wanhong, Chen Rong, Chen Min, et al. Tryptophan decarboxylase plays an important role in ajmalicine biosynthesis in Rauvolfia verticillata[J]. Planta, 2012, 236(1): 239-250.
- [18] 李宝馨, 杨宝峰, 李玉荣, 等. 青蒿素抗心律失常作用及机制[J]. 中国药理学通报, 1999, 15(5): 449-452.
- [19] 吴喜利, 孙万森, 石兴民, 等. 青蒿素对狼疮性肾炎小鼠外周血单个核细胞 GRα mRNA、GRβ mRNA 及肾组织 P300/CBP 蛋白表达的影响[J]. 中药材, 2012, 35(4): 608-612.
- [20] 陈津岩, 刘金元, 杨冬娣, 等. 青蒿琥酯对肝纤维化小鼠肝组织中 MMP-1 及 TIMP-1 的影响[J]. 中医药信息, 2009, 26(5): 129-131.

(收稿日期: 2013-12-03)