

青蒿素及其衍生物的药理作用

贺小青¹, 方鹏飞²

(1. 浙江省台州市中医院药剂科, 318000 2 武警浙江省总队医院药剂科, 嘉兴 314000)

[摘要] 青蒿素及其衍生物是我国科学工作者研究开发的一类抗疟疾新药, 具有自主知识产权。由于青蒿素类药物具有抗疟疾、抗孕、抗纤维化、抗血吸虫、抗弓形虫、抗心律失常和肿瘤细胞毒性等作用, 并且有安全、高效、无耐药性等优点, 备受国内外学者关注。但其作用机制、毒副作用和应用等方面有待更深入的研究。

[关键词] 青蒿素; 青蒿素衍生物; 药理作用

[中图分类号] R282.74 R285

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2006)06-0528-03

青蒿素 (artemisinin) 是从菊科植物黄花蒿 (*Artemisia annua* L.) 叶中提取分离到的一种具有过氧桥的倍半萜内酯类化合物, 在此基础上又开发出了多种衍生物双氢青蒿素 (dihydroartemisinin)、青蒿琥酯 (artesunate)、蒿甲醚 (anemether)、蒿乙醚 (arctether), 均有抗疟疾、抗孕、抗纤维化、抗血吸虫、抗弓形虫、抗心律失常和肿瘤细胞毒性等作用。青蒿素类药物作用广泛, 其作用机制、特点、临床应用研究仍处于初级阶段, 有待进一步开发。现就青蒿素类药物近年在上述各方面的研究进展作一综述。

1 抗疟疾作用

青蒿素类药物均有抗疟疾活性, 对各种疟疾有效。青蒿素及其衍生物是含过氧桥的倍半萜内酯类新型抗疟药, 具有高效、快速、低毒、安全等特点。研究表明, 青蒿素对疟原虫配子体有杀灭作用, 其强度和剂量与配子体成熟度相关。近年来, 先后采用间接和直接的实验方法逐步证明, 青蒿素类药物的抗疟作用与铁介导的药物分子内过氧桥裂解产生的自由基有关。机体内铁 (包括游离铁和血红蛋白结合铁) 能催化青蒿素类药物过氧桥结构的分解, 产生自由基活性代谢物, 损伤虫体细胞膜结构达到抗疟目的。另外, 青蒿素类药物还通过影响营养物质转运、抑制血红蛋白酶、破坏血红素解毒机制、烷化 DNA 等多个环节发挥杀虫效力^[1]。青蒿素类药物应用 10 多年来笔者尚未见有关耐药性的报道。在对多重耐药性恶性疟疾的治疗上青蒿琥酯和蒿甲醚也有良好的疗效^[2,3]。

2 对卡氏肺孢子虫肺炎的治疗作用

动物实验证实, 青蒿素对大鼠卡氏肺孢子虫肺炎有效, 用双氢青蒿素 60 mg/kg 治疗大鼠卡氏肺孢子虫肺炎, 发现大鼠生存数、生存率均高于感染组; 治疗后大鼠平均肺重、平均肺重/体重和包囊数均低于感染组, 肺组织炎症反应明显减轻^[4]。进一步的研究表明, 青蒿素主要破坏卡氏肺孢子虫膜系结构, 引起孢子虫滋养体胞质及包囊内出现空泡, 线粒体肿胀, 核膜破裂, 内质网肿胀, 囊内小体溶解破坏等超微结构的改变^[5]。

3 抗孕作用

青蒿琥酯和双氢青蒿素对小鼠、金黄地鼠、大鼠及兔均有

抗孕作用, 金黄地鼠和豚鼠表现为流产, 小鼠、大鼠和兔表现为胚胎吸收。青蒿琥酯 (40 mg/kg) 连用 5 d 可使妊娠大鼠血清孕酮含量下降并损伤蜕膜和胎盘使胚胎坏死而终止妊娠; 青蒿素对外培养的人蜕膜细胞亦有直接杀伤作用。青蒿素类药物对胚胎有较高的选择性毒性, 较低剂量即可使胚胎死亡而导致流产, 但对母体子宫、卵巢和一般健康状况无明显影响。此类药有可能被开发为人工流产药物^[6,7]。

4 抗肿瘤作用

青蒿素及其衍生物对鼠艾氏腹腔积液瘤细胞和人 HeLa 细胞有细胞毒活性。用青蒿琥酯处理的 HepG2 细胞可见梯状 DNA 和凋亡小体^[8]。Beekman 等^[9]对从 9 种不同组织中培养的 60 株肿瘤细胞进行检测发现, 双氢青蒿素对白血病、黑色素瘤、结肠癌、前列腺癌和乳腺癌细胞株高度敏感, 而非小细胞肺癌、中枢神经系统肿瘤、卵巢癌和肾癌细胞株的活性较低。其抗肿瘤作用可能同青蒿素与 Fe^{2+} 反应产生大量自由基以及烷基化作用有关。华盛顿大学生物工程系教授赖亨利在体外试验中证实青蒿素对乳腺癌细胞和白血病细胞都有良好的杀伤作用。对患有骨癌无法行走的狗用青蒿素治疗, 5 d 后可使其完全恢复。董海鹰等^[10]研究青蒿素对外培养的 K562 细胞的凋亡诱导作用及机制, 结果发现青蒿素可抑制 K562 细胞的生长, 诱导 K562 细胞跨膜电位下降而导致细胞凋亡。周晋等^[11]发现青蒿素可攻击白血病细胞细胞膜, 引起胞体膨胀和钙内流, 最终导致细胞凋亡。

5 抗血吸虫作用

20 世纪 80 年代初, 人们研究发现, 青蒿素有抗血吸虫作用, 其后进一步研究证实, 青蒿素及其多种衍生物均有抗血吸虫作用, 在整个服药阶段对幼虫期的血吸虫都有杀灭作用, 因此具有良好的预防效果。青蒿素还能杀灭进入宿主体内的幼虫, 对疫水接触者具有保护作用, 用于感染日本血吸虫尾蚴后的早期治疗, 可降低血吸虫感染率和感染程度, 并可预防血吸虫病发生。其抗血吸虫活性基团是过氧桥, 作用机制是影响虫体的糖代谢。在大规模应用青蒿琥酯预防性治疗接触疫水的人群时发现, 17 031 例在服药后无急性血吸虫病发生, 因此认为青蒿素预防血吸虫病具有高效、安全、方便等特点, 是目前比较理想的预防药^[12]。

6 治疗弓形虫感染作用

体外实验证实, 青蒿素 (蒿甲醚) 能抑制弓形虫侵入细胞。

[收稿日期] 2005-06-13 **[修回日期]** 2005-07-11

[作者简介] 贺小青 (1958-), 女, 浙江台州人, 主管药师, 学士,

主要从事医院药学工作。电话: 0576-8391637 E-mail: 13305762270@zj165.com

青蒿素主要作用于虫体细胞膜、线粒体及细胞核,继而广泛损伤其膜系结构,造成核膜断裂、线粒体肿胀、空泡样变性、内质网扩张甚至出现核碎裂、核溶解现象。王崇功等^[13]用双氢青蒿素片(科泰新)40 mg bid连服6 d为1个疗程,间隔5~7 d再重复1个疗程,治疗18例近期活动性感染者和7例弓形虫患者。结果,7例弓形虫患者治疗后临床症状明显改善,血清学指标逐步转阴;18例近期活动性感染者中16例血清学指标全部转阴,未再检测出弓形虫抗体的达88%。但严笠等^[14]在研究中发现,单独应用双氢青蒿素(75 mg·kg⁻¹·d⁻¹)只能延长弓形虫感染小鼠的生存时间,若联合应用磺胺嘧啶钠则能产生协同作用,快速清除虫体,有效防止停药后复发。

7 对心血管的作用

青蒿素有减慢心率、抗心律失常、抑制心肌收缩等作用。李宝馨等^[15]发现,青蒿素能明显对抗结扎冠状动脉引起的心律失常,可使氯化钙、氯仿引起的心律失常发作时间明显推迟,室颤明显减少,其作用与其抑制内向整流钾电流(I_{Kr})和浦肯野纤维瞬间外向钾电流(I_o)有关。杨宝峰等^[16]发现,青蒿素能使豚鼠心室肌细胞 I_{Kr} 显著降低,这种抑制呈浓度依赖性并可逆,且不呈现频率依赖性。青蒿素能降低整流钾电流(I_K), I_K 的快组分(I_{Kf})和慢组分(I_{Ks})均能被抑制。

青蒿素对乌头碱和哇巴因诱发大鼠、豚鼠心律失常模型有明显拮抗作用,其作用机制可能与其影响 I_{Na} 、 I_C 和使心律失常发生时动作电位时程改变恢复正常有关。

8 抗纤维化作用

青蒿素(蒿甲醚)对预防性治疗和已患矽肺的治疗均有效,能显著降低肺重、肺胶原和肺组织矽^[17]。贺光照等^[18]用青蒿素乳膏局部治疗50例增生性瘢痕,治疗后瘢痕厚度、硬度明显降低,皮肤色泽好转,总有效率达88%。青蒿素抗纤维化作用与其抑制成纤维细胞增殖,降低胶原合成,抗组胺促胶原分解有关。曹治东等^[19]将不同浓度的青蒿素作用于体外培养的瘢痕成纤维细胞,在不同时相点观察青蒿素对瘢痕成纤维细胞生物学特性的影响。发现青蒿素在30~120 mg·L⁻¹浓度范围内,可剂量及时间依赖性地抑制瘢痕成纤维细胞的增殖活性及胶原合成量;光镜下见用药物组细胞呈椭圆形,胞质颗粒增多,甚至核浓缩、核碎裂。说明青蒿素对瘢痕的预防和治疗有实用前景。

9 对免疫系统的作用

青蒿素、青蒿琥酯均能对超适剂量免疫法诱导供体鼠T细胞的产生有显著抑制作用,但两者却都能增强受体鼠反应阶段细胞的活性。青蒿素能提高淋巴细胞转化率,促进机体细胞免疫,促进红细胞、白细胞、血红蛋白增加。青蒿素能促进脾T细胞增殖,从而抑制 IG^{20} 。

10 抗病毒作用

青蒿素对流感病毒A3型京科79-2株有抗病毒作用。柯萨奇病毒B组3型(CVB3)可以引起人类病毒性心肌等多种疾病,严重危害人类健康,但目前尚无有效的抗病毒药物和治疗手段。马培林等^[21]CVB3感染HeLa细胞为实验模型,采用微量细胞病变抑制法,观察与分析青蒿素、蒿甲醚等药物对CVB3

的直接灭活、阻断吸附和抑制复制的作用。

11 抗真菌作用

郑红艳^[22]对青蒿素母液体外抗真菌效能进行了考察。发现青蒿素渣粉剂和煎剂对部分真菌有不同程度的抑制作用,5%母液对所试真菌抑制作用均很强,与5%苯甲酸和水杨酸相当。青蒿母液在浓度>20%时对所试真菌有较强抗菌作用,其作用与苯甲酸相当($P>0.05$),而浓度<20%时抑菌效果不明显。

12 其他作用

双氢青蒿素对杜氏利什曼原虫有显著抑制作用并呈剂量相关性。其机制系影响杜氏利什曼原虫前鞭毛体DNA合成,使虫体变形,核基体不完整,胞质内出现多个空泡,鞭毛脱落^[23]。青蒿提取物还可杀灭阴道毛滴虫和溶组织阿米巴滋养体。青蒿素5种衍生物均部分可逆且呈剂量依赖性地抑制 I_{K1} 和 I_K 从而产生局部麻醉作用,其中含芳香环的SM541作用最强,效应与普鲁卡因相近^[24]。青蒿琥酯能松弛豚鼠气管平滑肌并能非竞争性拮抗乙酰胆碱、组胺的缩气管作用,机制与激活腺苷酸环化酶有关,不被 β 肾上腺素受体噻吗洛尔所阻断。卢岚^[25]经临床研究证明将青蒿素同冬虫夏草合用可以抑制狼疮肾炎的复发,保护肾功能。刘云海等^[26]证实青蒿素可明显提高内毒素性小鼠的生存率,延长平均生存时间。而青蒿琥酯也对内毒素小鼠有一定保护作用。

青蒿素及其衍生物是我国科学工作者发掘祖国医药宝库研究开发的一类抗疟疾新药,具有自主知识产权,目前广泛应用于疟疾的治疗。青蒿素类药的7 d疗程给药方案被WHO采纳为治疗恶性疟疾和体内敏感测定的标准方案。青蒿素类药物以快速、安全、高效、无耐药性等优点,备受国内外学者关注,但其作用机制、毒副作用和临床应用等方面还有待更深入的研究。

青蒿素及其衍生物是我国科学工作者发掘祖国医药宝库研究开发的一类抗疟疾新药,具有自主知识产权,目前广泛应用于疟疾的治疗。青蒿素类药的7 d疗程给药方案被WHO采纳为治疗恶性疟疾和体内敏感测定的标准方案。青蒿素类药物以快速、安全、高效、无耐药性等优点,备受国内外学者关注,但其作用机制、毒副作用和临床应用等方面还有待更深入的研究。

[参考文献]

- [1] 翟自立,肖树华.青蒿素类抗疟药的作用机制[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2001,19(3):182-185.
- [2] 陈沛泉,简华香,符林春,等.双氢青蒿素和奎宁对恶性疟原虫早期配子体作用的随机比较[J].广州中医药大学学报,2001,26(1):22.
- [3] Chen P Q, Yuan J, Du Q Y, et al. Effects of dihydroartemisinin on fine structure of erythrocytic stages of Plasmodium berghei ANKA strain[J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(3): 234.
- [4] 刘成伟,陈雅棠,李文桂,等.双氢青蒿素治疗实验大鼠卡氏肺孢子虫肺炎的疗效观察[J].重庆医科大学学报,2001,26(3):261.
- [5] 叶彬,陈雅棠,刘成伟.双氢青蒿素对卡氏肺孢子虫超微结构的影响[J].中国人兽共患病杂志,2001,17(4):21.
- [6] 徐继红,章元沛.双氢青蒿素与青蒿琥酯的抗孕作用[J].药理学报,1996,31(9):657.
- [7] 娄小娥,周慧君.青蒿琥酯对大鼠孕酮、雌二醇和蜕膜组织的影响[J].药理学报,2001,36(4):254.
- [8] 陈征途,黄真炎,吴玲霞,等.青蒿素介导肝癌细胞凋亡的实验研究[J].中西医结合肝病杂志,2001,10(5):23.
- [9] Beckman A C, Wierenga P K, Woerdenbag H J, et al. Artemisinin derived sesquiterpene lactones as potential antitumour compounds

cytotoxic action against bone marrow and tumour cell [J]. *Planta Medica* 1998 64 (7): 615.

[10] 董海鹰, 王知非, 宋维华, 等. 青蒿素诱导 K562 细胞凋亡研究 [J]. *中国肿瘤*, 2003 12(8): 473-475.

[11] 周晋, 孟然, 李丽敏, 等. 青蒿素对人白血病细胞株和原代细胞的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2003 42(10): 165-168.

[12] 胡水银, 刘骏, 汪斌, 等. 青蒿琥酯预防日本血吸虫感染的效果 [J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2000 18(12): 113.

[13] 王崇功, 吴菁, 周永华, 等. 青蒿素治疗弓形虫病的研究和临床治疗效果的初步观察 [J]. *中国人兽共患病杂志*, 1997 13(1): 79.

[14] 严笠, 甘绍伯, 齐志群, 等. 双氢青蒿素治疗急性弓形虫感染小鼠疗效的进一步观察 [J]. *寄生虫与医学昆虫学报*, 2000 7(2): 70.

[15] 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.

[16] Yang B F, Li Y R, Xu C Q, et al. Mechanisms of artemisinin antiparasitic action [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1998 13(3): 167.

[17] 徐德忻, 张维德, 代长生, 等. 青蒿素对实验性矽肺预防、病后治疗观察 [J]. *医学研究通讯*, 1998 27(2): 43.

[18] 贺光照, 黄崇本, 张代录, 等. 青蒿素局部治疗增殖性瘢痕临床观测 [J]. *重庆医科大学学报*, 1998 23(3): 260.

[19] 曹治东, 石崇荣, 黄崇本. 青蒿素对体外瘢痕成纤维细胞的生物学影响 [J]. *重庆医学*, 2003 32(5): 521-523.

[20] 林培英, 张丹, 肖柳英, 等. 青蒿素、青蒿琥酯和蒿甲醚对抑制 T 细胞的作用 [J]. *广州医药*, 1998 29(1): 37.

[21] 马培林, 李惠, 董欣, 等. 青蒿素类药物抗柯萨奇 B 组病毒的体外实验研究 [J]. *微生物学杂志*, 2003 23(2): 40.

[22] 郑红艳. 青蒿素母液体外抗真菌实验 [J]. *四川畜牧兽医*, 2003 28(1): 33-34.

[23] 严殿梅, 胡孝素, 马莹, 等. 双氢青蒿素对杜氏利什曼原虫前鞭毛体作用体外实验研究 [J]. *中国寄生虫病防治志*, 1999 12(1): 23.

[24] 黄汾生, 胡谦, 施玉梁. 青蒿素衍生物对 Na⁺和 K⁺通道的抑制及其与普鲁卡因作用的比较 [J]. *生理学报*, 1998 50(2): 145.

[25] 卢岚. 冬虫夏草和青蒿素抑制狼疮性肾炎复发的研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2002 22(3): 169-171.

[26] 刘云海, 杜光. 青蒿素等中药化学成分抗内毒素研究现状 [J]. *医药导报*, 2001 20(8): 525-526.

环烯醚萜类化合物的研究进展

万进, 方建国

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030)

[摘要] 以近 5 年来国内外发表的文献为依据, 从结构分类和生物活性两方面综述环烯醚萜类化合物的研究进展。环烯醚萜类化合物结构繁多, 具有多种生物活性。环烯醚萜化合物具有很高的研究价值。

[关键词] 环烯醚萜; 结构; 生物活性

[中图分类号] R282.74; R285 [文献标识码] A [文章编号] 1004-0781(2006)06-0530-04

环烯醚萜 (iridoids)为臭蚁二醛 (iridodial)的缩醛衍生物。臭蚁二醛是由伊蚊 *Iridomyia detecta* 的防卫性分泌物中分得的物质^[1]。自 1958 年 Halpern 和 Schmid 确定了环烯醚萜的基本骨架以来, 各国学者对该类化合物作了大量深入的研究。环烯醚萜类化合物具有多种生物活性, 近来受到极大关注, 发展也很迅速。据报道, 1969 年仅发现 42 种, 1971 年增至 80 余种, 到 1980 年底已发现 258 种, 至 1988 年分离出的环烯醚萜类化合物已超过 1 000 种^[1]。笔者就 5 年来环烯醚萜类成分结构及生物活性的研究进展, 综述如下。

1 结构分类及新类型化合物

根据环烯醚萜类化合物各类型之间的转换关系, 结合相关

[收稿日期] 2005-07-04 [修回日期] 2005-09-09

[作者简介] 万进 (1982-) 女, 湖北武汉人, 在读硕士, 从事天然药物活性研究。电话: 027-83624090 E-mail: wanjane_12@hotmail.com

[通讯作者] 方建国, 男, 副教授, 电话: 027-83649095 E-mail: fjs560@sina.com

报道^[1,2], 笔者将此类化合物分成以下几类。

1.1 环烯醚萜类 近年来, 发现了一些比较特殊的结构如 Yin 等^[3]在肉苁蓉属 *Boschniakia rossica* 中分离得到一种新的环烯醚萜类化合物 (4R)-4-羟甲基肉苁蓉苷。Fukuyama 等^[4]从 *Viburnum luzonium* 中发现了 7 个 β -香豆素环烯醚萜, 并命名为 luzonoid A~G。此类环烯醚萜由于 1 位的羟基脂肪酸成酯, 故能以苷元的形式存在。

1.2 环烯醚萜苷类

1.2.1 普通环烯醚萜苷类 Wang 等^[5]在藏药 *Swertia franchetiana* 中分得两个新的环烯醚萜苷 senburiside III 和 senburiside IV, senburiside IV 在 7 位碳原子所连苯甲酰基的间位羟基上又连有一 m -羟基苯甲酰基, 其此羟基与一分子葡糖成苷。最近, 从鸡屎藤 (*Paederia scandens*) 的地上部分分离得到两个新的酰化环烯醚萜苷: 6'-O-E 阿魏酰水晶兰苷和 10-O-E 阿魏酰水晶兰苷^[6]。Machida 等^[7]从椴子 (*Gardenia jasminoides*) 叶中得到了两个新的环烯醚萜苷化合物, 7 β , 8 β -环氧-8 α -二氢京尼平苷和 8-epi apodanthoside, 前者 7, 8 位形成了氧环。Delazar 等^[8]