

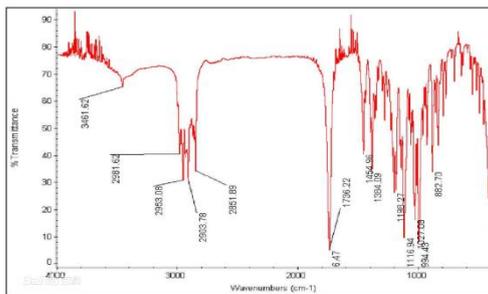
青蒿素

黄河 16307100065

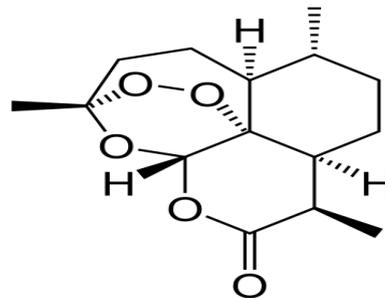
一. 青蒿素的理化性质

青蒿素 (Artemisinin) 是从复合花序植物黄花蒿 (*Artemisia annua* L., 即中药青蒿) 中提取得到的一种无色针状晶体, 化学名称为 (3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-八氢-3,6,9-三甲基-3,12-桥氧-12H-吡喃〔4,3-j〕-1,2-苯并二塞平-10(3H)-酮。分子式为 $C_{15}H_{22}O_5$, 属倍半萜内酯, 具有过氧键和 6-内酯环, 有一个包括过氧化物在内的 1, 2, 4-三噁结构单元, 这在自然界中十分罕见, 分子中包括有 7 个手性中心, 它的生源关系属于 amorphane 类型, 其特征是 A, B 环顺联, 异丙基与桥头氢呈反式关系。

制备熔点为 $156-157^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +66.3^{\circ}$ (C=1.64 氯仿)。易溶于氯仿、丙酮、乙酸乙酯和苯, 可溶于乙醇、乙醚, 微溶于冷石油醚, 几乎不溶于水。因其具有特殊的过氧基团, 它对热不稳定, 易受湿、热和还原性物质的影响而分解。



昆明地区青蒿素标准品红外光谱图



青蒿素的化学结构

二. 青蒿素的主要用途

抗疟疾

青蒿素是继乙氨嘧啶、氯喹、伯喹之后最热门的抗疟特效药, 尤其是对于脑型疟疾和抗氯喹疟疾, 青蒿素具有速效和低毒的特点, 曾被世界卫生组织称做是“世界上唯一有效的疟疾治疗药物”。其抗疟疾作用机理主要在于在治疗疟疾的过程通过青蒿素活化产生自由基, 自由基与疟原蛋白结合, 作用于疟原虫的膜系结构, 使其泡膜、核膜以及质膜均遭到破坏, 线粒体肿胀, 内外膜脱落, 从而对疟原虫的细胞结构及其功能造成破坏, 且细胞核内的染色质也受到一定的影响。青蒿素还能使疟原虫对异亮氨酸的摄入量明显减少, 从而抑制虫体蛋白质的合成。[31]

青蒿素的抗疟疾作用与不同的氧气压力有关，氧气压力越高，青蒿素对于体外培养的恶性疟原虫的半数有效浓度会降低。活性氧不仅可以直接对疟原虫起到破坏的作用，而且会损坏红细胞，从而导致疟原虫死亡。黄花蒿除了对疟原虫有很好的杀灭作用外，对其他寄生虫也有一定的抑制作用。20世纪80年代初，经科研人员初步研究发现，青蒿素具有抗血吸虫的作用，研究证实，在整个服用青蒿素药物阶段对幼虫期的血吸虫都能产生杀灭作用。临床证实，青蒿素及其衍生物在治疗疟疾的过程中，并没有发现特别明显的不良反应。

青蒿素抗肿瘤

青蒿素的抗肿瘤作用逐渐被人们发现。青蒿素能够致使乳腺癌细胞、肝癌细胞、宫颈癌细胞等多种癌细胞的凋亡，对癌细胞的生长具有显著的抑制作用。青蒿素及其衍生物的抗肿瘤作用主要是依靠诱导细胞的凋亡而实现的。研究发现，青蒿素是通过诱导细胞的凋亡而杀灭肿瘤细胞的。双氢青蒿素可以通过增加活性氧，从而抑制激活缺氧诱导的相关因子，发挥出选择性细胞毒作用。青蒿琥酯对人的大肠癌细胞也有一定的抑制作用，研究发现，青蒿琥酯对人的大肠癌细胞的增值抑制作用和凋亡促进作用存在剂量依赖性。线粒体是细胞凋亡的放大器和感受器，调节控制着细胞的代谢活动，线粒体的膜电位诱导细胞的凋亡。青蒿素作用于白血病细胞的细胞膜，改变细胞膜的通透性，使得细胞内的钙离子浓度升高，这样不仅使得钙蛋白酶得以激活，使其膨胀死亡，而且促进了凋亡物质的释放，细胞凋亡加快。

青蒿素免疫调节

研究发现，青蒿素及其衍生物的使用剂量在不会引起细胞毒性的情况下，能够较好的抑制T淋巴细胞丝裂原，从而诱导小鼠脾脏淋巴细胞的增殖。这一发现对于治疗T淋巴细胞所介导的自身免疫性疾病，有很好的参考价值。青蒿琥酯具有增强非特异性免疫的作用，能够使小鼠血清的总补体活性提高。双氢青蒿素对于B淋巴细胞的增殖，能起到直接的抑制作用，从而减少B淋巴细胞对自身抗体的分泌，减轻体液免疫反应，对体液免疫有一定的抑制作用，减少了免疫复合物的形成。

青蒿素抗真菌

青蒿素的抗真菌作用也使得青蒿素表现出了一定的抗菌活性。研究证实青蒿素的渣粉剂和水煎剂对炭疽杆菌、表皮葡萄球菌、卡他球菌、白喉杆菌均有较强的抑菌作用，对结核杆菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、痢疾杆菌等也具有一定的抑菌作用。[\[38-39\]](#)

青蒿素其他

青蒿素在临床上还具有与冬虫夏草合用，可以抑制狼疮肾炎的复发，以达到保护肾脏的功效。其抗纤维化作用，能够显著降低肺组织的纤维化程度，对于瘢痕的预防和治疗有较好的实用前景。

另外，青蒿素还可以破坏卡氏肺孢子虫膜系结构，引起孢子虫滋养体胞浆及包囊内出现空泡，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，从而抗卡氏肺孢子虫肺炎。青蒿素类药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，有可能被开发为人工流产药物。[

三.青蒿素的价值

以青蒿素类药物为主的联合疗法已经成为世界卫生组织推荐的抗疟疾标准疗法。世卫组织认为，青蒿素联合疗法是当下治疗疟疾最有效的手段，也是抵抗疟疾耐药性效果最好的药物，而中国作为抗疟药物青蒿素的发现方及最大生产方，在全球抗击疟疾进程中发挥了重要作用。尤其在疟疾重灾区非洲，青蒿素已经拯救了上百万生命。根据世卫组织的统计数据，自 2000 年起，撒哈拉以南非洲地区约 2.4 亿人口受益于青蒿素联合疗法，约 150 万人因该疗法避免了疟疾导致的死亡。在西非的贝宁，当地民众都把中国医疗队给他们使用的这种疗效明显、价格便宜的中国药称为“来自遥远东方的神药”。

此外青蒿素在其他疾病的治疗中也显示出诱人的前景。如抗血吸虫、调节或抑制体液的免疫功能、提高淋巴细胞的转化率，利胆，祛痰，镇咳，平喘等。已研制出了第二代换代产品和用青蒿素治疗肿瘤、黑热病、红斑狼疮等疾病的衍生新药，同时开始探索青蒿素治疗艾滋病、恶性肿瘤、利氏曼、血吸虫、绦虫、弓形虫等疾病以及戒毒的新用途。

四. 青蒿素与同类药物（喹啉，麦帕科林）相比的优缺点

奎宁历史悠久，曾经通吃所有的疟疾，救人无数。40 年代中期奎宁的化学全合成的成功，是药物化学史上的大事。但是从植物提取比合成的成本为低，至今奎宁仍是天然产品。正是因为奎宁长期在世界上各个角落被普遍使用，人人可得，所以有些原虫对它产生了耐药性，但至今仍然有其用途。要是诺贝尔早几十年来到这个世界，发现奎宁的法国人佩尔蒂埃和卡旺图必定是第一批获奖者。

氯喹是根据奎宁的化学结构加以改良合成的化合物，控制疟疾发作疗效好，见效快，久经考验。自 40 年代以来，它一直是抗疟药的主角。由于临床应用广泛，导致恶性疟耐药株的出现，效果下降。可是，氯喹仍然是应用最广的抗疟药，它不仅是间日疟的首选药物，而且也是非耐药的恶性疟疫区病人的首选，甚至是撒哈拉沙漠以南非洲大多数国家治疗疟疾的第一线药物，或与其他抗疟药联用。因为氯喹是抗疟药中最为价廉、有效而且安全的。

比氯喹早些年问世的还有一个麦帕克林（阿的平）。二战期间，它对在远东战场上美军的健康发挥了巨大作用。在氯喹进入中国以前，也曾广泛用它来治疗疟疾，年长的老医生都可能还记得这种称为阿的平的黄色药片。它控制疟疾发作效果很好，缺点是不仅尿呈桔黄色，而且皮肤黄染，像是黄疸。后来被淘汰了，但它还有别的治疗用途。

青蒿素是我国药学家屠呦呦发现的新抗疟药，因此分享了 2015 年生理学医学奖。青蒿素作用于红细胞内的疟原虫，对间日疟和恶性疟的临床治疗具有效果好，见效快的特点，更为重要的是对氯喹耐药性的恶性疟原虫，除东南亚大湄公河流域地区以外，现在仍有良效。

但是，青蒿素也有不少缺点，如生物利用度低，半衰期短（必须每日多次用药才能维持），作用不持久以致原虫血症复发率很高，也不能用于预防，而且恶性疟原虫对它的耐药性早已显现。为了保住对恶性疟原虫耐药株有效的杀手锏，临床上不准单用青蒿素及其衍生物，必须联用。世卫组织迫使生产厂家不生产单独的青蒿素或其衍生物的制剂，而是生产复方片剂，在世界范围内推行以青蒿素为主的联合疗法（ACT），包括：复方甲萘酯甲氟喹片（Artequin 或 ASMQ）、复方蒿甲醚苯茆醇片（Coartem Riamet）、复方青蒿酯阿莫地喹片（Coarsucam 或 ASAQ）、复方青蒿酯磺胺多辛/乙胺嘧啶片（Ariplus 或 Amalar plus）、复方二氢青蒿素哌喹（Duo-Cotecxin 或 Artekin） 复方青蒿素哌喹/伯氨喹片（FEMSE）、复方咯萘啶青蒿酯片（Pyramax）。罗列这些与我们关系不大的药片名称，目的是说明世卫组织为了保住不让疟原虫产生耐药性的良苦用心，指导药厂生产这些复方抗疟药片，同时要求不准用于不能遵守医嘱和不按照要求用药的病人。

美国研究发现的抗疟药甲氟喹及其系列产品苯茆醇，对间日疟和恶性疟以及耐氯喹的恶性疟原虫也都有效，而且半衰期长，杀虫力强、作用持久，优于青蒿素，但缺点是作用较慢，不能及时控制临床发作，这一点不及青蒿素。因此，这两种药与青蒿素结合的复方（Artequin / Coartem Riamet）可以取长补短，更为有效。开始由青蒿素将大部分的疟原虫杀灭，接着让缓慢作用的甲氟喹清除全部残余。由于两药对疟原虫的药理作用不同，二者联合尚可延缓耐性的产生。但是，青蒿素和甲氟喹的共同弱项是价格昂贵，每片大约 3 英镑，约合人民币 30 多元。这对于需要这种药物的热带地区的国家和病人都是难以负担的。