

# 青蒿素研究进展

祝叶华

《科技导报》编辑部, 北京 100081

**摘要** 1972年, 中国科研人员从黄花蒿中成功提取了抗疟疾有效成分青蒿素, 使青蒿素及其衍生物成为治疗疟疾的特效药。本文从青蒿素的提取方法、药理学特性、药代动力学3方面综述青蒿素的研究进展。

**关键词** 青蒿素; 植物提取; 化学合成; 生物合成; 药理学; 药代动力学

黄花蒿(*Artemisia annua* L.)是传统中药, 属1年生菊科植物。在中医治疗中, 黄花蒿常被用于退热、治感冒、消暑等, 其在治疗脑型疟疾方面有高效、低毒等优点。黄花蒿的药用价值历史悠久, 早在公元340年, 东晋医学家葛洪的著作《肘后备急方》中就提到过, 利用黄花蒿的提取物来治疗疟疾。1972年, 中国科研人员首次从黄花蒿中分离提取得到了一种治疗疟疾的有效成分, 并将其命名为“青蒿素”。青蒿素具有抗疟疾、免疫调节、抗肿瘤和抗真菌等多种药理作用。尤其是在抗疟疾方面, 青蒿素具有速效、高效和低毒的优点。鉴于青蒿素良好的抗疟疾效果, 世界卫生组织将其推荐为抗疟疾药物。

## 1 青蒿素简介

青蒿素(Artemisinin)是一种无色的针状结晶, 其分子式为 $C_{15}H_{22}O_5$ , 分子量为282.34。易溶于醋酸乙酯、氯仿、丙酮、

苯及冰醋酸, 在乙醚及石油醚、乙醇和甲醇中可溶解, 但几乎不溶于水, 熔点 $156\sim 157^{\circ}\text{C}$ 。图1为黄花蒿植物, 图2为青蒿素分子结构图。

青蒿素的分子结构是1976年通过化学反应、X射线单晶衍射方法和光谱数据确定的。经检测, 证明其为一种含有过氧基的新型倍半萜内酯。在青蒿素的分子结构中, 包含一个1,2,4-三噁结构单元。在自然界中, 青蒿素的这种特殊构造非常罕见, 与此同时, 其分子结构中还包含了7个手性中心<sup>[1]</sup>。刘静明等<sup>[2]</sup>通过旋光色散和氧原子的反常散射测定确定了青蒿素分子结构的绝对构型。

近年来, 多种青蒿素衍生物已经应用于疟疾的临床治疗中, 其中包括双氢青蒿素(DHA)、蒿乙醚(ARE)、蒿甲醚(ARM)和青蒿琥酯(ART)。它们都属于新型倍半萜内酯化合物, 结构中均含有过氧桥结构, 其分子结构如图3<sup>[3]</sup>所示。



图1 黄花蒿植物

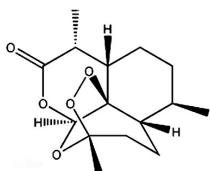


图2 青蒿素分子结构

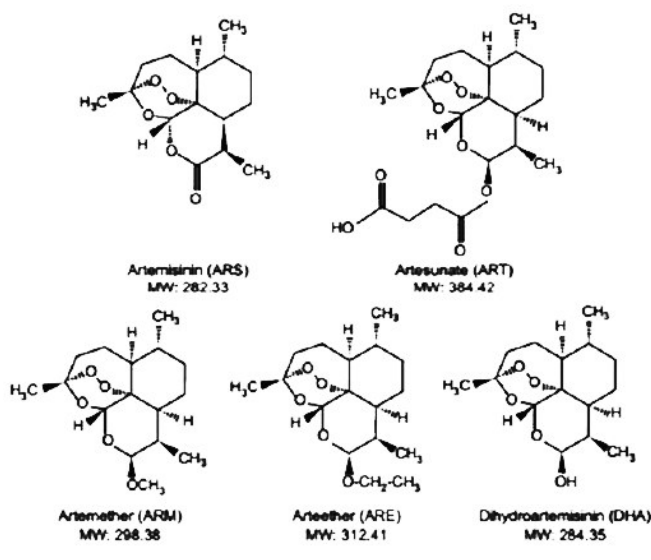


图3 青蒿素衍生物分子结构



## 2 青蒿素药理学研究

青蒿素作为继乙胺嘧啶、伯喹、氯喹之后特效的抗疟疾药,尤其对氯喹疟疾和脑型疟疾有特殊的疗效。经研究证实,青蒿素的药理作用主要包括:抗疟疾、抗肿瘤、抗真菌和免疫调节等。

### 2.1 抗疟疾作用

人类的抗疟疾斗争已有相当长的历史,疟疾发病快、死亡率高、流行性广,是目前除了艾滋病、肺结核以外的最严重的传染性疾病。全球化进程的推进和日益频繁的国际交往,使得疟疾逐渐成为肆虐全球的公共卫生问题,尤其是在非洲区域的国家。多年来,中国的抗疟疾防治工作从整体上看貌似得到了有效的控制,但随着经济的快速发展,不断增加的流动人口使中国抗疟疾工作面临着十分严峻的挑战。疟疾一方面威胁着人类的健康,另一方面,对于发展中国家而言,疟疾对于经济发展仍存在巨大的制约作用<sup>[4,5]</sup>。

疟疾是疟原虫通过蚊虫叮咬传播后,寄生在人体内引发的传染性疾病。疟疾的发病症状主要表现为:发热、肝脾肿大、出汗、贫血等,除此之外,还会引起脑、肺、肠胃型疟疾,病情严重者还会危及性命。由于疟疾的发病快、流行广和高死亡率特性,使其与艾滋病、肺结核一起被列为国际上3大灾难性疾病。

青蒿素具有特殊的药理学性质,对疟疾有非常好的治疗效果。在青蒿素的抗疟疾作用过程中,青蒿素通过干扰疟原虫体内的表膜-线粒体功能,导致虫体结构的全部瓦解。这个过程主要分析为:青蒿素分子结构中的过氧基通过氧化产生自由基,自由基与疟原蛋白结合,进而作用于疟原虫的膜系结构,破坏其泡膜、核膜以及质膜,使其线粒体肿胀且内外膜脱落,最终破坏疟原虫的细胞结构和功能,在这个过程中,疟原虫细胞核内的染色体也会受到影响。光学和电子显微镜观测结果显示,青蒿素可以直接进入疟原虫的膜系结构,可以有效地阻断疟原虫依赖的宿主红细胞浆的营养供给,而对疟原虫的表膜-线粒体功能造成干扰(而非干扰其叶酸代谢),最终导致疟原虫虫体的全部瓦解。青蒿素的应用还会使疟原虫摄入的异亮氨酸的量大大减少,从而抑制疟原虫虫体内蛋白质的合成<sup>[6]</sup>。

除此之外,青蒿素的抗疟效果还与氧气压力有关,高的氧气压会使青蒿素对体外培养的恶性疟原虫的半数有效浓度降低。青蒿素对疟原虫的破坏作用分为2种,一种是直接破坏疟原虫;另一种是损坏疟原虫的红细胞,进而导致疟原虫死亡。青蒿素的抗疟疾作用对疟原虫红细胞期有直接的灭杀效果。而对红细胞前期和外期都无明显的影响。与其他抗疟药不同的是,青蒿素的抗疟机理主要依赖青蒿素分子结构中的过氧基。过氧基的存在对青蒿素的抗疟活性起决定性作用,如无过氧基团,青蒿素将会失去抗疟活性。因此可以说,青蒿素的抗疟机理与过氧基的分解反应密切相关。

由于疟原虫的抗药性,单纯的青蒿素药物已不能满足抗疟的要求,因此催生了多种青蒿素衍生药物的合成,以应对疟

原虫的抗药性。青蒿素类衍生物是在保留青蒿素分子骨架的基础上,引入或去掉一些会大大影响青蒿素抗疟活性的基团。例如,青蒿素分子结构中的酮基经过还原反应后形成的双氢青蒿素的抗疟活性强于纯青蒿素。另外,酮基还原后衍生出的羧酸酯类、醚类、碳酸酯类衍生物的研究也很广泛。这些衍生物结构上的变化极有可能是由于影响药物在体内与受体的结合、药物的传输过程或影响对疟原虫有毒杀作用的活性物质的稳定性来改变其抗疟活性<sup>[6,7]</sup>。另一方面,青蒿素纯物质在使用过程中还存在近期复发率高的问题,因此通过合理用药、改变剂型、研发复方青蒿素等途径来解决这一问题。目前已有十几种青蒿素衍生药物的抗疟效果优于青蒿素纯物质<sup>[7]</sup>。

研究证明,除了对疟原虫有很好的灭杀作用外,青蒿素对其他寄生虫也有一定的抑制作用。例如,20世纪80年代初发现青蒿素有抗血吸虫作用。经研究证实,在整个服用青蒿素药物阶段对幼虫期的血吸虫均能产生灭杀作用。并且临床试验表明,青蒿素及其衍生药物在灭杀血吸虫的过程中,没有发现明显的不良反应<sup>[7]</sup>。

### 2.2 抗肿瘤作用

青蒿素对肝癌细胞、乳腺癌细胞、宫颈癌细胞等多种肿瘤细胞的生长具有明显的抑制作用。多项研究表明,青蒿素的抗疟性和抗癌性的作用机制相同,即通过青蒿素分子结构中的过氧桥断裂产生的自由基来实现抗疟和抗癌。且同一种青蒿素衍生物对不同类型的肿瘤细胞的抑制作用具有选择性。青蒿素作用于肿瘤细胞依靠的是通过诱导细胞的凋亡来完成对肿瘤细胞的灭杀。

与抗疟作用相同的是,双氢青蒿素可通过增加活性氧基团来抑制激活缺氧性诱导因子。例如,青蒿素作用于白血病细胞的细胞膜之后,可以通过改变其细胞膜的通透性来升高细胞内的钙离子浓度,不仅可以激活白血病细胞内的钙蛋白酶,同时可以促进释放凋亡物质,加快细胞凋亡的速度<sup>[8]</sup>。Efferth等<sup>[9]</sup>的研究结果发现,青蒿琥酯对55种肿瘤细胞具有抑制作用。Beekman等<sup>[10]</sup>证明了双氢青蒿素抑制了多种肿瘤细胞的增值,其中对宫颈癌Hela细胞的抑制作用非常强。有部分科学家认为青蒿素可以杀死含铁量高的乳腺癌细胞,主要与癌细胞中铁的高含量有关。因为以往的一些实验已经验证了在铁存在的情况下,青蒿素对乳腺癌细胞的杀伤力大增。为了验证这一想法,Beekman等<sup>[10]</sup>将大量青蒿素加到添加了全运铁蛋白(全运铁蛋白是存在体内的将铁运输到细胞内部的化合物)的正常乳腺细胞和抗辐射的乳腺癌细胞中,结果显示,暴露在青蒿素和全运铁蛋白下的乳腺癌细胞在16 h内死亡,而正常细胞仅有一小部分被杀死。因此Beekman等认为,由于乳腺癌细胞比正常细胞多了5~15个受体,所以对铁的吸收更快,也更容易受到青蒿素的攻击。陈征途等<sup>[11]</sup>的研究结论中也揭示了这一规律,认为由于疟原虫里有很高的含铁量,因此青蒿素可以广泛被应用于疟疾的治疗。

### 2.3 免疫调节作用

青蒿素对免疫系统有调节作用。周晋等<sup>[12]</sup>研究证明,在保证青蒿素及其衍生物的使用剂量不会引起细胞毒性的情况下,青蒿素可以很好地抑制T淋巴细胞丝裂原,从而可以诱导小鼠脾脏淋巴细胞的增值。而青蒿琥酯由于具有增强非特异性免疫的作用,可以提高小鼠血清的总补体活性<sup>[13]</sup>。蒋江红等<sup>[14]</sup>研究发现,双氢青蒿素可以直接抑制B淋巴细胞的增值,减少B淋巴细胞对自身抗体的分泌,从而抑制了体液的免疫反应。

### 2.4 抗真菌作用

青蒿素的抗真菌作用体现在其对真菌的抑制作用。徐丽敏等<sup>[15]</sup>的实验结果显示,青蒿素的渣粉剂和水煎剂对表皮葡萄球菌、炭疽杆菌、白喉杆菌和卡他球菌均有较强的抑制作用,对绿脓杆菌、痢疾杆菌、结核杆菌和金黄色葡萄球菌等也有一定抑制作用。郑红艳等<sup>[16]</sup>通过研究青蒿素母液体外抗真菌作用,发现了青蒿素抗菌作用随真菌类型的不同而有不同程度的抑制作用。

### 2.5 其他药理作用

青蒿素除了治疗疟疾有非常好的效果外,在治疗其他疾病中也有诱人的前景。随着药理学的不断发展深入,发现青蒿素及其衍生物在利胆、抗纤维化、治疗系统性红斑狼疮、黑热病等方面也有广阔的前景。例如,临床上青蒿素与冬虫夏草合用,可以抑制狼疮肺炎的复发,保护肾脏<sup>[17]</sup>;可以明显降低肺组织的纤维化程度,预防和治疗瘢痕<sup>[18]</sup>等。

## 3 青蒿素制备工艺

青蒿素的制备工艺主要有植物提取、生物合成、化学合成和植物组织培养。目前市场上的青蒿素主要是从黄花蒿中直接提取的,根据种植资源调查结果显示,还未在黄花蒿之外的植物中发现含有青蒿素。因此,对青蒿素多途径的来源的研究,使青蒿素可以获得持续稳定的供应具有重要的意义。

### 3.1 植物提取

从黄花蒿中直接提取是青蒿素最简便高效的制备方法,是获得青蒿素的首选途径。目前的提取方法主要包括传统溶剂提取、超声波提取、超临界CO<sub>2</sub>萃取、酶法辅助提取、微波辅助提取技术等。

#### 3.1.1 传统溶剂提取法

传统溶剂提取法主要依赖的是中草药中各类成分在不同溶剂中的溶解度差异,通过选取对有效成分溶解度大、对其他杂质成分溶解度小的溶剂,进而成功地将中药中的有效成分提取出来。该过程中加热、震荡、浸渍、煎煮、回流等方法结合使用,加速有效成分透过细胞膜的速度。常用的提取溶剂包括醚类(石油醚、乙醚)、醇类(甲醇、乙醇)、丙酮、烷类(环己烷、正己烷、氯仿和二氯甲烷),其中正己烷、甲苯、石油醚和氯仿是最常用的青蒿素的提取溶剂,提取过程持续几分钟或数小时。

1977年,中国科研人员首次公布了青蒿素的提取分离过程,采用传统溶剂提取方法从黄花蒿复合花序中成功提取出青蒿素。基本工艺为:干燥-破碎-反复浸泡-萃取-浓缩提取液-青蒿素粗品,之后又通过重结晶和柱层析等方法分离得到精制青蒿素<sup>[19]</sup>。在此基础上,多国科研人员开展了青蒿素提取研究。通过比较氯仿、丙酮、二氯甲烷、乙醚、石油醚对青蒿素的提取效果,证实了在这些溶剂中石油醚的提取效果最好<sup>[20]</sup>。

传统溶剂提取法在应用过程中,缺点逐渐呈现,包括精制工序复杂、提取周期长、提取率低,尤其是在提取过程中,无法去除的无效成分会对有效成分造成损失。因此,近年来,借助以下几种新型的技术手段提取青蒿素逐渐成为研究的热点。

#### 3.1.2 超声波提取法

超声波提取法是利用超声波的空化作用加速植物中有效成分的析出,同时超声波的次级效应(乳化、击碎、机械振动、化学效应)也会加速有效成分的释放、扩散,使其溶解于有机溶剂中。主要提取原理可以解释为,将超声波的巨大能量作用于介质上时,有效提取物被撕裂成多个小空穴,这些小空穴瞬间发生闭合现象,由此产生的强大压力被称为空化作用。空化作用使得细胞壁乃至整个生物体在瞬间破裂,而超声波同时产生的振动也加速了细胞内有效物质的析出扩散和溶解。

赵兵等<sup>[21]</sup>对超声波强化石油醚提取青蒿素的工艺进行了研究,结果表明,超声波的加入,缩短了青蒿素的提取时间,减少了提取产物中的杂质含量,同时降低了提取溶剂的消耗。邓启华等<sup>[22]</sup>将超声波与连续逆流提取技术合用来提取青蒿素,并应用自制的复合溶剂和沉淀剂去除了青蒿素提取中的杂质,结果证实了联用方法可以加速青蒿素提取速度,并提高青蒿素提取速率。

#### 3.1.3 超临界CO<sub>2</sub>萃取法

超临界CO<sub>2</sub>萃取法是一种新型的化工分离技术,分离原理是利用超临界CO<sub>2</sub>对某些物质特殊的溶解性。在超临界CO<sub>2</sub>状态下,因为CO<sub>2</sub>的临界压力和温度较低,易于使提取物安全的从混合物中分离出来,并且还具有良好的化学稳定性、无残留、无毒、廉价等优点。与其他传统提取方法相比,超临界CO<sub>2</sub>萃取法有2个优势:萃取在低温条件下进行,可以完成不同沸点、不同极性化合物的分离;产品萃取率高、纯度高、操作简单。葛发欢等<sup>[23]</sup>利用超临界CO<sub>2</sub>萃取法提取青蒿素,并探讨了时间、压力和CO<sub>2</sub>流量等因素对青蒿素产率的影响,优化了工艺条件。研究结果表明,超临界CO<sub>2</sub>萃取法较传统提取方法而言,青蒿素产率提高了1.9倍;生产成本每公斤降低了447元;生产周期缩短了约100 h。

#### 3.1.4 酶法辅助提取法

黄花蒿成分中大多为纤维素、淀粉、蛋白质、果胶等。在青蒿素的提取过程中,杂质难于剔除。借助酶法辅助手段可以在温和条件下,利用酶的专一性、生物催化活性等特征,对



细胞壁的致密性进行针对性破坏、减小细胞壁及细胞间质对青蒿素从细胞内扩散到介质溶剂中的阻力,可以最大限度地提取青蒿素。利用酶法提取青蒿素的研究,目前开展较少。

### 3.1.5 微波辅助提取法

微波辅助提取法又称为微波萃取法,这种方法将传统的溶剂萃取与微波相结合,这是在传统溶剂萃取基础上发展起来的新型提取技术。该法提取青蒿素的基本原理有以下2种:1)在微波辐照过程中,高频率电磁波穿透提取液介质,由于吸收了微波辐照的能量致使细胞内部温度迅速上升,当细胞内部的压力超过了其自身的承受度,细胞就会破裂,细胞内的有效物质就会释放出来,溶解在提取液中;2)微波辐照过程中,利用内加热的机制使物质分子内部发生剧烈的振动,由于振动产生的能量引发细胞内分子的剧烈运动,加速活性分子的接触与反应,进而促进细胞破裂,加快提取速度。

Christen等<sup>[24]</sup>通过微波辅助手段成功提取了青蒿素,研究了不同介电常数溶剂对青蒿素产率的影响。结果表明,在不同提取溶剂中,青蒿素的产率大不相同,这其中正己烷的提取效果最好。梁忠生等<sup>[25]</sup>研究发现,经过微波预处理后,青蒿素的提取速率与产量均有提高。

### 3.2 化学合成

青蒿素的化学合成分为半合成和全合成2种途径。由于青蒿素为一种含有过氧基的新型倍半萜内酯,其特殊结构决定了化学合成难度大。

#### 3.2.1 化学全合成

青蒿素的化学全合成最早是从异胡薄荷醇开始的,将支链引入碳环上,可以形成青蒿素的四环结构,整个合成步骤分为13步,但总产量仅为2.1%。1981年,中国科学院上海有机研究所经过5年研究,在1986年完成了香茅醛合成青蒿素的全过程。这是最早报道的2个全合成路径,之后又陆续应用薄荷酮、柠檬烯、环己烯酮等为原料进行化学全合成,但产率都不高。例如,徐杏祥等<sup>[19]</sup>利用R(+)-香草醛为合成原料,经过中间体青蒿素最终合成得到青蒿素,整个过程需要20个步骤,但总产率也仅仅为0.25%。Avery等<sup>[20]</sup>利用光活性的胡薄荷酮作为合成原料进行全合成,经过10步反应,总产率达到3.6%。图4揭示了青蒿素的化学全合成途径<sup>[2]</sup>。

虽然目前有关青蒿素化学合成研究已取得明显进展,但合成步骤相对来说还是过长,产率也没有大幅度提高,因此仍无法实现产业化生产。

#### 3.2.2 化学半合成

由于青蒿素化学全合成路径长,总产率低,操作成本高,因此有些科研人员期望通过采用半合成的方法来减少操作步骤,提高总产率。化学半合成主要是利用适宜合成青蒿素骨架的青蒿素前体物质,如青蒿酸、青蒿烯、青蒿素B等来合成青蒿素。黄花蒿中含有丰富的青蒿酸,因此目前化学半合成主要以青蒿酸为原料。除此之外,黄花蒿中最丰富的杜松交酯——青蒿素B也被作为青蒿素前体物质,应用于青蒿素的半化学合成<sup>[26,27]</sup>。

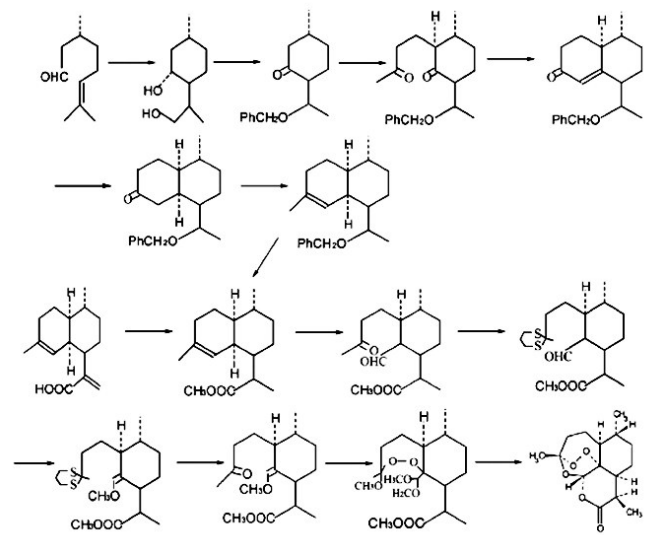


图4 青蒿素化学合成途径

### 3.3 生物合成

青蒿素的生物合成主要是通过代谢工程来完成。目前的研究结果表明,合成青蒿素前体和中间体的研究验证了青蒿素的生物合成途径。研究认为主要分为3个步骤:1)通过乙酰辅酶A来形成法尼基二磷酸(FPP);2)通过FPP合成倍半萜紫穗槐-4,11-二烯;3)紫穗槐-4,11-二烯合成青蒿酸,最终形成青蒿素。从基因工程角度看,这3个步骤主要可以分为:添加生物合成前体物质来增加青蒿素含量;通过控制青蒿素合成的关键酶或者激活关键酶控制的基因来提高青蒿素含量;借助基因工程手段增强关键酶的效率<sup>[6]</sup>。图5为青蒿素的生物合成途径<sup>[2]</sup>。在生物合成的过程中,合成途径复杂,尤其是在倍半萜内酯合成中存在2个限速步骤,即环化和折叠成倍半萜母核的过程和形成含过氧桥的倍半萜内酯过程<sup>[2]</sup>。

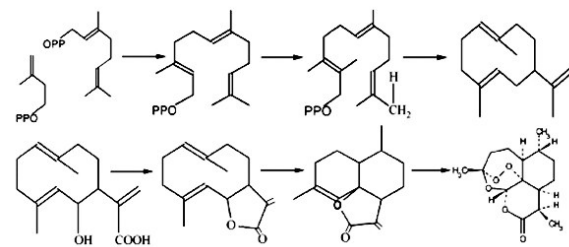


图5 青蒿素的生物合成途径

### 3.4 植物细胞培养

植物细胞培养技术生产青蒿素具有不受自然条件限制、不破坏自然环境的优点,除此之外,还可通过各种基因或细胞工程手段获取高产青蒿素的新品种。天然青蒿素对人体无毒副作用使得植物细胞培养具有不可替代的优越性。20世纪80年代,已经开展了大量的植物细胞培养法生产青蒿素研究,探索了悬浮细胞、青蒿愈伤组织、芽和毛状根等培养系统中对青蒿素的合成<sup>[28]</sup>。

目前青蒿素植物培养的研究热点集中于应用细胞工程、基因工程等手段来提高青蒿素的含量,进而采用反应器技术来大规模组织培养生产青蒿素。但现行的这些技术均存在一个最大的障碍问题,即黄花蒿以及生物技术培养得到的材料青蒿素的含量始终维持在一个相当低的水平上<sup>[29]</sup>。

青蒿素的半合成、全合成路径虽然取得了一些研究进展,但是由于工艺复杂、产率低、成本高的问题,导致产业化道路发展受阻。目前大规模青蒿素的制备主要还是来自于从黄花蒿中直接提取。

#### 4 青蒿素药代动力学研究

进行药代动力学研究是确定代谢物、预测药物相互作用的重要手段。传统的药代动力学研究方法是利用整体动物给药后的体液、组织和排泄物,来检测药物可能的代谢途径和代谢速度。但如果要研究某一特定组织的代谢时,直接分析该组织样品对药物的代谢能力是最直接的方法,这样可以得到最直接的药物代谢证据。但利用人体进行这种试验,在伦理与技术上都是难以实现的,因此进行药物代谢动力学的研究非常有必要。

青蒿素及其衍生物均是含有过氧基团的半萜内酯,在其分子结构中没有明显的光谱特征,因此早期对青蒿素及其衍生物药代动力学的研究受到了一定程度的限制,因此为了更好地了解青蒿素类药物的抗疟疾药代动力学的特征和机理,需要建立高选择性和高灵敏度的分析方法。目前常用的分析方法有高效液相色谱-电化学检测法、高效液相色谱柱前柱后衍生化法、超临界流体色谱法、气象色谱法、液相色谱质谱联用和生物学检测法等。

早期的研究中,首选的分析方法是柱前酸化或柱后碱化的高效液相色谱法,但该法工序复杂、重复性差。高效液相色谱-电化学检测法也是较常采用的分析方法,该法的检测机理是利用青蒿素分子结构中的内过氧桥发生的氧化还原反应产生的电流或电压的变化检测药代性,该法仅仅对含氧基团较敏感,也存在通用性和重复性差的缺点。生物学检测法利用青蒿素及其衍生物对恶性疟原虫的敏感性进行检测,通过与化学法检测结果进行比较发现,生物学检测法无法区别生物学上的活性代谢物和母体药物。高效液相色谱与质谱联用的方法作为一种新型的分析方法,与其他方法相比可大幅度提高其选择性,同时降低对样本预处理和色谱分离效果的要求,提高了分离效率。因此高效液相色谱与质谱联用的方法是目前研究青蒿素类抗疟疾药体内代谢和药代动力学的主要方法<sup>[30]</sup>。

#### 5 结论

自发现青蒿素能够有效治疗疟疾以来,针对青蒿素相关特性的研究已经开展了很多。本文从青蒿素提取方法、药理学特性、药代动力学3方面对青蒿素的研究进展进行了梳

理。目前常用的青蒿素制备方法包括:植物直接提取法、化学合成法、生物合成法、植物细胞培养法等,并对各种方法的研究应用及优缺点进行了分析;通过分析青蒿素类药物的药理学作用发现,青蒿素类药物除了具有抗疟作用外,还具有抗肿瘤作用、抗真菌作用、免疫调节和抗真菌等作用,全面分析了青蒿素类药物的应用范围;最后文章分析了青蒿素类药物开展药代动力学的必要。

#### 参考文献

- [1] 张海惠. 黄花蒿中青蒿素的提取工艺优化, 含量测定及细胞培养研究[D]. 雅安: 四川农业大学, 2012.
- [2] 刘春明, 王玉春, 欧阳藩. 青蒿素研究进展[J]. 化学进展, 1999, 11(1): 41-48.
- [3] 尹纪业. 两种青蒿素衍生物毒理学在评价及其心脏毒性机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014.
- [4] 韩利平. 利用疟原虫全基因组数据和分子对接方法预测青蒿素的抗疟靶点[D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [5] Pandey A V, Tekwani B L, Singh R L, et al. Artemisinin, an endoperoxide antimalarials, disrupts the hemoglobin catabolism and heme detoxification systems in malarial parasite[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1999, 274(27): 19383-19388.
- [6] 钱国平. 黄花蒿中提取与纯化青蒿素的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [7] 张馨莹. 黄花蒿中青蒿素的提取工艺及测定方法研究[D]. 重庆: 西南大学, 2013.
- [8] 王勤, 吴理茂, 赵一, 等. 青蒿琥酯抗肿瘤作用的机制研究[J]. 药学报, 2002, 37(6): 477-478.
- [9] Efferth T, Oesch F. Oxidative stress response of tumor cells: Microarray-based comparison between artemisinins and anthracyclines[J]. Biochemical Pharmacology, 2004, 68(1): 3-10.
- [10] Beekman A C, Wierenga P K, Woerdenbag H J, et al. Artemisinin-derived sesquiterpene lactones as potential antitumor compounds: Cytotoxic action against bone marrow and tumour cells[J]. Planta Medica, 1998, 64(7): 615-619.
- [11] 陈征途, 黄真炎, 吴玲霓, 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, 2000, 10(5): 230.
- [12] 周晋, 孟然, 李丽敏, 等. 青蒿素对白血病细胞株和原代细胞的影响[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(10): 713-714.
- [13] Efferth T. Antiplasmodial and antitumor activity of artemisinin from bench to bedside[J]. Planta Medica, 2007, 73(4): 299-309.
- [14] 蒋江红. 青蒿琥酯的药理研究摘要[J]. 中医药学刊, 2003, 21(9): 1502-1503.
- [15] 徐丽敏, 陈学荣, 屠呦呦. 双氢青蒿素对狼疮性BXS小鼠的作用[J]. 中国中西医结合皮肤病学杂志, 2002, 1(1): 19-20.
- [16] 郑红艳. 青蒿素母液体外抗真菌试验[J]. 四川畜牧兽医, 2001, 28(5): 33-34.
- [17] 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(1): 169-171.
- [18] 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.
- [19] 许杏祥, 朱杰, 黄大中, 等. 青蒿素类似物的立体专一性合成[J]. 化学学报, 1982, 40: 1081.
- [20] Avery M A, Chong W K M, Jennings-White C. Stereoselective total



- synthesis of (+)-artemisinin, the antimalarial constituent *Artemisia annua* L.[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1992, 114: 974-979.
- [21] 赵兵, 王玉春, 吴江, 等. 超声波用于强化石油醚提取青蒿素[J]. *化工冶金*, 2000, 21(3): 310-313.
- [22] 邓启华, 李子成, 杨宗作. 超声波连续逆流提取青蒿素的新工艺[J]. *四川化工*, 2008, 11(3): 17-19.
- [23] 葛发欢, 张镜澄, 陈列, 等. 黄花蒿中青蒿素的超临界 CO<sub>2</sub> 流体提取工艺研究[J]. *中国医药工业杂志*, 2000, 31(6): 250-253.
- [24] Christen P, Veuthey J L. New trends in extraction, identification and quantification of artemisinin and its derivatives[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2001, 8: 1827-1839.
- [25] 梁忠生. 黄花蒿微波预处理对青蒿素提取产率的影响研究[J]. *中南药学*, 2004, 2(6): 342-344.
- [26] 付彦辉, 钟俊, 罗素琴, 等. 青蒿素的化学合成研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2014, 49(10): 795-805.
- [27] Elsohly H N, Croom E M, El-Feraly F S, et al. A large-scale extraction technique of artemisinin from *Artemisia annua*[J]. *Journal of Natural Products*, 1990, 53(6): 1560-1564.
- [28] 贺锡纯, 曾美怡, 李国凤, 等. 青蒿愈伤组织诱导分化及青蒿素含量的变化[J]. *植物学报*, 1983, 25: 87-90.
- [29] 郭曙刚. 青蒿素类药物的市场状况及前景展望[J]. *中国制药信息*, 2002, 18(1): 37-40.
- [30] 李超. 青蒿素类抗疟药物动物体内药动力学及体外代谢研究[D]. 山西: 山西医科大学, 2011.

(责任编辑 陈广仁)

