

青蒿素及其衍生物对神经系统疾病的保护作用研究进展

梁艳¹, 瞿水清¹, 李玉¹, 代悦^{1,2}, 刘城城¹, 王璐琪¹, 陈利娜^{1,2}, 刘拓^{1,2*}, 李玉洁^{1*}
(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 中国中医科学院青蒿素研究中心, 北京 100700)

[摘要] 随着社会经济快速发展, 神经系统疾病患者增多, 发病人群呈现年轻化趋势, 对生命健康和社会经济造成严重影响。青蒿素是从中药青蒿(菊科植物黄花蒿)中提取分离得到的活性抗疟成分。青蒿素及其衍生物除抗疟作用外, 具有抗寄生虫、抗真菌、抗病毒、降血糖、降血脂、抗肿瘤和抗炎等作用, 展现出了广泛的药理活性。近5年来, 对于青蒿素及其衍生物的新药理作用研究不断深入, 青蒿素及其衍生物在神经系统疾病方面的疗效备受关注, 具有抗神经炎症、抗氧化应激、维持血脑屏障稳定、调节神经递质释放、修复神经元损伤、促进神经元再生等药理作用, 表明其具有潜在的神经系统保护作用。该文通过对2019—2024年间青蒿素及其衍生物的神经系统药理活性研究文献进行归纳, 系统总结了青蒿素及其衍生物对脑卒中、神经退行性疾病、神经免疫病、神经痛及神经系统肿瘤等神经系统疾病的保护作用, 以期青蒿素类药物新适应证拓展、创新药物研发及临床治疗神经系统疾病提供线索和依据。

[关键词] 青蒿素; 青蒿素及其衍生物; 神经系统疾病; 神经保护; 中药药理

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R284; R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)23-0292-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241205 **[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.20240828.0823.001>

[网络出版日期] 2024-08-28 16:17:30

Effect of Artemisinin and Its Derivatives in Treatment of Nervous System Diseases: A Review

LIANG Yan¹, QU Shuiqing¹, LI Yu¹, DAI Yue^{1,2}, LIU Chengcheng¹, WANG Luqi¹,
CHEN Lina^{1,2}, LIU Tuo^{1,2*}, LI Yujie^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Artemisinin Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] With the rapid development of social economy, the number of patients with nervous system diseases has increased, and the incidence of the population has a trend of younger, which has a serious impact on life health and social economy. Artemisinin is an active antimalarial component extracted and isolated from *Artemisia annua*, a Chinese medicinal material. Artemisinin and its derivatives, in addition to the antimalarial effect, also have anti-parasitic, anti-fungal, anti-viral, hypoglycemic, hypolipidemic, anti-tumor, and anti-inflammatory effects, showing a wide range of pharmacological activities. In the past five years, research on the new pharmacological effects of artemisinin and its derivatives has been deepening, and the efficacy of artemisinin and its derivatives in nervous system diseases has attracted much attention, including anti-neuroinflammation, anti-oxidative stress, maintaining the stability of the blood-brain barrier, regulating the release of neurotransmitters, repairing neuronal damage, and promoting neuronal regeneration. These

[收稿日期] 2024-06-11

[基金项目] 中国中医科学院科技创新团队项目(CI2021B015); 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2023E001TS12, CI2021A04611, CI2023E001TS01); 国家自然科学基金项目(82274181, 82141001)

[第一作者] 梁艳, 在读博士, 从事中药药理学研究, E-mail: 709489716@qq.com

[通信作者] * 李玉洁, 研究员, 从事心血管药理学研究和抗疟新药研发, E-mail: yjli@icmm.ac.cn;

* 刘拓, 助理研究员, 从事中药药理学机制与新药开发研究, E-mail: tliu1994@icmm.ac.cn

pharmacological effects indicate that artemisinin and its derivatives are potentially capable of neuroprotection. By sorting out literature on the pharmacological activity of artemisinin and its derivatives in nervous system during 2019–2024, this paper systematically summarized the protective effects of artemisinin and its derivatives against nervous system diseases such as stroke, neurodegenerative diseases, neuroimmunological diseases, neuralgia, and nervous system tumors. This review is expected to provide clues and evidence for new indication expansion of artemisinin drugs, innovative drug development, and clinical treatment of nervous system diseases.

[Keywords] artemisinin; artemisinin and its derivatives; nervous system diseases; neuroprotection; pharmacology of Chinese medicine

神经系统疾病占人类疾病总数的20%~30%,据全球疾病负担(GBD)工作组2024年全球国家和地区的神经系统的疾病负担数据显示,神经系统相关的37种疾病被列为2021年伤残调整生命年(DALYs)的主要原因,使全球伤残调整生命年数增加了18.2%^[1]。神经系统疾病分为脑血管病、椎体外系疾病(帕金森病等)、神经痛和中枢神经系统肿瘤等^[2]。其中卒中是我国导致死亡和残疾的最主要神经系统疾病^[3],根据《中国脑卒中防治报告(2023)》,我国40岁及以上人群脑卒中现患人数达1 242万,对生命健康和社会经济造成严重影响。

从中医学角度看,神经系统疾病属于中医脑病部分,包括中风、头痛、眩晕、痴呆、痫病、郁证等。根据中医阴阳、脏腑理论,“脑为元神府,精髓之海,实记忆所凭也”,脑病是由多种致病因素如六淫、七情、痰饮、瘀血、饮食、劳倦、外伤等引起脑部的多种病理变化。病证多为肝阳上亢、肝郁化火、痰浊瘀血阻滞^[4]、正气不固^[5]。治则治法包括清热化痰、活血通络、疏肝解郁、育阴潜阳等。

青蒿素是从中药青蒿(菊科植物黄花蒿)中提取分离得到的活性抗疟成分^[6],是一种具有过氧桥的倍半萜内酯类化合物。后为了改进青蒿素的溶解度、生物利用率及抗疟疗效等研制了双氢青蒿素、蒿甲醚及青蒿琥酯等一系列青蒿素衍生物。青蒿素为脂溶性物质,且青蒿素及其衍生物的分子量较小,可透过血脑屏障(BBB)进入脑组织^[7],这是青蒿素及其衍生物治疗神经系统疾病的关键。研究表明,青蒿琥酯及其代谢产物双氢青蒿素在经鼻给药后0.5 h内可在脑组织中达到峰值^[8];蒿甲醚也易通过BBB,在临床上使用广泛^[9-10],给药后0.5 h即在脑组织中达到峰值^[11]。但青蒿素及其衍生物跨BBB的方式仍需探究,研究青蒿素及其衍生物的跨BBB作用机制更有助于靶向治疗神经系统疾病。

除抗疟作用外,青蒿素及其衍生物药理活性广泛,具有抗寄生虫^[12]、抗真菌^[13]、抗病毒^[14]、降血

糖^[15]、降血脂^[16]、抗肿瘤^[17]和抗炎^[18]等作用。现代药理研究表明神经系统疾病多与炎症级联反应有关。中药青蒿味苦、辛,性寒,具有良好的清热抗炎作用,也有除骨蒸,解暑热,凉血滋阴的功效,这与中西医治疗神经系统疾病的治则不谋而合。综合文献表明,青蒿素及其衍生物在神经系统疾病方面可抗炎^[19]、抗氧化应激^[20]、抗凋亡^[21]、调节自噬^[22]、调控淀粉样蛋白病^[23]和修复神经损伤^[24],也显示出良好的神经保护活性。本文系统总结了2019–2024年青蒿素类药物的神经系统保护作用(见增强出版附加材料),以期为青蒿素类药物新适应证拓展和研发提供新思路。

1 对脑卒中的影响

脑卒中是因颅内血液循环障碍而造成脑组织损害的一种疾病。青蒿素及其衍生物可从抗炎、抗氧化应激、抗凋亡、调节自噬及促进神经再生方面发挥脑卒中保护作用。

1.1 抗炎作用 神经系统受到缺血缺氧刺激时,缺血灶局部产生的炎症因子能特异性激活某些特定的信号转导途径^[25]。多项研究发现青蒿素及其衍生物具有抗炎作用^[26]。青蒿素可上调脑出血(ICH)模型小鼠神经细胞黏附分子L1(L1CAM)表达、抑制血肿周围炎症^[19],通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1(mTORC1)/谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)信号通路抑制炎症,减轻脑出血继发性损伤^[27]。青蒿琥酯可以减少脑缺血模型小鼠脑组织中中性粒细胞浸润、抑制小胶质细胞活化,抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的核易位^[28],降低脑缺血再灌注损伤(CIRI)模型大鼠髓过氧化物酶(MPO)活性^[29],调节NOD样受体热蛋白结构域蛋白3(NLRP3)/凋亡相关斑点样蛋白(ASC)/胱天蛋白酶-1(Caspase-1)信号通路减轻炎症反应^[30-31]。脑细胞缺氧诱导基质金属蛋白酶表达增加,在炎症反应的介导下机体产生大量炎症因子,破坏BBB的完整性。青蒿琥酯通过提高蛛网膜

下腔出血模型大鼠鞘氨醇-1-磷酸受体(S1P1)的表达,增强磷脂酰肌醇3-激酶的活化,降低糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)的活化,提高紧密连接蛋白-3(Claudin-3)和Claudin-5的表达维持BBB的完整性^[32]。青蒿琥酯和青蒿素可恢复脑微血管内皮细胞中连接蛋白(Occludin)和闭锁小带蛋白-1(ZO-1)蛋白表达维持内皮稳态从而保护BBB^[33]。

1.2 抗氧化应激 脑缺血后机体产生的活性氧过度激活、自由基异常增多导致氧化与抗氧化作用失衡,脑组织受损^[34]。青蒿素可降低CIRI模型小鼠活性氧(ROS)和丙二醛(MDA)含量,通过沉默调节蛋白1/叉头框蛋白O1(SIRT1/FoxO1)信号通路降低氧化应激损伤^[35];双氢青蒿素通过上调总抗氧化能力(T-AOC)、谷胱甘肽还原酶(GR)和过氧化氢酶(CAT)表达,下调促氧化物质,增强抗氧化能力^[20];青蒿琥酯除调节上述物质外,还可提高GPX、血红素加氧酶-1(HO-1)的水平,激活核因子E₂相关因子2(Nrf2),抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)的磷酸化^[36-37];蒿甲醚能促进细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)-P90^{sk}/环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)信号通路的激活^[9],降低线粒体膜电位异常增高,发挥抗氧化作用。

1.3 影响自噬和凋亡 脑缺血引起细胞受损后,能量代谢异常,细胞内钙超载等多个环节相互作用,进而引起线粒体损伤^[38],线粒体自噬水平异常升高,最终导致细胞凋亡,调节自噬和抑制凋亡是治疗脑缺血的关键之一。双氢青蒿素可下调内皮细胞损伤标志物血友病因子(VWF),激活自噬介导的SIRT1/FoxO1信号通路来改善脑损伤^[39]。青蒿素和青蒿琥酯能显著调节缺血缺氧引起的自噬变化,降低重组自噬效应蛋白(Beclin-1)的表达,增强微管相关蛋白1轻链3 II/微管相关蛋白1轻链3 I(LC3 II/LC3 I)的比值,呈现剂量依赖性的调节AMPK/mTOR信号通路相关蛋白表达^[22]。青蒿素可激活ERK1/2/CREB/B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)信号通路^[40],调节组蛋白乙酰化和c-Jun氨基末端激酶(JNK)/ERK1/2信号通路,有效抑制神经元凋亡^[21]。

1.4 促进神经再生 神经突的生长是神经元发育、再生、分化和对损伤反应的关键步骤。青蒿素及其含有内过氧桥的衍生物可诱导神经突生长,升高神经元标志物 β III型微管蛋白(β_{III} -tubulin)表达水平,通过激活ERK改善缺血缺氧诱发的神经毒性^[41]。青蒿琥酯可减轻大脑中动脉栓塞(MCAO)模型小鼠损伤侧内囊区的白质病变,激活神经干细胞和祖

细胞(NSPCs)增殖和神经元分化,增加梗死周围皮层NSPCs的比例,通过PI3K/Akt信号通路促进FoxO3a磷酸化,促进NSPCs再生和增殖^[42],还可促进分化相关分子双肾上腺皮质激素(DCX)和增殖细胞核抗原表达,下调磷酸化蛋白质酪氨酸激酶2(JAK2)和信号转导因子和转录激活因子3(STAT3)蛋白表达水平,从而促进NSPCs增殖分化^[43]。

2 对神经退行性疾病的影响

神经退行性疾病是由神经元或其髓鞘的丧失所致,随着时间的推移而恶化,出现功能障碍。常见的神经退行性疾病有阿尔茨海默病(AD)、帕金森(PD)等^[44]。青蒿素及其衍生物对神经退行性疾病的保护作用与抗炎、抗氧化应激、调控淀粉样蛋白、影响神经递质的传递和修复神经元损伤有关。

2.1 抗炎和抗氧化应激 脑慢性炎症反应是各种神经退行性疾病的特征性病因,增加内在抗炎能力是预防炎症相关神经元损伤策略之一。青蒿素可通过抑制Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B信号通路,显著降低 β -淀粉样多肽1-42(A β_{1-42})诱导的炎症因子表达,抑制小胶质细胞的迁移,阻止炎症级联扩大^[45]。青蒿素还可通过抑制 β -分泌酶活性调控淀粉样前体蛋白(APP)加工,抑制NF- κ B活性和核苷酸结合寡聚结构域3(NLRP3)炎性体活化^[46]。青蒿琥酯和双氢青蒿素可增加海马尼氏小体数量,升高 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸(AMPA)受体谷氨酸受体2(GluR2)和谷氨酸受体1抗体(GluRR1)的蛋白表达,降低炎症因子水平,改善AD模型小鼠的学习记忆能力^[47]。

青蒿素可改善细胞内ROS的异常变化,降低线粒体膜电位。青蒿素还激活腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路的磷酸化,保护神经元细胞免受氧化损伤^[48]。Nrf2可能通过调节小胶质细胞对氧化损伤的敏感性维持氧化还原稳态,青蒿琥酯可以减轻小胶质细胞的炎症反应,激活Nrf2-抗氧化反应元件(ARE)系统,导致下游血红素加氧酶-1水平升高,通过抗氧化发挥对AD的保护作用^[49]。

2.2 调控淀粉样蛋白和神经递质 目前AD病因之一是APP变性裂解过程中产生具有神经毒性的A β ^[50]。青蒿琥酯可使脑毛细血管磷脂酰肌醇结合网格蛋白组装蛋白(PICALM)表达升高,降低皮层和海马中淀粉样蛋白A β 和硫黄酮含量,加速A β 从脑到血液的清除^[23],并且青蒿琥酯能显著降低海马区淀粉样蛋白前体的c端片段的数量^[51]。

γ -氨基丁酸(GABA)作为脑内重要的抑制性神

经递质,具有恢复受损AD脑内的兴奋和抑制平衡的作用。异常的GABA能传递引起由抑制性神经元支配的许多神经元群不受控制地放电,使参与学习和记忆的神经网络通讯受损,最终造成脑认知功能的损伤^[52]。青蒿素可以与氨基丁酸能突触的多功能支架叶绿素结合,调节抑制性神经传递,增加 γ 氨基丁酸 γ 2受体(GABA_AR- γ 2)亚基数量,上调周期素依赖性激酶5(CDK5)激活因子p35^[53]。青蒿琥酯可以通过调节海马突触外抑制性甘氨酸受体的缺失,恢复脑淀粉样变性模型小鼠海马中抑制性GABA能突触关键蛋白的水平,增加海马原代神经元突触外甘氨酸受体(GlyRs)的密度,升高甘氨酸受体 α 3(GlyR α 3)亚基水平^[54]。

2.3 修复神经元损伤 PD病理学进程是由异常的 α -突触核蛋白聚集,线粒体、溶酶体或囊泡的运输障碍导致的,这些因素共同导致多巴胺能神经元丢失,目前多聚焦于对黑质纹状体神经元的研究^[55]。青蒿素使PD模型小鼠行为学得到改善,中脑黑质能神经元数量增加,通过抑制TLR4/Myd88信号通路降低小胶质细胞的激活,从而减轻PD小鼠模型中多巴胺神经元的损伤^[24],青蒿素还能上调腺苷酸环化酶5(AC5)与四氢生物蝶呤(BH4)的表达,显著增加大鼠中脑黑质内多巴胺能神经元标记物酪氨酸羟化酶(TH)、AC5、人GTP环化水解酶1(Gch1)、6-丙酮酰四氢蝶呤合酶(Ptps)和sepipterin还原酶(Spr)蛋白表达,同时上调BH4和多巴胺的含量^[56],通过激活ERK1/2和Nrf2信号通路,减少多巴胺能神经元的丢失^[57-58]。

3 对神经免疫疾病的影响

神经免疫疾病是由免疫功能异常引起的神经功能异常的一类疾病,主要包括自身免疫性脑炎、脊髓炎和多发性硬化症等。脑脊髓炎属于神经系统免疫病的一种。实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)是小鼠中枢神经系统的非细胞依赖性疾病。在临床上专注于调节免疫反应和细胞浸润的治疗效果最好。青蒿素及其类似物可以降低EAE模型动物的发病率,延长发病潜伏期,缩短疾病进展期,降低神经功能障碍评分,改善脑组织病理改变。

青蒿琥酯可抑制前列腺素E₂和肝配蛋白A受体4(EphA4)的产生,减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-17(IL-17)和IL-2的分泌及上调聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(PARP-1)的表达,增加IL-4的合成^[59],通过下调LC3 II/LC3 I减轻细胞自噬,减轻脑组织脱髓鞘情况^[60]。研究发现免疫系统辅助

性T细胞1、17(Th1、Th17)在EAE的病理进程中促进自身免疫和炎症反应,而Th2反应抑制髓鞘变性。青蒿素将淋巴细胞从Th1转变为Th2,降低干扰素(IFN)-c浓度,升高IL-4浓度^[61],发挥对脑脊髓炎的保护作用。

4 对神经痛的影响

神经痛发病机制复杂,由于化学镇痛药的不良反应,对于天然镇痛药的需求愈加迫切。青蒿素可明显降低白化N-MRI小鼠的疼痛反应,且青蒿素的镇痛反应可被GABA_A受体阻断剂bicuculline所抑制,说明青蒿素的镇痛作用可能是通过GABA_A受体介导的^[62]。双氢青蒿素通过结合不均一核糖核蛋白A1(HnRNPA1)下调TNF- α 表达,增强核转录因子- κ B抑制蛋白 α (IKB α)-NF- κ B结合,减弱IKB α -HnRNPA1结合对脊髓结扎(SNL)小鼠发挥镇痛和抗抑郁作用^[63]。双氢青蒿素和普瑞巴林联用可以通过抑制小胶质细胞活化,明显增加机械痛阈值,减少跨膜蛋白119(TMEM119)阳性细胞数量和CC趋化因子配体3表达,抑制神经炎症,增强普瑞巴林对神经病理性疼痛模型小鼠的镇痛效果^[64]。

5 对神经系统肿瘤的影响

神经胶质瘤是成人最常见的原发性脑肿瘤。青蒿素及其衍生物可以阻滞细胞周期,诱导肿瘤细胞多途径凋亡,促进肿瘤细胞铁死亡,增强肿瘤细胞对放疗和化疗的敏感性,减弱肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。

5.1 诱导肿瘤细胞凋亡 青蒿素^[65]和双氢青蒿素^[66]能够活化Caspase-3导致细胞核碎裂进一步诱导凋亡。青蒿琥酯通过影响通路限速酶(MVA)、甾醇调节元件结合蛋白2(SREBP2)及其靶基因3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)的表达来影响胶质瘤细胞代谢,诱导细胞凋亡^[67]。蒿甲醚联用紫杉醇可以破坏脑癌血管生成拟态通道,将药物靶向运送到BBB,诱导胶质瘤细胞凋亡^[68]。青蒿琥酯和双氢青蒿素^[69]与替莫唑胺(TMZ)联用可以增加TMZ诱导胶质瘤细胞坏死的能力,青蒿琥酯^[70]通过下调RAD51蛋白表达和同源重组(HR)活性,增加TMZ诱导的细胞衰老。青蒿素和C₁₉H₂₉NO₅S合成化合物5b可通过Caspase依赖性凋亡和自噬机制抗胶质瘤^[71]。

5.2 促进铁死亡 铁死亡是一种新发现的以铁依赖和脂质活性氧积累为特征的细胞死亡形式。胶质瘤细胞中转铁蛋白受体表达和正常人细胞中的表达存在差异。双氢青蒿素可使铁死亡相关蛋白

GPX4显著降低^[72],并通过牛磺酸上调基因1(TUG1)/锌指蛋白(MAZ)/铁蛋白重链1(FTH1)轴促进铁死亡发挥双氢青蒿素的抗胶质瘤作用,诱导胶质瘤细胞产生ROS和脂质过氧化,升高血红素加氧酶(解环)1(HMOX1)和铁死亡负调节因子FTH1表达。MAZ通过与FTH1启动子结合而积极调控FTH1,MAZ为长链非编码RNA TUG1的直接靶点,双氢青蒿素下调TUG1表达,上调MAZ表达^[73]。

5.3 放化疗增敏作用 青蒿琥酯^[74]可以增加 β 射线的放射作用,抑制 β 射线照射后胶质瘤细胞的增殖迁移,阻滞细胞周期于G₁期。双氢青蒿素^[75]对抗肿瘤药物尼莫司汀有化疗增敏作用,可以抑制胶质瘤干细胞的细胞活性、克隆形成能力和增殖,同时减少肿瘤细胞磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)的表达量,增加剪切Caspase-3(cleaved Caspase-3)的表达。双氢青蒿素与转铁蛋白(TF)^[76]或5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)^[77]联用后可增强双氢青蒿素通过DNA诱导的细胞凋亡效应对胶质瘤细胞内蛋白质内过氧化物的破坏作用,特异性地杀死脑肿瘤细胞。

5.4 抑制肿瘤细胞转移 青蒿琥酯^[78]可激活转录激活因子4(ATF4)-DNA损伤诱导转录因子3(DDIT3)-多聚ADP核糖聚合酶1(PARP1)信号轴,上调紧密连接蛋白-1(Claudin-1)表达,使胶质瘤细胞之间的粘结力增加,改变胶质瘤细胞的生物力学特性,从而抑制细胞迁移和侵袭^[79]。双氢青蒿素和sulfazazine的化学合成产物相比于两种母体化合物,可抑制细胞迁移,增强抗癌作用^[80]。二甲双胍和青蒿琥酯联用可通过激活AMPK/mTOR信号通路,抑制GBM细胞的增殖和侵袭^[81]。

因此,青蒿素及其衍生物可以抑制神经胶质瘤的增殖、分化、迁移和侵袭能力从而发挥抗神经胶质瘤作用总结见增强出版附加材料。

6 不足及展望

近5年来,对于青蒿素及其衍生物的新药理作用研究不断深入,青蒿素及其衍生物在神经系统疾病方面的疗效备受关注。神经系统病变往往伴随多种病理机制,青蒿素及其衍生物药理作用广泛,在针对性治疗疾病的同时,还具有抗抑郁和焦虑等“情感关怀”类药理作用^[82-83],有利于促进机体自身修复、缩短疾病进程。但寻找更加高效、低毒的药物是治疗神经系统疾病的关键之一。青蒿素口服活性低、溶解度小、半衰期短,在体内的代谢与排泄均较快,有效血药浓度维持时间短。因此可以采用药物联用、纳米结构修饰和化学合成的方法对青蒿

素及其衍生物进行药物配对或结构改造,实现病灶部位的靶向治疗,探究更加适合神经系统疾病的优势剂型,形成更稳定、更具药物代谢动力学和药效动力学优势的结构。除此以外,青蒿素及其衍生物实现从动物疾病模型到临床的转化仍面临挑战,其对神经系统疾病的干预作用是否存在共性机制,及在临床应用中的有效性、安全性需继续深入探索。总之,青蒿素及其衍生物在新药研发方面具有广阔的潜力和前景。

[参考文献]

- [1] GBD 2021 NERVOUS SYSTEM DISORDERS COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(4):344-381.
- [2] 李秋菊,李立,毕胜男,等. 神经内科常见疾病诊断与治疗[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,2022: 275-277.
- [3] TU W J, WANG L D, YAN F, et al. China stroke surveillance report 2021 [J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1):33.
- [4] 段建平,张杰,王旭,等. 天麻钩藤饮治疗神经系统疾病研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(11):255-264.
- [5] 贾为壹,徐尚福,李晋. 小柴胡汤及其加减治疗神经系统疾病的研究进展[J]. *遵义医科大学学报*, 2021, 44(6):813-818.
- [6] MA N, ZHANG Z, LIAO F, et al. The birth of artemisinin[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216:107658.
- [7] 高文远,王娟,黄璐琦. 中药生物工程[M]. 天津:天津大学出版社,2023.
- [8] 郑钟原. 青蒿琥酯-川芎嗪联用对实验性脑型疟小鼠的保护作用及其机制研究[D]. 北京:中国中医科学院,2023.
- [9] LI S, PENG T, ZHAO X, et al. Artemether confers neuroprotection on cerebral ischemic injury through stimulation of the Erk1/2-P90rsk-CREB signaling pathway[J]. *Redox Biol*, 2021, 46:102069.
- [10] CUI L, SU X Z. Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009, 7(8):999-1013.
- [11] 杨启超,甘俊,刘忠敏,等. 青蒿素衍生物-青蒿醚的药理研究Ⅱ、³H青蒿醚在小鼠体内的吸收、分布、排泄和代谢的初步研究[J]. *广西医学院学报*, 1981, 3: 8-14.
- [12] FAZILANI S A, AN W, LI S, et al. Unrevealing the therapeutic potential of artesunate against emerging

- zoonotic *Babesia microti* infection in the murine model [J]. *Front Vet Sci*, 2024, 11: 1383291.
- [13] LIANG X, CHEN D, WANG J, et al. Artemisinins inhibit oral candidiasis caused by *Candida albicans* through the repression on its hyphal development [J]. *Int J Oral Sci*, 2023, 15(1): 40.
- [14] FRÖHLICH T, KISS A, WÖLFLING J, et al. Synthesis of artemisinin-estrogen hybrids highly active against HCMV, *P. falciparum*, and cervical and breast cancer [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(11): 1128-1133.
- [15] EL-ASKARY H, SALEM H H, ABDEL MOTAAL A. Potential mechanisms involved in the protective effect of dicaffeoylquinic acids from *Artemisia annua* L. leaves against diabetes and its complications [J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 857.
- [16] TAO A L, FENG X H, SONG Z R, et al. Study on the antilipidemic activity of artemisia annua aqueous extract [C]. *E3S Web of Conferences*, 2020, 185: 03050.
- [17] LANG S J, SCHMIECH M, HAFNER S, et al. Antitumor activity of an *Artemisia annua* herbal preparation and identification of active ingredients [J]. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152962.
- [18] ZHANG M, WU D, XU J, et al. Suppression of NLRP3 Inflammasome by dihydroartemisinin via the HIF-1 α and JAK3/STAT3 signaling pathway contributes to attenuation of collagen-induced arthritis in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 884881.
- [19] WANG J, YIN J, ZHENG X. Artemisinin upregulates neural cell adhesion molecule L1 to attenuate neurological deficits after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Brain Behav*, 2022, 12(5): e2558.
- [20] XIONG Q, LI X, XIA L, et al. Dihydroartemisinin attenuates hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats by inhibiting oxidative stress [J]. *Mol Brain*, 2022, 15(1): 36.
- [21] XU G, HUANG Y L, LI P L, et al. Neuroprotective effects of artemisinin against isoflurane-induced cognitive impairments and neuronal cell death involve JNK/ERK1/2 signalling and improved hippocampal histone acetylation in neonatal rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69(6): 684-697.
- [22] 李珊珊. 青蒿琥酯通过调节自噬抑制 OGD/R 诱导 PC12 细胞损伤机制研究 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2023.
- [23] KISLER K, SAGARE A P, LAZIC D, et al. Anti-malaria drug artesunate prevents development of amyloid- β pathology in mice by upregulating PICALM at the blood-brain barrier [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 7.
- [24] LV J, ZHU J, WANG P, et al. Artemisinin exerts a protective effect in the MPTP mouse model of Parkinson's disease by inhibiting microglial activation via the TLR4/Myd88/NF- κ B pathway [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(4): 1012-1023.
- [25] 谭庆晶, 张雪, 窦维华, 等. 微小 RNA 及相关信号通路参与缺血性脑卒中炎症反应的机制及中医药干预研究进展 [J]. *中国医药*, 2023, 18(10): 1582-1586.
- [26] XU S, LU J, SHAO A, et al. Glial cells: Role of the immune response in ischemic stroke [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 294.
- [27] XIE G, LIANG Y, GAO W, et al. Artesunate alleviates intracerebral haemorrhage secondary injury by inducing ferroptosis in M1-polarized microglia and suppressing inflammation through AMPK/mTORC1/GPX4 pathway [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2023, 132(5): 369-383.
- [28] LIU Y, DANG W, ZHANG S Y, et al. Artesunate attenuates inflammatory injury and inhibits the NF- κ B pathway in a mouse model of cerebral ischemia [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(11): 3000605211053549.
- [29] CHEN Y, WU J, ZHU J, et al. Artesunate provides neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury via the TLR-4/NF- κ B pathway in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(3): 350-356.
- [30] 曹银利, 孙亚洲, 崔清洋, 等. 青蒿琥酯通过抑制 NLRP3 炎性体激活和炎性细胞因子分泌减轻新生大鼠缺氧缺血性脑损伤 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2023, 39(5): 410-415.
- [31] 李媛, 木艳玲, 薛孟周. 青蒿琥酯调控 NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路减轻脑出血小鼠炎症及保护神经功能的作用研究 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(33): 4194-4202.
- [32] ZUO S, GE H, LI Q, et al. Artesunate protected blood-brain barrier via sphingosine 1 phosphate receptor 1/ phosphatidylinositol 3 kinase pathway after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(2): 1213-1228.
- [33] ZHANG T, ZHANG X, LIN C, et al. Artemisinin inhibits TLR4 signaling by targeting co-receptor MD2 in microglial BV-2 cells and prevents lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier leakage in mice [J]. *J Neurochem*, 2021, 157(3): 611-623.
- [34] FORMAN H J, ZHANG H. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9): 689-709.
- [35] YANG X, WU K. Artemisinin alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury via regulation of the forkhead transcription factor O1 signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:

- 7824436.
- [36] 刘莹,王力娜,崔丽丽,等. 青蒿琥酯通过激活 Nrf2 通路增强小鼠脑梗死后的抗氧化能力和减轻神经损伤[J]. 脑与神经疾病杂志,2021,29(6):331-335.
- [37] LU H, WANG B, CUI N, et al. Artesunate suppresses oxidative and inflammatory processes by activating Nrf2 and ROS-dependent p38 MAPK and protects against cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Mol Med Rep,2018,17(5):6639-6646.
- [38] 张艾嘉,王爽,王萍,等. 缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(5):227-240.
- [39] DUAN Q, WU J. Dihydroartemisinin ameliorates cerebral I/R injury in rats via regulating VWF and autophagy-mediated SIRT1/FoxO1 pathway [J]. Open Med (Wars),2023,18(1):20230698.
- [40] PENG T, LI S, LIU L, et al. Artemisinin attenuated ischemic stroke induced cell apoptosis through activation of ERK1/2/CREB/BCL-2 signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(11): 4578-4594.
- [41] SARINA, YAGI Y, NAKANO O, et al. Induction of neurite outgrowth in PC12 cells by artemisinin through activation of ERK and p38 MAPK signaling pathways [J]. Brain Res,2013,1490:61-71.
- [42] ZHANG K, YANG Y, GE H, et al. Neurogenesis and proliferation of neural stem/progenitor cells conferred by artesunate via FoxO3a/p27Kip1 axis in mouse stroke model [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(8): 4718-4729.
- [43] LUAN Y, BAO Y, WANG F. Artesunate regulates the proliferation and differentiation of neural stem cells by activating the JAK-2/STAT-3 signaling pathway in ischemic stroke [J]. Exp Ther Med,2023,25(1):2.
- [44] 刘延英. 斑马鱼模型在神经退行性疾病研究中的应用进展[J]. 中国实验动物学报,2023,31(10):1361-1367.
- [45] ZHAO X, HUANG X, YANG C, et al. Artemisinin attenuates amyloid-induced brain inflammation and memory impairments by modulating TLR4/NF- κ B signaling [J]. Int J Mol Sci,2022,23(11):6354.
- [46] SHI J Q, ZHANG C C, SUN X L, et al. Antimalarial drug artemisinin extenuates amyloidogenesis and neuroinflammation in APP^{swe}/PS1^{dE9} transgenic mice via inhibition of nuclear factor- κ B and NLRP3 inflammasome activation [J]. CNS Neurosci Ther, 2013,19(4):262-268.
- [47] GAO Y, CUI M, ZHONG S, et al. Dihydroartemisinin ameliorates LPS-induced neuroinflammation by inhibiting the PI3K/Akt pathway [J]. Metab Brain Dis, 2020,35(4):661-672.
- [48] ZHAO X, FANG J, LI S, et al. Artemisinin attenuated hydrogen peroxide (H₂O₂)-induced oxidative injury in SH-SY5Y and hippocampal neurons via the activation of AMPK pathway [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): 2680.
- [49] LEE I S, RYU D K, LIM J, et al. Artesunate activates Nrf2 pathway-driven anti-inflammatory potential through ERK signaling in microglial BV2 cells [J]. Neurosci Lett,2012,509(1):17-21.
- [50] THAL D R, WALTER J, SAIDO T C, et al. Neuropathology and biochemistry of A β and its aggregates in Alzheimer's disease [J]. Acta Neuropathol,2014,129(2):167-182.
- [51] KISS E, KINS S, ZÖLLER Y, et al. Artesunate restores the levels of inhibitory synapse proteins and reduces amyloid- β and C-terminal fragments (CTFs) of the amyloid precursor protein in an AD-mouse model [J]. Mol Cell Neurosci,2021,113:103624.
- [52] 袁冬,张云帆,罗妙玲,等. GABA受体调节剂在阿尔茨海默病治疗上的研究进展[J]. 中国药理学杂志,2022,57(21):1810-1816.
- [53] KISS E, KINS S, GORGAS K, et al. Artemisinin-treatment in pre-symptomatic APP-PS1 mice increases gephyrin phosphorylation at Ser270: A modification regulating postsynaptic GABA (A) R density [J]. Biol Chem,2022,403(1):73-87.
- [54] KUHSE J, GROENEWEG F, KINS S, et al. Loss of extrasynaptic inhibitory glycine receptors in the hippocampus of an AD mouse model is restored by treatment with artesunate [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5):4623.
- [55] BASTIAAN R B, MICHAEL S O, CHRISTINE K. Parkinson's disease [J]. Lancet, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [56] 杨鑫星,文倩,张锋. 青蒿素靶向 AC5 调控 BH4 合成保护 6-OHDA 诱导的多巴胺能神经元损伤的作用及机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(7):521.
- [57] LIM H S, PARK G. Artemisinin protects dopaminergic neurons against 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in a mouse model of Parkinson's disease [J]. Biomed Pharmacother,2024,170:115972.
- [58] LI Q, LI S, FANG J, et al. Artemisinin confers neuroprotection against 6-OHDA-induced neuronal injury *in vitro* and *in vivo* through activation of the ERK1/2 pathway [J]. Molecules,2023,28(14):5527.
- [59] RODOLFO T, ANA C C, THIAGO A C, et al. Artesunate ameliorates experimental

- autoimmuneencephalomyelitis by inhibiting leukocyte migration to the central nervous system [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(8):707-714.
- [60] 罗思维,李作孝. 青蒿琥酯对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的神经保护作用及细胞自噬的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(4):64-68.
- [61] KHAKZAD M R, GANJI A, ARIABOD V, et al. Artemisinin therapeutic efficacy in the experimental model of multiple sclerosis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2017, 39(6):348-353.
- [62] MAHDIAN DEHKORDI F, KABOUTARI J, ZENDEHDEL M, et al. The antinociceptive effect of artemisinin on the inflammatory pain and role of GABAergic and opioidergic systems [J]. *Korean J Pain*, 2019, 32(3):160-167.
- [63] ZHU C, ZHU Y, ZHANG G, et al. The analgesic and antidepressant properties of dihydroartemisinin in the neuropathic pain mice: By the downregulation of HnRNPA1 in the spinal cord and hippocampus [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(2):e751.
- [64] 刘莹,王文丽,张国鑫,等. 双氢青蒿素和普瑞巴林联用对神经病理性疼痛小鼠的干预作用及炎症调控机制[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(6):1570-1578.
- [65] CHEN J, ZHANG L, HAO M. Effect of artemisinin on proliferation and apoptosis-related protein expression *in vivo* and *in vitro* [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(7):1488-1493.
- [66] 王晓娇. 青蒿素及其衍生物抑制胶质母细胞瘤效应机制的定量蛋白质组学研究[D]. 昆明:云南大学, 2019.
- [67] WEI S, LIU L, CHEN Z, et al. Artesunate inhibits the mevalonate pathway and promotes glioma cell senescence [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1):276-284.
- [68] LI X Y, ZHAO Y, SUN M G, et al. Multifunctional liposomes loaded with paclitaxel and artemether for treatment of invasive brain glioma [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(21):5591-5604.
- [69] HUANG X J, LI C T, ZHANG W P, et al. Dihydroartemisinin potentiates the cytotoxic effect of temozolomide in rat C6 glioma cells [J]. *Pharmacology*, 2008, 82(1):1-9.
- [70] BERTE N, LOKAN S, EICH M, et al. Artesunate enhances the therapeutic response of glioma cells to temozolomide by inhibition of homologous recombination and senescence [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41):67235-67250.
- [71] NYEIN C M, ZHONG X, LU J, et al. Synthesis and anti-glioblastoma effects of artemisinin-isothiocyanate derivatives [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(71):40974-40983.
- [72] YI R, WANG H, DENG C, et al. Dihydroartemisinin initiates ferroptosis in glioblastoma through GPX4 inhibition [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6):BSR20193314.
- [73] GONG H, GAO M, LIN Y, et al. TUG1/MAZ/FTH1 axis attenuates the antiglioma effect of dihydroartemisinin by inhibiting ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:7843863.
- [74] 董俊清,赵妍妍,姚琦,等. 青蒿琥酯增加人脑胶质瘤细胞CGH-5对 β 射线的敏感性[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(6):588-592.
- [75] 曹鏊. 左旋龙脑与双氢青蒿素对胶质瘤化疗的增敏作用研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2014.
- [76] KIM S H, KANG S H, KANG B S. Therapeutic effects of dihydroartemisinin and transferrin against glioblastoma [J]. *Nutr Res Pract*, 2016, 10(4):393-397.
- [77] TAUBENSCHMID-STOWERS J, ORTHOFER M, LAEMMERER A, et al. A whole-genome scan for Artemisinin cytotoxicity reveals a novel therapy for human brain tumors [J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(3):e16959.
- [78] 李涛,毛霞,张彦琼,等. 基于转录组测序和网络药理学探究青蒿琥酯干预U87和U251脑胶质瘤细胞的药效差异机制[J]. *药科学报*, 2023, 58(6):1475-1483.
- [79] LIAN S, SHI R, HUANG X, et al. Artesunate attenuates glioma proliferation, migration and invasion by affecting cellular mechanical properties [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(2):984-990.
- [80] ACKERMANN A, ÇAPCI A, BUCHFELDER M, et al. Chemical hybridization of sulfasalazine and dihydroartemisinin promotes brain tumor cell death [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):20766.
- [81] DING W, LIAO L, LIU J, et al. Lower dose of metformin combined with artesunate induced autophagy-dependent apoptosis of glioblastoma by activating ROS-AMPK-mTOR axis [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 430(1):113691.
- [82] HE Y P, XU L Y, LI Y B, et al. Synergistic integration of dihydro-artemisinin with γ -aminobutyric acid results in a more potential anti-depressant [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 110(9):104769.
- [83] HUANG S, GALAJ E, WANG J, et al. Repurposing antimalarial artesunate for the prophylactic treatment of depression: Evidence from preclinical research [J]. *Brain Behav*, 2023, 13(1):e2833.

[责任编辑 周冰冰]