

双氢青蒿素及其红斑狼疮新适应症研究概述

杨岚*, 张东

中国中医科学院中药研究所青蒿素研究中心, 北京 100700

* 联系人, E-mail: lyang@icmm.ac.cn

2017-02-15 收稿, 2017-03-21 修回, 2017-03-22 接受, 2017-05-03 网络版发表

国家重大新药创制科技重大专项(2013ZX09301307001002)和中国中医科学院自主选题(ZZ2014009)资助

摘要 双氢青蒿素为青蒿素第一代衍生物, 其抗疟药效高于青蒿素10倍, 复燃率低至1.95%, 是高效、速效、低毒的抗疟药。屠呦呦课题组继20世纪90年代初将抗疟药双氢青蒿素研发上市后, 即开始双氢青蒿素新适应症的探索研究, 其中治疗红斑狼疮的研究取得了重大进展, 已完成临床前研究并获得国家食品药品监督管理局临床试验批件。本文对双氢青蒿素及其红斑狼疮适应症的相关研究进行了总结。

关键词 双氢青蒿素, 系统性红斑狼疮, 新适应症, 盘性红斑狼疮

1972年, 中国中医科学院中药研究所屠呦呦课题组从中药青蒿中分离得到抗疟活性化合物——青蒿素, 在确证其化学结构研究过程中, 采用化学反应、元素分析、波谱分析等方法初步推测为倍半萜内酯类化合物, 为确证结构中羰基的存在, 1973年用硼氢化钠还原青蒿素得到了双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA), 此反应证实, 青蒿素结构中内酯环的羰基还原成羟基。双氢青蒿素结构中由于羟基的引入, 不但提高了抗疟活性, 还成为合成一系列青蒿素类衍生物的切入点, 由此研发上市的抗疟药有青蒿琥酯、蒿甲醚、蒿乙醚。药物体内代谢研究结果显示, 青蒿琥酯、蒿甲醚、蒿乙醚的体内主要的活性代谢产物为双氢青蒿素, 即这类药物在体内主要是通过代谢为双氢青蒿素(原药)而发挥作用。

1992年, 屠呦呦课题组研发的抗疟新药“双氢青蒿素原料及其片剂”获得《新药证书》(92卫药证字X-65, 67号), 其抗疟药效高青蒿素10倍, 复燃率低至1.95%。临床试验证明, 其对恶性疟、脑型疟及多重抗性疟有特效。1993年, 北京市科泰新技术公司将双氢青蒿素片(科泰新)推向非洲市场, 20世纪末至21世

纪初在东非同类产品市场占有率居第一, 在西非市场名列第二。英国《泰晤士报》曾经载文称, “科泰新挽救了数百万非洲人的生命”, 是“来自中国的‘神药’正在成为非洲人抵抗疟疾的有利武器”。2006年, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)实施全球范围内停止青蒿素类单方口服药物的生产和销售, 推荐使用以青蒿素类药物为基础的复合药物治疗法(artemisinin based combination therapies, ACTs), 目的是延缓青蒿素类药物耐药性的产生。双氢青蒿素单方制剂已退出市场。目前双氢青蒿素的临床应用仅见于WHO推荐的复方双氢青蒿素哌喹片剂。

青蒿素自问世以来, 就以其独特的含过氧基团的倍半萜内酯结构而受到医药研究者的关注。研究发现, 青蒿素类药物除抗疟原虫作用外, 还具有抗其他寄生虫、抗肿瘤、抗病毒、免疫调节等药理活性, 显示出其在临床新适应症方面的巨大潜力。屠呦呦课题组从20世纪90年代开始双氢青蒿素新适应症的探索研究, 在治疗红斑狼疮方面取得阶段性成果, 已完成临床前研究并得到国家食品药品监督管理局(State Food and Drug Administration, SFDA)临床试验批准。

引用格式: 杨岚, 张东. 双氢青蒿素及其红斑狼疮新适应症研究概述. 科学通报, 2017, 62: 2007–2012

Yang L, Zhang D. Summary of dihydroartemisinin and its application for the treatment of lupus erythematosus (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 2007–2012, doi: 10.1360/N972014-01370

1 红斑狼疮及其治疗药物的现状

1.1 红斑狼疮临床表现

红斑狼疮是一种自身免疫性疾病,可分为系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)和盘状红斑狼疮(discoid lupus erythematosus, DLE)两大类, DLE病变局限于皮肤,也可转化为SLE^[1]. SLE好发于生育年龄女性,多见于15~45岁年龄段,女:男为7:1~9:1. 在美国多地区的流行病学调查报告显示, SLE的患病率为14.6~22人/10万人;我国大样本的一次性调查(>3万人)显示, SLE的患病率为70人/10万人, 妇女中则高达113人/10万人. SLE临床表现复杂多样,多数呈隐匿起病,开始仅累及1~2个系统,表现轻度的关节炎、皮疹、隐匿性肾炎、血小板减少性紫癜等,部分患者长期稳定在亚临床状态或轻型狼疮,部分患者可由轻型突然变为重症狼疮,更多的则由轻型逐渐出现多系统损害;也有一些患者起病时就累及多个系统,甚至表现为狼疮危象. SLE的自然病程多表现为病情的加重与缓解交替^[2]. 在临床上SLE的主要死亡原因之一是由狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)引起肾功能衰竭. LN是SLE最常见的脏器损伤和主要致死原因之一,其特征是产生过多的自身抗体,导致大量免疫复合物沉积. LN患者约占SLE患者的70%,肾活检显示几乎所有SLE均有肾脏病理学改变,15%~30%患者不能得到缓解,并最终发展为终末期肾衰^[3].

系统性红斑狼疮是自身免疫介导的,以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病. 血清中出现以抗核抗体为代表的多种自身抗体和多系统受累是SLE的两个主要临床特征. 一般认为,它主要是由于体液免疫的B淋巴细胞反应性过高,促进免疫球蛋白、抗白细胞抗体、dsDNA抗体等分泌细胞产生相关抗体和免疫复合物,免疫复合物在不同脏器和组织内沉积,尤其是在肾小球基底膜内沉积,导致的III型变态反应所致.

1.2 红斑狼疮治疗药物

针对红斑狼疮,目前并没有根治的药物或其他干预手段,尽管国内外研究学者开展了大量深入的研究,红斑狼疮发病的确切分子机制依然未被完全阐明^[4]. 对轻型红斑狼疮患者,虽有疾病活动,但症状轻微,仅表现光过敏、皮疹、关节炎或轻度浆膜炎,

而无明显内脏损害. 主要的药物治疗包括非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、抗疟药(常用氯喹或羟氯喹)、小剂量激素(泼尼松 $\leq 10 \text{ mg d}^{-1}$)等. 对中、重型患者,主要药物治疗包括糖皮质激素(泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙),在控制SLE活动的前提下,加用免疫抑制剂联合治疗,可选用的免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等,联合应用可更快地诱导病情缓解和巩固疗效,并避免长期使用较大剂量激素导致的严重不良反应,但免疫抑制剂也有骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害等诸多不良反应^[2].

迄今,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗红斑狼疮的药物包括1948年批准的阿司匹林,1955年批准的羟基氯喹和糖皮质激素,时隔55年,直至2011年才又批准了一个新的红斑狼疮治疗药物贝利木单抗(benlysta),可见开发红斑狼疮治疗药物之艰难.

贝利木单抗通过静脉注射给药直接进入血液,是有史以来第一个作用于B淋巴细胞刺激因子(BLyS)蛋白的抑制剂,也是第一个用于治疗红斑狼疮的单抗药物. 贝利木单抗对B细胞有高度亲和力,是人源化IgG1型单克隆抗体,其与B细胞表面的刺激因子结合后阻止B细胞发育成熟,使产生自身抗体的B淋巴细胞凋亡. 临床试验结果显示,贝利木单抗有助于患者减少疾病的严重发作和使用类固醇的剂量,适用于治疗活动性、自身抗体阳性的正在接受标准治疗的SLE成年患者,但尚未曾验证其在有严重活动性狼疮肾炎或严重活动性中枢神经系统狼疮患者中的疗效. 贝利木单抗在临床试验中常见不良反应($\geq 5\%$),包括恶心、腹泻、发热、鼻咽炎、支气管炎、失眠、肢体疼痛、抑郁、偏头痛和咽炎^[5].

2 DHA治疗红斑狼疮药理作用及机制

采用BXS和MRL/lpr小鼠(*Mus musculus*)两个常用的红斑狼疮动物模型,对DHA进行了药效及其作用机制研究.

2.1 BXS狼疮模型小鼠实验

BXS小鼠是雌性C57BL和雄性SB小鼠杂交后的重组近交品系. BXS小鼠由于Y染色体连锁的自身免疫增强子Yaa基因的作用,雄鼠发病早,雌鼠发病晚,病情随月龄增加而加重. BXS小鼠有类似人

SLE临床表现,如淋巴结肿大、脾肿大、免疫复合物肾小球基底膜沉积等。淋巴细胞对SLE产生和发展有直接影响,表现CD₄细胞能辅助B细胞合成自身抗体,CD₈抑制自身抗体产生。发病的雄性BXSB小鼠B淋巴细胞的增殖速度升高,而凋亡速度显著降低,B细胞更新速度决定BXSB小鼠脾脏B淋巴细胞生长速度大于消灭的速度,导致外周B细胞总数增加,使小鼠的淋巴细胞处于高比例的级联状态,产生大量免疫球蛋白,而发生自身免疫性疾病SLE^[6]。BXSB小鼠2月龄出现肾脏病理改变,3月龄出现生化指标改变。其发病后可出现血清抗核抗体滴度升高、蛋白尿、水肿、淋巴结肿大、低补体血症、高丙种球蛋白血症等表现,肾病理以膜性增生性肾小球肾炎为特征,其生化指标和病理表现与人类LN类似^[7]。

徐丽敏等人^[6]选择雄性BXSB小鼠,分成空白组(生理盐水)、对照组(强的松6.3 mg kg⁻¹ d⁻¹)和实验组(DHA 12.5, 25, 50 mg kg⁻¹ d⁻¹),连续给药45 d。采用Macart和直接免疫荧光方法检测BXSB小鼠尿蛋白、脾脏T细胞亚群和B细胞。结果显示,DHA和强的松均可明显降低BXSB小鼠尿蛋白含量,强的松优于DHA,DHA高、中剂量效果相同且高于低剂量组;强的松组CD₈和CD₄淋巴细胞均低于空白组,而DHA的中、高剂量组CD₈和CD₄淋巴细胞均高于空白组;DHA组和强的松组B淋巴细胞都明显低于空白组。结论是DHA通过阻止B淋巴细胞增殖,促进CD₈T淋巴细胞增殖,而直接和间接抑制B淋巴细胞活性,减少免疫球蛋白自身抗体产生,从而达到治疗SLE的作用,即DHA上调BXSB小鼠的T淋巴细胞,下调B淋巴细胞,具有双向调节免疫作用,而强的松对T淋巴细胞和B淋巴细胞均有较强的抑制作用,表现为对免疫系统的完全抑制,长期服用可降低机体的免疫功能。由于大多数红斑狼疮患者需要长期甚至终身用药,相比激素类药物,DHA在治疗红斑狼疮的安全性方面具有独特优势。

董妍君等人^[7,8]通过观察DHA对BXSB雄性小鼠血清中抗ds-DNA抗体及TNF α 水平的影响,BXSB小鼠LN病理改变的影响及其对肾组织核蛋白提取物中NF- κ B的活化和NF- κ B p65蛋白表达的影响,探讨了DHA治疗系统性红斑狼疮分子机制。BXSB雄性小鼠,分为模型组(生理盐水)和DHA给药组(125, 25, 5 mg kg⁻¹),灌胃给药,连续7~10 d。摘眼球取血,检测血清中的抗ds-DNA抗体和TNF α 的水平,取肾脏组织进行病

理学检查及检测肾组织核蛋白提取物中NF- κ B p65蛋白的表达和NF- κ B的活化。结果显示,与模型组比较,DHA高、中剂量组抗ds-DNA抗体及TNF α 水平显著降低,肾脏组织病理改变明显减轻。因此,DHA能抑制BXSB小鼠血清抗ds-DNA抗体的生成,相应减少抗ds-DNA抗体与相应抗原结合形成的免疫复合物,从而改善LN的活动程度;基于TNF α mRNA肾脏局部表达量的增加可能会引起肾脏功能和结构多方面的改变,而在SLE肾炎向肾小球硬化的发展过程中发挥作用,推测DHA是通过抑制血清中前炎症因子TNF α 的分泌,而改善BXSB小鼠LN的病理状态。采用免疫荧光法检测小鼠肾脏组织结果显示,模型组及DHA低剂量组中多种免疫球蛋白(IgG, IgA, IgM)和补体(C₃>C_{1q})的荧光检测呈强阳性,DHA高、中剂量组除IgG和补体C₃呈微弱阳性外,IgA, IgM和补体C_{1q}均为阴性;与模型组比较,DHA 3个剂量组BXSB小鼠肾组织核蛋白提取物中NF- κ B的活化及其p65蛋白的表达均有不同程度的降低。推测DHA可能通过抑制肾组织中NF- κ B的活化及其p65蛋白的表达,以及抑制多种免疫球蛋白及补体在肾组织的沉积,从而减轻BXSB小鼠LN的病理损害。Li等人^[9]用BXSB小鼠及其腹膜巨噬细胞,通过体内和体外实验,进一步探讨了DHA对前炎症因子TNF α 及其信号转导通路的作用。结果显示,DHA能显著降低BXSB小鼠体外脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)刺激腹膜巨噬细胞培养上清液中和体内血清中TNF α 的水平;DHA在250, 25和2.5 μ mol L⁻¹浓度下,可抑制体外培养腹膜巨噬细胞的NF- κ B p65核转位;DHA在125和25 mg kg⁻¹剂量下,可抑制BXSB小鼠体内肾脏组织NF- κ B p65蛋白表达、NF- κ B的活化和I κ B- α 蛋白降解。I κ B- α 蛋白因在细胞质内与NF- κ B结合而阻止其进入细胞核,当I κ B- α 被磷酸化后就被蛋白酶降解,使NF- κ B得以释放并进入细胞核发挥转录激活作用,推测DHA通过抑制NF- κ B信号通路上游I κ B蛋白降解而降低NF- κ B的核转位,使BXSB小鼠血清和腹腔巨噬细胞的炎症细胞因子TNF α 水平降低,改善炎症过程,从而达到治疗红斑性狼疮的作用。

2.2 MRL/lpr狼疮模型小鼠实验

MRL/lpr是常用的SLE动物模型之一,MRL/lpr小鼠的症状与人类红斑狼疮相似,包括显著的血清自身抗体、免疫复合物肾小球肾炎、血管炎等。MRL/lpr

小鼠由美国Jackson实验室的Murphy和Roths在1978年培育成功. MRL/lpr含有与细胞自发性程序性死亡有关的 F_{as} 基因隐性突变, 出现淋巴细胞增生基因, 导致T细胞增生, 全身淋巴结肿大, 加速了自身免疫反应, 出现侵蚀性关节炎, 抗DNA、抗Sm、抗Su、抗核糖P抗体、高滴度抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、高丙种球蛋白血症, 1/2出现类风湿因子(rheumatoid factor, RF). 肾脏损害为亚急性增生性肾小球肾炎, 轻中度蛋白尿. 发病无性别优势. 其50%死亡率发生于第5个月^[10].

黄明等人^[3]通过观察DHA对狼疮模型鼠MRL/lpr小鼠的肾脏病理和SIGIRR相关蛋白表达的影响, 及其在体外对人肾小管上皮细胞HK-2细胞LPS炎症损伤的作用, 探究DHA治疗狼疮肾炎与TLR4/NF- κ B信号通路的关系, 以及该治疗效应与SIGIRR诱导的免疫负调控的相关性. 将MRL/lpr狼疮小鼠分为模型组、DHA (25, 50, 100 mg kg⁻¹)治疗组、阳性对照组(强的松, 5 mg kg⁻¹), 另取C57BL/6小鼠为正常对照组, 共给药12周. 肾脏病理结果显示, 模型组小鼠肾脏受损, DHA各给药组及强的松药物组肾脏损伤有所减轻或基本恢复正常; DHA 100 mg kg⁻¹组相比模型组, SIGIRR蛋白表达有一定的升高, 且随DHA剂量增加该蛋白表达有升高趋势; DHA 25 mg kg⁻¹组相比模型组IRAKI蛋白表达显著升高, 且随着DHA剂量升高, 其表达有下降趋势. 在体外, 以10 μ g mL⁻¹ LPS刺激人肾小管上皮细胞HK-2细胞, 分别加入0.67, 2.00, 6.00 μ g mL⁻¹ DHA, 结果显示, 不同浓度DHA能抑制CCL2的分泌, 0.67 μ g mL⁻¹ DHA作用24 h能显著增加SIGIRR的表达, 且SIGIRR表达量随着时间延长有逐渐升高的趋势. 推测DHA是通过升高肾脏SIGIRR表达, 降低IRAKI表达量, 减弱了TLR4/NF- κ B信号通路激活的下游炎症反应, 从而抑制MRL/lpr鼠狼疮肾炎的发展. DHA对LPS诱导的体外HK-2炎症损伤的抑制作用与CCL2分泌减少及SIGIRR表达增加有关, 这与DHA对MRL/lpr鼠狼疮肾炎的体内作用机制一致. Huang等人^[11]研究了DHA对LPS诱导的MRL/lpr狼疮鼠脾细胞活性和TLR4 (Toll-like receptor 4)/IRF (interferon regulatory factor)信号通路活化的影响. 取MRL/lpr狼疮鼠脾脏, 分离、制备和培养脾细胞, 用不同浓度的DHA (0.1~10 μ mol L⁻¹)和LPS (10 μ g mL⁻¹)刺激脾细胞. 结果发现, DHA呈剂量依赖性地抑制LPS诱导的MRL/lpr狼疮鼠脾细胞增殖, 降低LPS诱导的

TLR4蛋白表达, 抑制LPS诱导的IRF3的磷酸化和在脾细胞核中的表达, 抑制LPS诱导的IRF7在脾细胞质和细胞核中的表达, 显著减少LPS诱导的脾细胞中IFN- α 和IFN- β 的产生. 推测DHA可能是通过抑制TLR4/IRF/IFN信号通路而抑制LPS诱导的脾细胞活化, 从而达到DHA对MRL/lpr狼疮鼠的治疗作用.

综上所述, DHA治疗红斑狼疮的药效在BXS和MRL/lpr小鼠红斑狼疮动物模型上得到了证实, DHA可抑制B淋巴细胞活性, 抑制血清抗ds-DNA抗体的生成, 降低模型小鼠尿蛋白含量, 减少免疫球蛋白自身抗体产生, 减轻免疫复合物的形成, 减少肾脏组织损伤, 从而达到对红斑狼疮的治疗作用. 对DHA的抗炎免疫的分子作用机制研究显示, 其活性作用可能与抑制NF- κ B的活化和核转位, 从而降低血清中TNF α 的水平, 抑制TLR4/NF- κ B信号通路激活下游炎症反应, 阻滞TLR4/IRF/IFN信号通路而抑制脾细胞活化等有关, 确切的作用机制有待深入研究.

3 双氢青蒿素片治疗红斑狼疮临床预实验

屠呦呦课题组在完成双氢青蒿素治疗红斑狼疮药效学 and 安全性研究的基础上, 1995~1997年, 委托北京中医医院进行了双氢青蒿素片治疗对红斑狼疮的临床观察, 以双氢青蒿素片(每片20 mg)每日口服60或80 mg, 一次顿服, 4周为1疗程, 平均2.23个疗程(9.1周), 治疗36例系统性红斑狼疮, 显效1例, 有效30例, 无效5例; 治疗37例盘状红斑狼疮, 显效18例, 有效18例, 无效1例. 除7例诉胸闷、恶心、胃脘不适感可自动缓解外, 无其他不良反应. 双氢青蒿素片对各种光敏性红斑皮损消退效果明显, 对关节痛等全身症状及全细胞减少、贫血、血小板减少、尿蛋白阳性、血沉增快、ANA阳性、ds-DNA阳性、sm抗体阳性、病理检查阳性等指标均有不同程度的改善, 对同时服用激素的SLE患者, 均未增加用量且逐渐减少激素用量至5 mg d⁻¹维持量时, 病情仍可好转, 说明该药对红斑狼疮疗效肯定, 且无明显毒副作用.

4 结语

红斑狼疮为慢性或进行性自身免疫性疾病, 需要长期用药, 而常用的激素类和免疫抑制剂的长期用药会引发严重的副作用, 因此临床上迫切需要新类型的高效低毒的治疗药物. 双氢青蒿素用于红斑狼疮的治疗是受到抗疟药——氯喹的启发, 氯喹在临

床上对盘性及系统性红斑狼疮有一定疗效,其同类化合物羟基氯喹被美国FDA批准为红斑狼疮治疗药物,为目前临床治疗类风湿、红斑狼疮等自身免疫性疾病的基础用药。屠呦呦课题组在20世纪90年代开展DHA治疗红斑狼疮的临床前研究,先后委托北京大学第三附属医院、北京大学医学部、中国药品食品检定研究院进行了药理毒理学实验,初步确证了DHA治疗红斑狼疮的有效性和安全性。在此基础上,又通过临床预试验初步验证了其有效性和安全性,获得《中国发明专利》授权^[12]。2004年“双氢青蒿素片治疗红斑狼疮”获得《药物临床研究批件》(批件号:2004L0208)。由于该临床批件过期,屠呦呦课题组又

按现行药品审评规定,补充完善了药学研究及部分药理毒理临床前研究内容,2016年重新获得《药物临床试验批件》(批件号:2016L02562)。根据双氢青蒿素对红斑狼疮新适应症的临床前药理毒理和临床预实验的结果,以及其作为抗疟药多年的临床应用基础,认为双氢青蒿素具备开发成为新一代治疗红斑狼疮的安全、有效药物的潜质。基于双氢青蒿素所具有的独特的含过氧基团的倍半萜内酯结构不同于现有的红斑狼疮治疗药物,进一步深入研究和揭示其作用机制,对青蒿素类药物治疗红斑狼疮等自身免疫性疾病的临床应用和新型药物的开发具有指导意义。

参考文献

- 1 Zhao B. Clinical Dermatology (in Chinese). 2nd ed. Nanjing: Jiangsu Science and Technology Press, 1996. 569–582 [赵辩. 临床皮肤病学. 第2版. 南京: 江苏科学技术出版社, 1996. 569–582]
- 2 Rheumatology Branch of Chinese Medical Association. Guide for diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) (in Chinese). Chin J Rheumatol, 2010, 14: 342–346 [中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南. 中华风湿病杂志, 2010, 14: 342–346]
- 3 Huang M, Jin X K, Cai Q C, et al. Therapeutic effect of DHA on lupus nephritis and its relationship with SIGIRR inducing immune negative regulation (in Chinese). Chin J Immun, 2015, 31: 1637–1641 [黄明, 金小康, 蔡庆超, 等. 双氢青蒿素治疗狼疮肾炎与SIGIRR诱导免疫负调控的相关性. 中国免疫学杂志, 2015, 31: 1637–1641]
- 4 Eisenberg R. Why can't we find a new treatment for SLE? J Autoimmun, 2009, 32: 223–230
- 5 Wiglesworth A K, Ennis K M, Kockler D R. Belimumab: A BLyS-specific inhibitor for systemic lupus erythematosus. Ann Pharmacother, 2010, 44: 1955–1961
- 6 Xu L M, Chen X R, Tu Y Y. Effect of hydroartemisinin on lupus BXSB mice (in Chinese). Chin J Dermatol Integ Trad West Med, 2002, 1: 19–20 [徐丽敏, 陈学荣, 屠呦呦. 双氢青蒿素对狼疮性BXSB小鼠的作用. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2002, 1: 19–20]
- 7 Dong Y J, Li W D, Tu Y Y, et al. Effect of dihydro-qinghaosu on auto-antibody production, TNF α secretion and pathologic change of lupus nephritis in BXSB mice (in Chinese). Chin J Integr Trad West Med, 2003, 23: 676–679 [董妍君, 李卫东, 屠呦呦, 等. 双氢青蒿素对BXSB狼疮小鼠自身抗体产生、TNF- α 分泌及狼疮性肾炎病理改变的影响. 中国中西医结合杂志, 2003, 23: 676–679]
- 8 Dong Y J, Li W D, Tu Y Y, et al. The effects of DQHS on the pathologic changes in BXSB mice lupus nephritis and the effect mechanism (in Chinese). Chin Pharmacol Bull, 2003, 19: 1125–1128 [董妍君, 李卫东, 屠呦呦, 等. 双氢青蒿素对BXSB小鼠狼疮肾炎的作用及机制研究. 中国药理学通报, 2003, 19: 1125–1128]
- 9 Li W D, Dong Y J, Tu Y Y, et al. Dihydroarteannuin ameliorates lupus symptom of BXSB mice by inhibiting production of TNF-alpha and blocking the signaling pathway NF- κ B translocation. Int Immunopharmacol, 2006, 6: 1243–1250
- 10 Zhang B, Tang F L. Research progress on MRL/lpr lupus-prone mice (in Chinese). Chin J Rheumatol, 2006, 10: 110–113 [张飏, 唐福林. 系统性红斑狼疮模型鼠MRL/lpr研究进展. 中华风湿病学杂志, 2006, 10: 110–113]
- 11 Huang X, Xie Z, Liu F, et al. Dihydroartemisinin inhibits activation of the Toll-like receptor 4 signaling pathway and production of type I interferon in spleen cells from lupus-prone MRL/lpr mice. Int Immunopharmacol, 2014, 22: 266–272
- 12 Tu Y Y, Yang L. Drug combination containing dihydroartemisinin for treatment of lupus erythematosus and photosensitivity diseases (in Chinese). PRC Patent, 99103346.9, 2003-07-30 [屠呦呦, 杨岚. 治疗红斑狼疮和光敏性疾病的含双氢青蒿素的药物组合物. 中华人民共和国专利, 99103346.9, 2003-07-30]

Summary for “双氢青蒿素及其红斑狼疮新适应症研究概述”

Summary of dihydroartemisinin and its application for the treatment of lupus erythematosus

YANG Lan* & ZHANG Dong

Artemisinin Research Center, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

* Corresponding author, E-mail: lyang@icmm.ac.cn

Dihydroartemisinin (DHA) is the first generation of artemisinin derivatives with the antimalarial activity 10 times higher than artemisinin and recurrence rate as low as 1.95%. Since DHA was developed and marketed as a new antimalarial drug in 1992, Tu Youyou's group has been paying attention to explore new clinical indications of DHA. The project of DHA for the treatment of lupus has made a great progress, which preclinical studies have been completed and the application for its clinical trials was approved by SFDA in 2016.

Lupus erythematosus (LE) is a chronic autoimmune disease in which the human immune system becomes hyperactive and attacks healthy tissues including joints, skin, kidneys, blood cells, heart, and lungs. Systemic lupus erythematosus (SLE) and discoid lupus erythematosus (DLE) are two common forms of LE. Lupus nephritis is the most common severe systemic manifestation of SLE affecting up to 50% of adult patients during the course of their disease. Antimalarials, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and local agents are widely used for the treatment of mild manifestations of lupus. For patients with moderate or severe disease, glucocorticoids are the mainstay of therapy in the acute phase. For disease modification in the induction and maintenance phase, various immunosuppressive or immunomodulatory drugs alone or in combination are used. Biologic therapies have been used to treat moderate-to-severe SLE. In 2011, Belimumab gained regulatory approval as the first biologic therapy for SLE treatment. In a word, standard treatment regimens that are commonly used, target inflammation non-specifically and cause immune suppression giving rise to increased risks of debilitating side effects. So more effective and less toxic treatments are needed.

DHA has better efficiency and lower toxicity in antimalarial compared with hydroxychloroquine which is also used as LE treatment. The efficacy and mechanism of DHA for treating lupus was tested on BXSB mice and lupus-prone MRL/lpr mice, the two commonly used animal models of SLE. In BXSB mice, DHA could promote the proliferation of CD₄ and CD₈ T cells through inhibiting proliferation and decreasing the level of secretory autoantibody of B cells, resulting in the treating effect on lupus; DHA may relieve damage in lupus nephritis and inhibit the expression of NF- κ B p65 in lupus nephritis; DHA could inhibit the production of anti-dsDNA antibody and secretion of TNF α and improve the pathologic lesion of lupus nephritis; inhibitory effects of DHA on TNF α production may result from the block in the NF- κ B signaling pathway upstream of I κ B degradation. In lupus-prone MRL/lpr mice, DHA could inhibit development of mouse lupus nephritis through increasing SIGIRR expression which inhibited TLR4/NF- κ B signal pathway; DHA inhibited CCL2 secretion of HK-2 cells which were irritated by LPS, and it may be associated with increased expression of SIGIRR; DHA inhibits LPS-induced cell activation possibly by suppressing the TLR4/IRF/IFN pathway in spleen cells. All the results suggest that DHA has the potential therapeutic utility for the treatment of SLE.

Furthermore, a preliminary clinical trial observation for curing LE with DHA was carried out. Seventy-three patients, including 36 cases of SLE and 37 cases of DLE, received DHA oral tablets, 60 or 80 mg d⁻¹ for a median of 9.1 weeks. The effective rate of SLE and DLE were 86.1% (31/36) and 97.3% (36/37), respectively and no serious adverse effects were observed. So DHA is potential to become a new efficacy and safety drug in the treatment of LE.

dihydroartemisinin, systemic lupus erythematosus (SLE), new clinical indications, discoid lupus erythematosus (DLE)

doi: 10.1360/N972017-00172