

青蒿素及其衍生物的药物安全性研究进展与减毒对策分析*

张世闯¹, 郭源辉¹, 刘 婕¹, 李 映², 段佳佳^{2**}, 江 涛^{2**}

(1. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心, 河南省遗传罕见病医学重点实验室, 国家代谢性疾病临床医学研究中心洛阳分中心 洛阳 471003; 2. 河南科技大学第一附属医院 洛阳 471003)

摘 要:随着青蒿素及其衍生物的广泛应用,其安全性也变得尤为重要。既往研究显示,青蒿素及其衍生物在临床使用中会出现恶心、呕吐、腹泻等不良反应,但都在可控范围内。在动物实验中,其在较高剂量下会对肾脏、肝脏、心脏、神经、血液、胚胎、DNA 产生毒性作用。通过联合用药或改变药物的给药方式、溶剂、制剂类型可以减缓或消除毒性及不良反应。本篇主要对于青蒿素及其衍生物的药物安全性、毒性机制以及减毒对策进行论述,以提高对于青蒿素及其衍生物潜在毒性的认识并为临床中对于该药物的安全使用提供参考。

关键词:青蒿素及其衍生物 安全性 毒性 减毒对策

doi: 10.11842/wst.20220513014

中图分类号: R285.1

文献标识码: A

青蒿素是一种倍半萜内酯化合物,含有特殊的过氧基团结构,与治疗疟疾和癌症所涉及的细胞毒性密切相关,是我国科研工作者从黄花蒿中提取出来的抗疟药物,因其低毒、安全、快速杀灭疟原虫等药理学特点,已作为治疗疟疾的首选药物^[1]。进一步研究发现,青蒿素对于治疗肿瘤、肺动脉高压、糖尿病、肺纤维化^[2]等多种疾病都具有良好疗效,被广泛应用在临床的治疗中。目前,青蒿素已有多种衍生物,除了常见的蒿甲醚和蒿乙醚、青蒿琥酯、双氢青蒿素外,近年来还合成了SM1052、SM1044、SM1039、TPN18505等新型青蒿素衍生物。青蒿素及其衍生物(Artemisinin and its derivatives, ARTs)可促进癌细胞凋亡,诱导细胞周期停滞和自噬,抑制癌细胞入侵和迁移^[3]。ARTs在临床使用中会出现诸如呕吐、头疼和腹泻等不良反应,表明该药物存在潜在的安全性问题^[4]。为了更好地服务临床,对于青蒿素新型衍生物的开发以及其毒

理学的相关实验和研究也逐渐深入。相关动物毒性研究表明^[5],较高剂量的ARTs会对肝脏、肾脏、胚胎、神经、血液等造成损害(见表1),其中蒿甲醚和蒿乙醚主要会引起神经损害,双氢青蒿素主要引起胚胎损害,然而与ARTs大剂量毒性相关的临床试验相对缺乏。在动物实验中,ARTs的长期给药会引起毒性。与肌肉注射相比,口服摄入青蒿素是一种相对安全的给药途径^[5]。目前ARTs在临床使用中的安全性问题亟待解决。因此,本文主要针对ARTs的安全性研究现状、毒性机制以及减毒对策进行分析概述,拓展对于ARTs毒性的认识并期推动对于此类药物的深入研究。

1 ARTs的基本性质

1.1 化学结构式

具体见图1。

收稿日期:2022-05-13

修回日期:2022-10-27

* 河南省卫生健康委员会医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200570):双氢青蒿素通过抑制TGF-β/Smads信号通路改善db/db小鼠糖尿病肾病纤维化,负责人:刘婕。

** 通讯作者:段佳佳,博士,主管技师,主要研究方向:肠-脑轴参与药物作用及毒理的机制研究;江涛,硕士,副主任技师,主要研究方向:临床检验诊断学在疾病诊断中的应用。

醚治疗小鼠后,观察到小鼠身体和肝脏的重量大幅下降。两种药物都引起组织结构的变化、坏死、脂肪的沉积和肝脏肥大。其中谷草转氨酶和谷丙转氨酶水平的上升显示了蒿甲醚和复方蒿甲醚对肝脏的毒性作用,结果表明长期使用蒿甲醚和复方蒿甲醚,即使剂量较小,对小鼠的身体和肝脏也产生毒性作用^[13]。Abolaji等^[14]对雌性大鼠研究表明蒿甲醚和苯苄碱共同给药可能会增加动脉粥样硬化以及肝肾功能损害的风险,Owumi等^[15]通过研究表明重复给予蒿甲醚-苯苄醇可能导致肝脏毒性。由于存在肝脏毒性病例,不建议将ARTs与补充和替代药物联合使用,直到临床试验证明未经批准的联合治疗的安全性^[16]。但是ARTs可能导致肝损伤的原因尚不清楚。目前对于ARTs的肝脏毒性报道较少^[17],且相关机制尚未明确,今后应加强在此方面的研究且临床用药时应充分注意,减少易过敏人群此类药物的使用。

2.2 肾脏毒性

已有的动物和人体实验显示,ARTs长期给药会产生肾脏毒性,危害身体健康。Li等^[18]对感染疟原虫的大鼠静脉注射青蒿琥酯,发现 $42.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的青蒿琥酯中,50%的动物出现血管坏死; $240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 青蒿琥酯(比治疗剂量高100倍)时,动物也显示出中度的肾衰竭迹象。然而在停止用药后的第8天,所有实验小鼠的肾脏损伤都逐渐恢复正常,表明青蒿琥酯引起的肾脏毒性可能是可逆的^[18]。吴喜利等^[17]用不同浓度的青蒿素培养大鼠肾小球系膜细胞,结果发现肾小球系膜细胞的增殖受到抑制并且凋亡数目增加。肾小球系膜细胞异常凋亡会导致肾小球硬化^[19]。Eid Refaat等^[20]研究发现在组织学上,蒿甲醚治疗的肾脏显示肾小球萎缩、肾小囊腔扩宽、肾小管退化、轮廓紊乱、内部有液泡出现。在超微结构上,肾小球内皮细胞肥大、基底膜不规则、足突紊乱、滤过裂隙破坏。肾小管细胞显示细胞基底内褶缺失、细胞质空泡化、线粒体多态性受损肿胀、毛细血管腔微绒毛缺失^[20]。此外通过注射青蒿琥酯来治疗疟疾时,患者出现延迟溶血并伴有严重的急性肾损伤。研究表明急性肾损伤是使用青蒿琥酯后出现的严重并发症。急性肾损伤是疟疾的常见并发症,但由青蒿琥酯导致的延迟溶血及并发产生肾损害的发生率及其机制目前尚不清楚^[21],故需对ARTs的肾脏毒性机制、作用机理、临床及药理作用等方面进行深入研究,以确保其肾脏治疗用药的安全。

全性。

2.3 神经毒性

动物体内实验中已证明ARTs具有神经毒性,主要表现为听力损伤、震颤等。通过组织学检查发现一些动物的脑干及前庭系统中部分核团的神经元发生病变,如神经元染色质出现溶解坏死及胞体肿大、胞浆空泡等^[22-23]。Wesche等^[24]研究发现青蒿素、蒿甲醚、双氢青蒿素、蒿乙醚均可引起乳酸脱氢酶的释放而导致神经元细胞死亡。动物的体内研究发现大剂量蒿甲醚或蒿乙醚会使犬类动物出现运动障碍,步态紊乱、疼痛反应反射减弱等症状,这些青蒿素类药物引起神经毒性的机制与其抗疟机制可能密切相关,均涉及药物结构中的过氧桥断裂和自由基产生^[25]。Ramos-Martín等^[26]根据有关实验总结出,目前对于ARTs会产生神经毒性还缺乏可靠数据证明,神经毒性可能是由于其他因素导致。目前临床中只有约3.3%的患者使用ARTs后出现神经毒性,发生率很小^[27]。在给予适度高剂量蒿甲醚或蒿乙醚的狗和大鼠中,具有中枢神经系统病理学变化的神经系统综合征以剂量相关且解剖学特异性的方式发生,但是并未确定这些病变的机制和病因^[28]。同时也有研究显示青蒿素的神经毒性与年龄有关,对于不同年龄的易感程度还有待研究^[29]。

2.4 血液毒性

尽管青蒿素对红细胞生成的体外作用尚未被分析,但青蒿素已被证明既能增强也能抑制白细胞功能,青蒿琥酯能在体外抑制植物血凝素刺激的淋巴细胞增殖^[5]。Finaurini等^[30]证明双氢青蒿素对血液的毒性与剂量和时间有关,其机制主要是通过改变原始和中幼红细胞的细胞周期来抑制红细胞的分裂分化,从而导致血液毒性。动物体内实验发现,ARTs能抑制红系细胞的生成,如给大鼠连续3天静脉注射青蒿琥酯 $240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 后,血红蛋白、红细胞和外周血网织红细胞数目均减少^[31],食蟹猴连续14天口服 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 青蒿琥酯后体内网织红细胞数量下降^[32]。临床上使用青蒿琥酯治疗转移性乳腺癌患者时,长时间用药后患者网织红细胞数量减少。在后续观察中发现停药2周后网织红细胞数量又恢复正常^[33-35]。通过上述研究结果发现,青蒿素对红细胞生成的毒性作用在动物和人体试验中均可检测到。ARTs对粒细胞-单核细胞系造血祖细胞的细胞毒性高于对癌细胞的细胞毒性,其中的免疫

抑制也可能会抵消青蒿素对疟疾和肿瘤的细胞毒性作用^[36]。因此在临床使用中 ARTs 产生的血液毒性较小,尽管如此,用药时仍需注意以防引起严重不良反应。

2.5 胚胎毒性

世界卫生组织推荐通过青蒿素联合疗法 (Artemisinin Combination Therapy, ACT) 治疗成人和儿童的无并发症疟疾^[37]。怀孕期间,ACT 被认为仅在妊娠中期和晚期是安全的,相关动物研究表明,ARTs 可以在早期胚胎发育过程中导致胚胎死亡或先天性畸形,而且在此期间,ARTs 在实验模型中会诱导有缺陷的胚胎红细胞生成^[38]。陈丽娟等^[39]在动物实验中发现青蒿素和蒿甲醚都具有胚胎毒性,但所产幼崽中未出现畸形。通过对 SD 大鼠的研究发现,青蒿素能够导致大鼠骨骼畸形,且在中、高剂量下大鼠出现胚胎致死现象^[40]。李泽琳等^[41]通过对大鼠使用青蒿酯钠后,大鼠表现出明显的胚胎毒性,且在中期和晚期的妊娠大鼠中毒性更明显。Abolaji 等^[42]研究发现青蒿叶的乙醇提取物不会导致使用者患肝脏毒性、血液毒性和高脂血症,但浓度高于治疗剂量时存在胚胎毒性风险,因此在怀孕期间要谨慎用药。目前药物导致的胚胎损害报道十分罕见,这与使用药物后胎儿无法正常存活至出生,导致临床上统计到的关于胚胎毒性的有效数据较少有关^[43]。因此临床中不建议孕妇服用此类药物。

2.6 心脏毒性

实验表明 ARTs 会增加室性心律失常的风险从而对心脏产生损伤^[44]。在对 ARTs 的研究中,发现此类药物会使实验动物心脏 QT 间期延长,导致室性心律失常。另外,在给实验豚鼠使用青蒿素一段时间后,豚鼠心肌细胞 Ca^{2+} 水平明显提高。在实验犬体内使用青蒿琥酯 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 可使其 QTc 间期延长和 ST-T 发生异常变化。在猴体亚急性毒性病理学研究中,给试验猴肌肉注射 $96\text{--}192 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 青蒿素 14 天后停药 3 天,检测发现实验猴心肌细胞发生病变,停药 35 天后,心肌细胞病变明显减轻或消失^[45]。当给实验动物注射不同浓度的青蒿琥酯和蒿甲醚且青蒿琥酯浓度为蒿甲醚的 2 倍以上时,青蒿琥酯组并未出现 QT 间期延长等现象,这表明心脏毒性与药物的浓度并不成正比,心脏毒性可能是药物通过其他途径所导致^[46]。此外,蒿甲醚能导致大脑神经元损伤、抑制 hERG 钾通

道,而青蒿琥酯能导致心脏传导系细胞损伤与心率减慢^[47-48]。细胞水平检测发现青蒿琥酯能降低心肌细胞膜电位,导致细胞凋亡,结合线粒体形态损伤,推测心肌细胞的损伤机制可能与线粒体途径有关^[47]。相关研究显示心脏毒性可能与中枢神经毒性有关^[49-50]。

2.7 遗传毒性

ARTs 的遗传毒性与其结构内过氧桥的断裂导致活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 和碳中心自由基的形成有关^[5]。青蒿琥酯已被证明对哺乳动物细胞具有细胞毒性,包括 DNA 修复缺陷的中国仓鼠细胞系。在剂量 $>30 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的中国仓鼠卵巢细胞中观察到 DNA 单链断裂,在剂量 $>5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, $\gamma\text{-H2AX}$ 病灶形成明显,观察到细胞毒性和基因毒性效应。在 DNA 修复缺陷细胞 (如 DNA 聚合酶 β 和 Ku80 突变体) 中,在低剂量水平 ($>0.1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 下也观察到细胞毒性^[51]。Aquino 等^[52]通过体内彗星实验分析外周血白细胞、肝细胞以及雄性瑞士小鼠骨髓细胞的微核,对 200 个连续的多色 (PCE) 和常色 (NCE) 红细胞进行评分 (PCE/NCE 比值) 来评估细胞毒性。结果发现青蒿琥酯仅在肝细胞中引起 DNA 损伤,高剂量的青蒿琥酯会导致微核多色红细胞的平均数量增加。一定实验条件下,青蒿琥酯在低剂量时表现出微弱的遗传毒性,而在高剂量时遗传毒性并没有明显增强。相关研究证明 ARTs 可使哺乳类动物体内细胞和多种肿瘤细胞的 DNA 损伤而引发遗传毒性^[53]。动物实验表明^[52],口服 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的青蒿琥酯具有一定的遗传毒性,其中急性致死剂量会导致神经和心脏毒性,慢性治疗后观察到血液毒性,红细胞计数减少,对红细胞生成产生不良影响,同时也并不能排除人体中的某些细胞类型 (例如,某些血细胞群和神经元) 以高度敏感的方式作出反应,从而对 ARTs 给药产生副作用^[54]。目前对于其他半衰期较长的 ARTs 遗传毒性还不确定^[44]。因此,在未来的工作中,阐明 ARTs 的遗传毒性将非常重要。

ARTs 在疟疾治疗中会产生多种毒性,微量的青蒿素 ($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 就导致 SD 妊娠期大鼠生成有缺陷的胚胎红细胞,出现胚胎致死现象;微量的青蒿琥酯 ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 导致瑞士白化小鼠产生胚胎毒性;双氢青蒿素对于妊娠豚鼠和 SD 大鼠均具有较强的胚胎毒性;蒿甲醚通过引起乳酸脱氢酶的释放而导致神经元细胞死亡,对动物细胞产生神经毒性;蒿乙醚在动物实验 (Beagle 犬、大鼠和猴子) 中也表现出较强

的神经毒性。因此,ARTs具有更为严重的神经毒性,虽大多表现在动物实验中,但ARTs的安全性不容忽略。今后在临床使用中应给予重视,进一步研究药物对于不同种属的差异性以及临床用药的安全剂量等问题。

3 ARTs的毒性机制

3.1 构效关系

通过观察ARTs的化学结构式发现,其结构中均存在过氧桥,且两个氧原子之间以较弱的单键连接,极易发生断裂(见图1)。Efferth等^[5]研究发现ARTs发挥药理作用和毒性作用的结构基础都是过氧桥,亚铁离子和还原型血红素会促进过氧桥的破坏使其产生碳中心自由基和ROS(见图2)。刘靖丽等^[63]通过密度泛函理论DFT方法研究青蒿素的静电势发现,随着过氧桥键周围负静电势升高,血红素对青蒿素的作用会逐渐增强。近年来有学者提出青蒿素发挥作用关键在于过氧桥断裂所产生的碳中心自由基会随机性地修饰机体内相关组织,使蛋白质、脂质、DNA等物质发生烷基化修饰^[64-65],导致分子功能受损。产生的自由基还会对线粒体、内质网等细胞器以及ATP酶造成损伤,破坏细胞正常功能,引发毒性^[66]。研究证明ARTs治疗疟疾的关键活性位点是位于其六元环中的内酯结构以及七元环中的醚氧键和过氧桥^[63],但是否为发挥毒性作用的位点还待进一步研究。

3.2 ROS水平增加

ROS包括过氧化物、超氧化物、单线态氧和自由基,通过破坏DNA、RNA、蛋白质和脂质等生物分子而

导致细胞死亡^[67-68]。ARTs内过氧桥断裂后,ROS水平随之升高。Holbrook等^[69]研究发现中等浓度ROS会使细胞生长速度减慢,高等浓度会出现细胞凋亡。位于氧化型硫氧还蛋白上的半胱氨酸残基会因ROS浓度升高而从凋亡信号调节激酶1上解离,P38/JNK信号通道被激活使细胞发生凋亡^[70]。ROS通过上调内质网的应激反应和相关氧化应激水平而表现出毒性^[69]。青蒿琥酯以发育中胚胎产生的自由基或其他相关结构为介导形成ROS,使机体重要的细胞分子发生不可逆修饰而导致胚胎毒性^[71]。ROS使线粒体功能紊乱后会导致ROS发生堆积引起氧化应激反应,脂质、蛋白质、DNA的结构会发生改变,影响活性和正常功能^[72](见图2)。小鼠体内实验发现,通过使用青蒿素可以使小鼠体内ROS水平升高,导致层连蛋白质结构发生改变,相关酶的表达被抑制,使小鼠胎儿发育受到影响甚至出现畸形^[73]。因此,使用ARTs能导致机体中ROS水平升高,从而引发毒性反应。

3.3 影响免疫功能

据报道,ARTs除了作为传统的抗疟疾药物外,还具有免疫抑制的功能^[74]。艾莉雯等^[75]研究表明青蒿素对健康雏鸡的肠道黏膜免疫具有一定的抑制作用。Aldieri等^[76]通过研究青蒿素对人星形细胞瘤中NO产生及其机制中发现,青蒿素能抑制一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase,NOS)的活性和表达。NOS活性降低导致体内NO含量减少,NO能抑制中性粒细胞在内皮细胞的聚集,减轻炎症反应,还可将肿瘤细胞及侵入人体的细菌、病毒等微生物杀伤^[77]。NO在人体免疫功能中发挥重要的作用,其含量减少会导致机体免

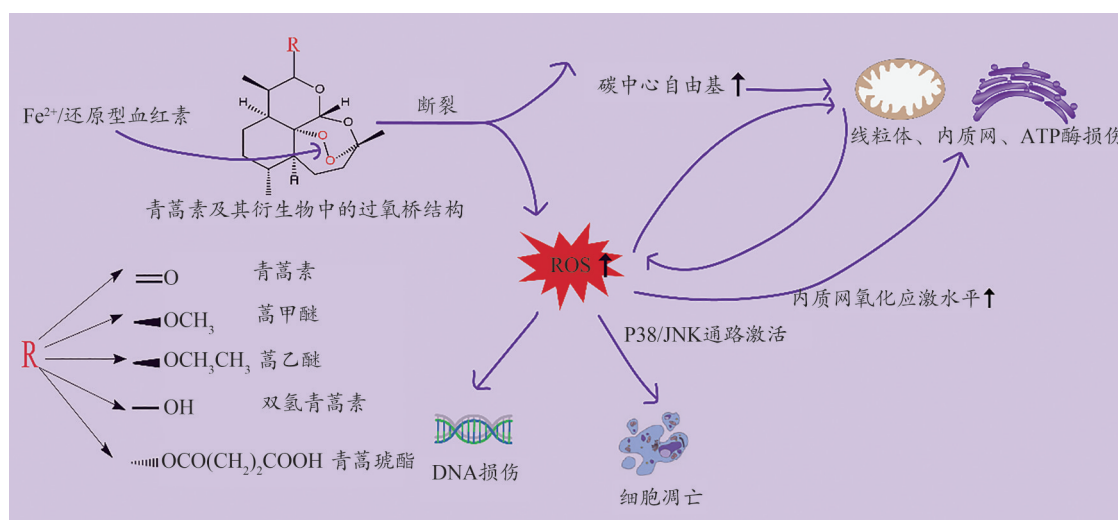


图2 ARTs的毒性机理

免疫功能下降,使药物产生毒性。青蒿素可阻断细菌脂多糖的生成和细胞因子诱导的NF- κ B蛋白激活^[76]。NF- κ B蛋白具有杀灭外界侵入的细菌或病毒抗原、调节细胞凋亡等功能,NF- κ B蛋白激活减少会使机体免疫功能下降而导致不良反应。综上所述,ARTs会通过其免疫抑制,导致机体免疫功能下降,因此日后对ARTs的使用中,要注意免疫抑制功能的控制和利用,减少不良反应的发生。

3.4 影响细胞周期

ARTs在使用中能通过诱导细胞周期阻滞而导致细胞凋亡^[78],实验结果表明青蒿素能控制细胞周期基因的转录,阻断细胞周期进程^[79]。在前列腺淋巴结癌细胞中加入青蒿素后发现,Sp1丝氨酸磷酸化水平降低。青蒿素抑制内源性Sp1转录因子与青蒿素应答区CDK4启动子的结合,阻滞前列腺淋巴结癌细胞的G1期,导致G1细胞周期调节因子出现以时间和剂量依赖的方式下调^[80]。ARTs可以抑制与细胞周期有关蛋白质或依赖性激酶的活性使细胞周期改变^[81],进而引发红细胞毒性,其中双氢青蒿素能在24 h内以剂量依赖性方式诱导早期成红细胞的程序性细胞死亡。Finaurini等^[30]研究发现,双氢青蒿素可以调整细胞周期并下调红细胞的分化水平,表现出血液毒性。鉴于ARTs会通过改变细胞周期引发红细胞毒性,因此世界卫生组织建议在妊娠前3个月避免使用青蒿素治疗疟疾^[37,82-83]。

3.5 代谢动力学因素

由于青蒿素水溶性低,因此目前青蒿素的有效使用受到药物药代动力学特征的限制^[84]。代谢动力学研究表明,肌肉注射的药物释放速度迟缓、吸收慢导致药物蓄积是造成毒理性损伤的重要因素^[85]。药物的给药方式、化学性质、溶剂不同都会影响药物在机体中的代谢。相较于肌肉注射,青蒿素片口服给药后,吸收快、体内半衰期短,会被快速代谢吸收,较后者相对安全^[86]。动物实验中发现,静脉注射水溶性的二氢青蒿素半衰期不足1 h,而静脉注射油溶的蒿甲醚半衰期7 h^[44],半衰期的增加表明药物代谢迟缓,易在体内堆积而产生毒性作用,因此静脉注射水溶性的二氢青蒿素是较好的给药方式^[44]。在对家兔给药动力学研究结果表明,青蒿素自乳化系统口服后能很大程度上提高生物利用度,其自乳化制剂可以显著提高青蒿素的体外溶出及体内吸收^[87]。目前在临床中未出现如动物实

验中严重的毒性,可能与其用药剂量少^[88]、时间周期短以及在人体中比在动物体内代谢速度快有关。

ARTs的毒性机制主要是通过引起体内ROS水平升高而导致细胞凋亡;抑制NOS的活性和表达使机体免疫功能下降;诱导细胞周期阻滞导致红细胞的程序性细胞死亡或者因药物半衰期过长,在体内代谢过慢而产生毒性。对于毒性机制的分析和总结能够减少ARTs在使用中产生毒性作用,为日后的研究提供指导意义。

4 ARTs的减毒对策分析

4.1 改变给药方式

目前药物在使用时主要有肌肉注射、静脉注射、口服、直肠给药等方式。根据青蒿素及其不同衍生物的化学性质选取不同给药方式可以减轻药物的毒性。ARTs口服给药相较于肌肉注射在人体中分解吸收速率快,安全性较高^[44],但口服青蒿素不能被完全吸收,生物利用度低^[89]。对大鼠的尾静脉注射代谢动力学实验表明,静脉注射给药吸收迅速,血药浓度可在短时间内达到最大值,而且药物在大鼠体内会消除迅速,3 h后基本检测不到青蒿素的含量,表明静脉注射方式会减少药物毒性^[90]。临床药代动力学分析发现,由于青蒿素水溶性较差,其在机体中的药效明显降低^[91]。赵凯存等^[92]通过比较青蒿素、双氢青蒿素在口服与直肠给药后不同时间段药动力学行为发现,双氢青蒿素利用度明显高于青蒿素,直肠给药优于口服。通过动物实验研究表明,与肌肉注射相比,口服摄入青蒿素是一种相对安全的给药途径^[5]。不同衍生物的给药方式存在差异,临床使用前应充分考虑药物的理化性质以及药代动力学等因素,避免引发不良反应。

4.2 改变药物溶剂类型

研究表明,青蒿素乙醚提取物的酸性部分具有很强的毒性^[93],因此药物溶剂类型的改变是减少药物毒性的重要条件。动物体内实验发现,使用水溶性药物和油溶性药物时,前者的毒性较小,原因是油溶性药物比水溶性药物在体内释放吸收慢,注射后会有约90%的药物留在注射原位不被吸收^[94],这样不仅使药效大大减弱还使药物产生毒性的机率增加。药物代谢动力学相关研究也表明了相似的结果^[85]。在使用蒿甲醚时分别采用水基溶剂和油基溶剂给大鼠进行肌肉注射,通过分析给药7天后的代谢动力学数据发现,前者毒性明显减小^[95]。综合上述实验结果分析发现水

溶性药物具有较小的毒性,为以后的实验研究提供了一定基础。日后在药物的临床使用中,可以通过改变药物的不同溶剂来降低药物的半衰期,使药物在人体中的代谢速率加快,减轻毒性作用。

4.3 改变制剂类型

不同的药物剂型会对实验对象产生不同的治疗效果,使用青蒿素乳化药物对家兔进行药代动力学研究表明青蒿素自乳化制剂在口服后可以显著提高青蒿素的体外溶出及体内吸收^[87]。在体外抗利什曼研究中发现,如果将青蒿素封装成聚乳酸共乙醇纳米颗粒可以提高其药效和降低毒性,相比较于游离状态的青蒿素,含有青蒿素的纳米颗粒可以减少对于巨噬细胞的毒性,减少对于机体的损伤^[96]。将普鲁士蓝纳米颗粒与青蒿素结合,通过体外实验发现该纳米复合物对机体产生的ROS有抑制作用,并且能明显降低青蒿素在机体中的清除率,提高了生物利用度^[97]。与未处理的青蒿素相比,介孔二氧化硅共喷法可显著提高溶出速率,其通过靶点递送、提高剂量精度,能最佳地降低毒性和提高治疗效率。Yaméogo等^[84]通过比较单一青蒿素与青蒿素纳米粒在小鼠体内的药代动力学发现,青蒿素负载的纳米颗粒获得显著增强的药代动力学参数,且前者较后者生物利用率及血浆半衰期明显降低,表明青蒿素纳米制剂具有较低的细胞毒性和良好的生物相容性和物理稳定性^[98],新型药物制剂形式的出现显著减轻药物的毒性,使ARTs更好地使用于临床,应用前景广阔,应加大对于此方面的研究。

4.4 联合用药

4.4.1 复方药物

目前我国自主研发的新型复方抗疟药包括双氢青蒿素与磷酸哌喹配伍的复方双氢青蒿素^[99]、蒿甲醚和苯氟美醇配伍的复方青蒿素以及青蒿素和磷酸萘酚配伍的复方萘酚喹等^[100]。在对南苏丹恶性疟疾病人临床治疗中发现,通过采用先注射青蒿琥酯1-5天后再口服复方双氢青蒿素片的方法治疗具有很好的临床效果^[101]。沈伟伟等^[102]发现注射蒿甲醚2~3 d后再口服复方双氢青蒿素片具有良好的疗效。de Donno等^[103]发现青蒿素的抗疟活性高于纯化的青蒿素。Suberu等^[104]发现青蒿酸和青蒿乙素显示出加性相互作用,而迷迭香酸在氯喹敏感菌株中与青蒿素显示出协同相互作用。研究表明,联合使用青蒿酸、青蒿乙素以及东莨菪内酯可以改变青蒿素的药代动力学,增

强抗疟作用^[93]。这些复方药物的使用不仅提高了药效,还极大地减轻了由于单一药物使用时所引起的不良反应,为临床安全使用提供了新的思路。

4.4.2 联合常山碱盐

在小鼠对常山碱盐的急性毒性中发现,如果单独使用常山碱盐或者单独使用ARTs时,小鼠都会出现不良反应,而如果常山碱盐与青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯联用,药物效价不仅提高了0.8、1.0和0.6倍,而且联合用药后小鼠没有出现腹泻或者死亡的现象。动物实验中常山碱盐与ARTs药物联合使用会减轻药物毒性^[105],但在人体中的疗效还待进一步研究。

4.4.3 联合L类肉碱

Basaki等^[106]通过研究青蒿素和L类肉碱联合治疗对于红细胞的影响发现,L肉碱具有抗氧化特性,可保护细胞膜、蛋白质和DNA免受氧化损伤,当其与青蒿素联合使用时可能对红细胞有保护作用,起到减轻血液毒性的效果。研究表明联合用药在减轻药物本身毒性作用的同时还能提高药物的效价,目前联合用药逐渐成为临床治疗所采取的重点给药措施,同时也有越来越多的联合用药方案被应用到临床中。

4.5 临床出现不良症状的减毒措施

在ARTs药物临床实际使用中,少数患者会出现不良反应,此时应及时停止用药且根据患者具体情况采取措施。一患者肌肉注射蒿甲醚80 mg后出现心跳加快、胸闷等不良反应,随后脸部发白、大量出汗。使用盐酸肾上腺素1 mg进行皮下注射,5 min后不良反应逐渐消失,20 min后完全恢复^[107]。广西壮族自治区上林县2017年出现一名疟疾患者在治疗时注射青蒿琥酯,随后眼周出现红肿、扁桃体肿大并且咽部有充血现象。采用葡萄糖酸钙和异丙嗪治疗,一段时间后不良症状消失^[108]。云南一患者治疗时采用肌肉注射蒿甲醚,后出现急性肝损伤,经诊断是药物导致的肝损伤以及伴有急性黄疸型肝炎,随即采用护肝药物及激素等治疗,后病状逐渐消失^[111]。一男性在口服青蒿琥酯后出现全身荨麻疹皮疹并且伴有瘙痒,后口服8 mg扑尔敏逐渐恢复正常,第2天在使用青蒿琥酯30 min前口服扑尔敏,但仍有呼吸困难等不良反应,随即用地塞米松和扑尔敏治疗,并且加入肾上腺素处理,后患者恢复正常^[109]。另一患者在注射青蒿琥酯后出现手脚发白、呼吸困难、脉搏微弱等不良反应,随即给予剂量为0.01 mL·kg⁻¹的肾上腺素,每次间隔15 min共两

次给药,静脉注射 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的氢化可的松,随后患者意识恢复,然后连续给药7天注射 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的强力霉素并且每天以4 h、8 h注射 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的盐酸奎宁,患者在治疗8天后康复^[110]。目前使用青蒿素类药物临床给药时所出现的不良反应主要以过敏现象为主,因此在用药前进行相关过敏检测可有效减少不良症状的产生。

目前已有的研究表明,ARTs的减毒对策主要有以下4个方面:①改变给药方式,口服摄入是目前一种相对安全的给药途径,但生物利用度较低。静脉注射给药吸收迅速,也能够减少药物毒性;②改变药物溶剂类型,水溶性药物比油溶性药物具有较小的毒性,在药物溶剂选择方面是一个理想的选择;③改变制剂类型,目前一些新的制剂类型,例如青蒿素乳化药物和青蒿素纳米颗粒的应用,不仅具有较小的毒性,而且能够加快生物体对药物的吸收;④联合用药,由于单一药物容易引起不良反应,而将两种药物进行联合用药(如蒿甲醚和复方双氢青蒿素片;青蒿酸和青蒿

乙素的联合使用)不仅能够降低不良反应,而且能够增强抗疟作用,具有更好的疗效。越来越多的减毒对策被发现并应用于临床中,极大地减少了药物出现不良反应的概率。

5 展望

随着ARTs在全世界的广泛应用,药物的安全性以及相应减毒对策变得尤为重要。ARTs虽然现阶段在临床使用中并未报道过大的毒性案例,但在动物实验中表现出的毒性作用仍需要提高警惕。应正确把握给药的方式以及剂量,注意在儿童、孕妇以及过敏体质人群中的使用,在用药后应密切关注患者的状况,预防不良反应的发生。随着青蒿素衍生物种类的不断增多以及目前一些药物新剂型的出现,不同新药物的安全性以及相应的减毒对策还待进一步的研究。在各国科学工作者的积极努力下,ARTs的毒性机制逐渐清晰,期待未来能够完全阐明药物的作用机制来更好的服务临床,使中国传统中药能够走向世界。

参考文献

- Li C, Yin K, Yan G. Advances in research on the pharmacological action of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *J Pathogen Biol*, 2016, 11(2):185–188.
- 刘桂梅,蔡楠,谢静,等. 青蒿素及其衍生物用于治疗新型冠状病毒肺炎的探讨. *药物评价研究*, 2020, 43(4):606–612.
- Zhu S Q, Yu Q, Huo C S, *et al.* Ferroptosis: A novel mechanism of artemisinin and its derivatives in cancer therapy. *Curr Med Chem*, 2021, 28(2):329–345.
- Balikagala B, Fukuda N, Ikeda M, *et al.* Evidence of artemisinin-resistant malaria in Africa. *N Engl J Med*, 2021, 385(13):1163–1171.
- Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *Crit Rev Toxicol*, 2010, 40(5):405–421.
- 王宗德,孙芳华. 青蒿素理化性质及其测定方法的研究进展. *江西农业大学学报*, 1999, 21(4):606–611.
- 邓小丽,任媛,杨振,等. 双氢青蒿素在多种疾病治疗中的作用及机制研究进展. *广东医学*, 2021, 42(12):1522–1528.
- 李国桥,张美义,焦岫卿,等. 抗疟新药——双氢青蒿素复方. 2004' 中华中医药科技成果专辑. 2004:24–27.
- Magenta D, Sangiovanni E, Basilico N, *et al.* Inhibition of metalloproteinase-9 secretion and gene expression by artemisinin derivatives. *Acta Tropica*, 2014, 140:77–83.
- Adebayo J O, Tijjani H, Adegunloye A P, *et al.* Enhancing the antimalarial activity of artesunate. *Parasitol Res*, 2020, 119(9):2749–2764.
- 徐莉. 注射蒿甲醚引起急性肝损伤1例. *药物流行病学杂志*, 2000, 9(2):103.
- Kumar S. Cholestatic liver injury secondary to artemisinin. *Hepatology*, 2015, 62(3):973–974.
- Latif A A, Mansha M, Saif K, *et al.* Histopathological effects of different artemisinin derivatives on liver of male albino mice. *J Anim Plant Sci*, 2018, 28(6):1701–1708.
- Abolaji A O, Eteng M U, Omonua O, *et al.* Influence of coadministration of artemether and lumefantrine on selected plasma biochemical and erythrocyte oxidative stress indices in female Wistar rats. *Hum Exp Toxicol*, 2013, 32(2):206–215.
- Owumi S E, Gbadegesin M A, Odunola O A, *et al.* Toxicity associated with repeated administration of artemether-lumefantrine in rats. *Environ Toxicol*, 2015, 30(3):301–307.
- Efferth T. From ancient herb to modern drug: *Artemisia annua* and artemisinin for cancer therapy. *Efferth T.*, 2017, 46:65–83.
- 吴喜利,张王刚,石兴民,等. 青蒿素对大鼠肾小球系膜细胞增殖、凋亡及Caspase-3活性的影响. *中药材*, 2010, 33(3):407–410.
- Li Q, Xie L H, Johnson T O, *et al.* Toxicity evaluation of artesunate and artelinate in *Plasmodium berghei*-infected and uninfected rats. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007, 101(2):104–112.
- Richard J, Johnson, MD, *et al.* Hypothesis: Dysregulation of immunologic balance resulting from hygiene and socioeconomic factors may influence the epidemiology and cause of glomerulonephritis

- worldwide. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(3):575-581.
- 20 Eid Refaat A, Ahmed Z M S, Alghamdi Mansour A, *et al.* Ameliorative effect of vitamin E on biochemical and ultrastructural changes in artemether-induced renal toxicity in rats. *Int J Morphol*, 2020, 38(2): 461-471.
 - 21 Leong K W, Singh K P, Leder K, *et al.* Acute kidney injury secondary to severe delayed haemolysis in intravenous artesunate use for severe malaria. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(1):e237501.
 - 22 Classen W, Altmann B, Gretener P, *et al.* Differential effects of orally versus parenterally administered qinghaosu derivative artemether in dogs. *Exp Toxicol Pathol*, 1999, 51(6):507-516.
 - 23 Nontprasert A, Pukrittayakamee S, Nosten-Bertrand M, *et al.* Studies of the neurotoxicity of oral artemisinin derivatives in mice. *Am J Trop Med Hyg*, 2000, 62(3):409-412.
 - 24 Wesche D L, DeCoster M A, Tortella F C, *et al.* Neurotoxicity of artemisinin analogs *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38(8): 1813-1819.
 - 25 温悦, 孟德胜. 青蒿素类药物药理作用研究进展. *医药导报*, 2007, 26(10):1193-1195.
 - 26 Ramos-Martín V, González-Martínez C, MacKenzie I, *et al.* Neuroauditory toxicity of artemisinin combination therapies—have safety concerns been addressed? *Am J Trop Med Hyg*, 2014, 91(1): 62-73.
 - 27 Schmuck G, Roehrdanz E, Haynes R K, *et al.* Neurotoxic mode of action of artemisinin. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(3): 821-827.
 - 28 Brewer T G, Peggs J O, Grate S J, *et al.* Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1994, 88: 33-36.
 - 29 尹纪业, 王和枚, 丁日高. 青蒿素及其衍生物毒理学研究进展. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(2):309-314.
 - 30 Finaurini S, Ronzoni L, Colancecco A, *et al.* Selective toxicity of dihydroartemisinin on human CD34+ erythroid cell differentiation. *Toxicology*, 2010, 276(2):128-134.
 - 31 Xie L H, Johnson T O, Weina P J, *et al.* Risk assessment and therapeutic indices of artesunate and artelinate in *Plasmodium berghei*-infected and uninfected rats. *Int J Toxicol*, 2005, 24(4):251-264.
 - 32 Clark R L, ARIMA A, Makori N, *et al.* Artesunate: Developmental toxicity and toxicokinetics in monkeys. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2008, 83(4):418-434.
 - 33 余其斌, 高玉祥. 青蒿琥酯治疗红斑狼疮 56 例. *中华皮肤科杂志*, 1997, 30(1):51-52.
 - 34 康连香. 基于 UHPLC-ESI-QQQ-MS/MS 技术对复方景川片中多药效成分的质量控制研究. *新中医*, 2020, 52(10):1-3.
 - 35 余其斌, 金慧玲. 青蒿琥酯治疗系统性红斑狼疮 30 例临床观察. *蚌埠医学院学报*, 1996, 21(3):173-174.
 - 36 Beekman 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 cells. *Planta Med*, 1998, 64(7):615-619.
 - 37 Watsierah C. A., Ouma C. Access to artemisinin-based combination therapy (ACT) and quinine in malaria holoendemic regions of western Kenya. *Malar J*, 2014, 13, 290
 - 38 D'Alessandro S, Menegola E, Parapini S, *et al.* Safety of artemisinin derivatives in the first trimester of pregnancy: A controversial story. *Molecules*, 2020, 25(15):3505.
 - 39 陈丽娟, 王美瑛, 孙伟康, 等. 蒿甲醚对小鼠、大鼠和兔的胚胎毒性和无致畸性. *中国药理学报*, 1984, 5(2):118-122.
 - 40 万红平, 梁礼珍, 黄红坤, 等. 青蒿素对大鼠致畸作用的研究. *中药新药与临床药理*, 2008, 19(1):25-28.
 - 41 李泽琳, 杨立新, 刘菊福, 等. 青蒿酯钠致畸作用的研究. *中药通报*, 1988, 13(4):42-44.
 - 42 Abolaji A O, Eteng M U, Ebong P E, *et al.* A safety assessment of the antimalarial herb *Artemisia annua* during pregnancy in wistar rats. *Phytother Res*, 2013, 27(5):647-654.
 - 43 Huang S, Undisz A, Diez-Silva M, *et al.* Dynamic deformability of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes exposed to artesunate *in vitro*. *Integr Biol*, 2013, 5(2):414-422.
 - 44 尹纪业, 王和枚, 丁日高. 青蒿素及其衍生物毒理学研究进展. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(2):309-314.
 - 45 王德文, 关明臣, 刘雪桐. 恒河猴肌注青蒿素亚急性毒性病理学研究. *解放军医学杂志*, 1983, 8(4):257-260.
 - 46 Hien T T, Davis T E, Chuong L V, *et al.* Comparative pharmacokinetics of intramuscular artesunate and artemether in patients with severe falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(11):4234-4239.
 - 47 纪业, 王和枚, 董延生, 等. 两种青蒿素衍生物心脏毒性评价和机制研究. *中国毒理学会毒性病理学专业委员会第一届会员代表大会会议论文集*. 广州, 2015: 172.
 - 48 尹纪业. 两种青蒿素衍生物毒理学再评价及其心脏毒性机制研究. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院博士学位论文, 2014.
 - 49 Jessica E, Nord, MD, *et al.* Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: A report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheu*, 2004, 33(5):336-351.
 - 50 White N J. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(8):549-558.
 - 51 Li P C H, Lam E, Roos W P, *et al.* Artesunate derived from traditional Chinese medicine induces DNA damage and repair. *Cancer Res*, 2008, 68(11):4347-4351.
 - 52 Aquino I, Perazzo F F, Maistro E L. Genotoxicity assessment of the antimalarial compound artesunate in somatic cells of mice. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(6):1335-1339.
 - 53 Du J H, Zhang H D, Ma Z J, *et al.* Artesunate induces oncosis-like cell death *in vitro* and has antitumor activity against pancreatic cancer xenografts *in vivo*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(5):895-902.
 - 54 de Vries P J, Dien T K. Clinical pharmacology and therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. *Drugs*, 1996, 52(6):818-836.

- 55 郭伯安, 徐在海, 石笑春, 等. 蒿甲醚对 Beagle 狗的长期毒性. 中国临床药理学杂志, 1987, 3(3):156-163.
- 56 Akinlolu A A, Shokunbi M T. Neurotoxic effects of 25 mg/kg/bodyweight of artemether on the histology of the trapezoid nuclei and behavioural functions in adult male Wistar rats. *Acta Histochem*, 2008, 112(2):193-198.
- 57 Petras J M, Young G D, Bauman R A, *et al.* Arteether-induced brain injury in *Macaca mulatta*. I. The precerebellar nuclei: The lateral reticular nuclei, paramedian reticular nuclei, and perihypoglossal nuclei. *Anat Embryol (Berl)*, 2000, 201(5):383-397.
- 58 Petras J M, Kyle D E, Gettayacamin M, *et al.* Arteether: Risks of two-week administration in *Macaca mulatta*. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, 56(4):390-396.
- 59 Genovese R F, Newman D B, Gordon K A, *et al.* Acute high dose arteether toxicity in rats. *Neurotoxicology*, 1999, 20(5):851-859.
- 60 徐继红, 章元沛. 二氢青蒿素与青蒿琥酯的抗孕作用. 药学报, 1996, 31(9):657-661.
- 61 Clark R L, Lerman S A, Cox E M, *et al.* Developmental toxicity of artesunate in the rat: Comparison to other artemisinins, comparison of embryotoxicity and kinetics by oral and intravenous routes, and relationship to maternal reticulocyte count. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2008, 83(4):397-406.
- 62 Nontprasert A, Pukrittayakamee S, Prakongpan S, *et al.* Assessment of the neurotoxicity of oral dihydroartemisinin in mice. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2002, 96(1):99-101.
- 63 刘靖丽, 靳如意, 张光辉, 等. 青蒿素及其类似物抗疟构效关系的 DFT 研究. 天然产物研究与开发, 2019, 31(1):44-48.
- 64 Xiao S H, Sun J. *Schistosoma* hemozoin and its possible roles. *Int J Parasitol*, 2017, 47(4):171-183.
- 65 刘闯, 司雯雯, 张尹, 等. 青蒿素类药物的广谱性及其潜在作用机制的探讨. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2022, 40(1):114-120.
- 66 Crespo-Ortiz M P, Wei M Q. Antitumor activity of artemisinin and its derivatives: From a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012:247597.
- 67 Lin L S, Song J B, Song L, *et al.* Simultaneous Fenton-like ion delivery and glutathione depletion by MnO₂-based nanoagent to enhance chemodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(18):4902-4906.
- 68 余鹏, 王亭亭, 刘宏宝. 肾脏疾病中铁死亡的研究进展. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(4):332-337.
- 69 Holbrook N J, Ikeyama S. Age-related decline in cellular response to oxidative stress: Links to growth factor signaling pathways with common defects. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64(5-6):999-1005.
- 70 Saitoh M, Nishitoh H, Fujii M, *et al.* Mammalian thioredoxin is a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1. *EMBO J*, 1998, 17(9):2596-2606.
- 71 Xu Q, Li Z X, Peng H Q, *et al.* Artesunate inhibits growth and induces apoptosis in human osteosarcoma HOS cell line *in vitro* and *in vivo*. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2011, 12(4):247-255.
- 72 陈俊宇, 李俊玮, 梁源, 等. 活性氧(ROS): 肿瘤进展的双刃剑. 中国实验诊断学, 2016, 20(9):1598-1600.
- 73 D' Alessandro S, Gelati M, Basilico N, *et al.* Differential effects on angiogenesis of two antimalarial compounds, dihydroartemisinin and artemisone: Implications for embryotoxicity. *Toxicology*, 2007, 241(1-2):66-74.
- 74 Yang Z, Han F, Liao T, *et al.* Artemisinin attenuates transplant rejection by inhibiting multiple lymphocytes and prolongs cardiac allograft survival. *Front Immunol*, 2021, 12:634368.
- 75 艾莉雯, 刘金松, 孙梦晴, 等. 基于免疫和抗炎作用探究复方青蒿煎剂防治鸡球虫病研究. 中兽医医药杂志, 2021, 40(4):5-11.
- 76 Aldieri E, Atragene D, Bergandi L, *et al.* Artemisinin inhibits inducible nitric oxide synthase and nuclear factor NF- κ B activation. *FEBS Lett*, 2003, 552(2-3):141-144.
- 77 宋玉光, 欧可群, 陈文玉. 一氧化氮(NO)的生物学作用及节律. 四川解剖学杂志, 2000, 8(4):222-226.
- 78 Hou J M, Wang D S, Zhang R W, *et al.* Experimental therapy of hepatoma with artemisinin and its derivatives: *in vitro* and *in vivo* activity, chemosensitization, and mechanisms of action. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(17):5519-5530.
- 79 Firestone G L, Sundar S N. Anticancer activities of artemisinin and its bioactive derivatives. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11:e32.
- 80 Jamin A, Willoughby, Sr, *et al.* Artemisinin blocks prostate cancer growth and cell cycle progression by disrupting Sp1 interactions with the cyclin-dependent kinase-4 (CDK4) promoter and inhibiting CDK4 gene expression. *J Biol Chem*, 2009, 284(4):2203-2213.
- 81 Finaurini S, Basilico N, Corbett Y, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits the human erythroid cell differentiation by altering the cell cycle. *Toxicology*, 2012, 300(1-2):57-66.
- 82 Ballard S B, Salinger A, Arguin P M, *et al.* Updated CDC Recommendations for Using Artemether-Lumefantrine for the Treatment of Uncomplicated Malaria in Pregnant Women in the United States. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2018, 67(14):424-431.
- 83 袁亚男, 姜廷良, 周兴, 等. 青蒿素的发现和发展. 科学通报, 2017, 62(18):1914-1927.
- 84 Yaméogo J B G, Mazet R, Wouessidjewe D, *et al.* Pharmacokinetic study of intravenously administered artemisinin-loaded surface-decorated amphiphilic γ -cyclodextrin nanoparticles. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 106:110281.
- 85 Nosten F, McGready R, D' Alessandro U, *et al.* Antimalarial drugs in pregnancy: A review. *Curr Drug Saf*, 2006, 1(1):1-15.
- 86 高洪志, 李海燕, 徐树光, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定健康人体血浆中青蒿素浓度及其药代动力学研究. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(2):138-140.
- 87 殷玉娟, 吕小满, 李国栋. 青蒿素自乳化制剂的制备及其在家兔体内的药动学研究. 第二军医大学学报, 2008, 29(7):822-825.
- 88 杨启超, 甘俊, 李培寿, 等. 青蒿素衍生物—青蒿酯的抗疟活性与毒性. 广西医学院学报, 1981, 4:1-6.
- 89 Navaratnam V, Mansor S M, Sit N W, *et al.* Pharmacokinetics of

- artemisinin-type compounds. *Clin Pharmacokinet*, 2000, 39(4): 255–270.
- 90 李飞艳, 姚晓霞, 田文慧, 等. 青蒿素在Wistar大鼠体内的药代动力学研究. *时珍国医国药*, 2017, 28(10):2313–2315.
- 91 张可瑜, 符纯清, 马莉, 等. 青蒿化学成分生物合成、体内分析及药代动力学研究进展. *中国中药杂志*, 2021, 46(2):347–358.
- 92 赵凯存, 宋振玉. 双氢青蒿素在人的药代动力学及与青蒿素的比较. *药学学报*, 1993, 28(5):342–346.
- 93 Zhang C, Gong M X, Qiu F, *et al.* Effects of arteannuin B, arteannuic acid and scopoletin on pharmacokinetics of artemisinin in mice. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(7):677–681.
- 94 Di Felipe Ávila Alcántara D, Ribeiro H F, dos Santos Cardoso P C, *et al.* *In vitro* evaluation of the cytotoxic and genotoxic effects of artemether, an antimalarial drug, in a gastric cancer cell line (PG100). *J Appl Toxicol*, 2013, 33(2):151–156.
- 95 Gomes T C, de Andrade Júnior H F, Lescano S A Z, *et al.* *In vitro* action of antiparasitic drugs, especially artesunate, against *Toxoplasma gondii*. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2012, 45(4):485–490.
- 96 Want MY, Islamuddin M, Chouhan G, *et al.* A new approach for the delivery of artemisinin: Formulation, characterization, and *ex-vivo* antileishmanial studies. *J Colloid Interface Sci*, 2014, 432:258–269.
- 97 胡乃华. 载有青蒿素和原花青素的多功能纳米复合物通过调节脂质流入和胆固醇流出缓解动脉粥样硬化. *天然产物研究与开发*, 2022, 34(3):382.
- 98 Sp A, Am A, Ss A, *et al.* Artemisinin based nanomedicine for therapeutic applications: Recent advances and challenges. *Pharmacol Res-Modern Chin Med*, 2022, 2:100064.
- 99 李国桥, 张美义, 焦岫卿, 等. 抗疟新药——双氢青蒿素复方. *中国医药学报*, 2004, 19(S1):20–23.
- 100 蒋沅岐, 董玉洁, 周福军, 等. 青蒿素及其衍生物的研究进展. *中草药*, 2022, 53(2):599–608.
- 101 汤学超, 李广文, 吕春雷. 青蒿琥酯和复方双氢青蒿素序贯治疗对南苏丹恶性疟疾的疗效. *药学服务与研究*, 2014, 14(4):272–275.
- 102 沈伟伟, 尉怀怀, 蒲中枢, 等. 蒿甲醚联合复方双氢青蒿素片治疗维和任务区非重症疟疾的疗效. *中国热带医学*, 2020, 20(6):565–568.
- 103 de Donno A, Grassi T, Idolo A, *et al.* First-time comparison of the *in vitro* antimalarial activity of *Artemisia annua* herbal tea and artemisinin. *T Roy Soc Trop Med H*, 2012, 106(11):696–700.
- 104 Suberu J O, Gorka A P, Jacobs L, *et al.* Anti-plasmodial polyvalent interactions in *Artemisia annua* L. aqueous extract—possible synergistic and resistance mechanisms. *PLoS One*, 2013, 8(11):e80790.
- 105 李思迪, 李春, 代宝强, 等. 常山碱盐急性毒性及其与青蒿素类药物联合用药增效减毒作用. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(8):808–814.
- 106 Basaki M, Hashemvand A, Tayefi-Nasrabadi H, *et al.* Artemisinin and l-carnitine combination therapy alters the erythrocytes redox status. *Cell Biol Int*, 2022, 46(7):1137–1143.
- 107 潘祖鹏. 注射蒿甲醚过敏反应一例. *中国药物与临床*, 2003, 3(2):160.
- 108 覃宇城, 卢愈新, 谢燕飞, 等. 青蒿琥酯治疗恶性疟患者引起过敏反应一例. *中华传染病杂志*, 2017, 35(4):244–245.
- 109 Leonardi E, Gilvary G, White N J, *et al.* Severe allergic reactions to oral artesunate: A report of two cases. *T Roy Soc Trop Med H*, 2001, 95(2):182–183.
- 110 Mohapatra M K, Srinivas D, Kar A K, *et al.* Anaphylactic reaction to intravenous artesunate. *J Assoc Physicians India*, 2009, 57:183–184.

Research Progress on Drug Safety of Artemisinin and Its Derivatives and Analysis of Its Detoxification Countermeasures

Zhang Shichuang¹, Guo Yuanhui¹, Liu Jie¹, Li Ying², Duan Jiajia², Jiang Tao²

(1. Endocrine and Metabolic Disease Center, First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Medical Key Laboratory of Hereditary Rare Diseases of Henan, Luoyang Sub-center of National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Luoyang 471003, China; 2. The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China)

Abstract: With the wide application of artemisinin and its derivatives, its safety has become particularly important. Previous studies have shown that artemisinin and its derivatives have adverse reactions such as nausea, vomiting and diarrhea in clinical use, but they are all within the controllable range. In animal experiments, it has toxic effects on kidney, liver, heart, nerve, blood, embryo and DNA at a high dose. Toxicity and adverse reactions can be alleviated or eliminated by combining medication or changing the drug administration mode, solvent and preparation type. This article

mainly discusses the drug safety, toxicity mechanism and attenuation countermeasures of artemisinin and its derivatives, in order to improve the understanding of the potential toxicity of artemisinin and its derivatives and provide reference for the safe use of the drug in clinic.

Keywords: Artemisinin and its derivatives, Safety, Toxicity, Countermeasure of reducing toxicity

(责任编辑: 李青)