

青蒿琥酯的抗炎作用及机制研究进展

李林林^{1,2}, 张会敏^{2*}, 宋健¹, 张萧¹, 隋在云², 冯玉^{1*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东省中医药研究院, 济南 250014)

[摘要] 炎症是许多疾病的基础病理过程,可以发生在身体的各个组织和器官,包括癌症在内的多种疾病都是由炎症引起的。迄今虽已有上千种抗炎药物上市,但是这些药物多具有胃肠道损伤的不良反应,甚至还会对机体造成更大的损伤。近年来,中药老药新用的研究方兴未艾,对抗疟特效药青蒿素的创新研究受到国内外学者的广泛关注。青蒿琥酯是青蒿素水溶性较好的衍生物,具有速效、低毒等特点。除对疟疾有显著的治疗作用外,青蒿琥酯还具有潜在的抗炎作用。该综述通过查阅相关文献,详尽地阐述了青蒿琥酯的抗炎作用及机制,发现青蒿琥酯在呼吸系统、肝损伤、骨关节炎、皮炎、肾脏炎症、结肠炎、神经炎症、甚至在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)等方面都有良好的抗炎效果;并归纳出青蒿琥酯主要通过作用于核转录因子- κ B(NF- κ B)、核因子E₂相关因子(Nrf2)、磷脂酰激酶3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(MyD88)/肿瘤坏死因子受体相关分子6(TRAF6)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)/晚期糖基化终产物(RAGE)等信号通路,参与凋亡信号转导、介导免疫调节、改善氧化应激等方式来发挥抗炎作用。通过对青蒿琥酯的抗炎作用及机制进行综述,以期青蒿琥酯在抗炎方面的应用提供参考,为将来青蒿琥酯的进一步开发利用提供借鉴。

[关键词] 青蒿琥酯; 抗炎作用; 机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)12-0241-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222004

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221102.1103.004.html>

[网络出版日期] 2022-11-02 16:26:06

Anti-inflammatory Effect and Mechanism of Artesunate: A Review

LI Linlin^{1,2}, ZHANG Huimin^{2*}, SONG Jian¹, ZHANG Xiao¹, SUI Zaiyun², FENG Yu^{1*}

(1. *Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;*

2. *Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China*)

[Abstract] Inflammation, the basic pathological process of many diseases, can occur in various tissues and organs of the body and cause many diseases including cancer. So far, there are thousands of anti-inflammatory drugs on the market, but most of these drugs have adverse reactions of gastrointestinal injury, and can even cause greater damage to the body. In recent years, the research on the repurpose of Chinese medicine is in the ascendant, and the innovative research on the specific antimalarial drug artemisinin has attracted extensive attention from scholars in China and abroad. Artesunate is a water-soluble derivative of artemisinin, which has the characteristics of quick effect and low toxicity. In addition to its significant therapeutic effect on malaria, artesunate also has a potential anti-inflammatory effect. In this review, the anti-inflammatory effect and mechanism of artesunate were elaborated in detail by consulting the relevant literature. It was found that artesunate had good anti-inflammatory effects in the respiratory system, liver injury, osteoarthritis, dermatitis, kidney inflammation, colitis, neuroinflammation, and even in novel coronavirus

[收稿日期] 2022-08-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82004037);山东省中医药科技发展项目(M-2022173);齐鲁医派中医学学术流派传承项目

[第一作者] 李林林,在读硕士,从事中药成分分析及药理作用研究,E-mail:lilinlinmail1997@163.com

[通信作者] *张会敏,博士,副研究员,从事中药活性成分分析及质量控制研究,Tel:0531-82949821,E-mail:huiminzhang@163.com;

*冯玉,博士,副教授,从事中药成分分析及药理作用研究,E-mail:fyshandong@163.com

disease 2019 (COVID-19). It was concluded that artesunate mainly participated in apoptotic signal transduction, mediated immune regulation, and improved oxidative stress to play an anti-inflammatory role by acting on nuclear factor- κ B (NF- κ B), nuclear factor E₂-related factor 2 (Nrf2), phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR), Toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation factor 88 (MyD88)/tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6), high mobility group box 1 (HMGB1)/receptor for advanced glycation endproduct (RAGE), and other pathways. Through the review of the anti-inflammatory effect and mechanism of artesunate, it is expected to provide a reference for the application of artesunate in inflammation resistance and further development and utilization of artesunate in the future.

[Keywords] artesunate; anti-inflammatory effect; mechanism; research progress

炎症,是指组织在受到刺激时发生的一系列防御性保护应答反应,其参与机体的异物清除和组织修补等过程,红、肿、热、痛和功能障碍是炎症反应的表现^[1]。导致炎症反应的炎症因子多种多样,主要分为五大类,包括物理因子、化学因子、机械性因子、生物性因子和变态免疫反应因子^[2]。当机体受到炎症因子的刺激后,细胞会释放一系列的特定物质诱导机体产生炎症反应,如巨噬细胞分泌的白细胞介素(IL)-8,肥大细胞释放的组胺和初级细胞释放的IL-6、IL-1和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等^[3]。通常情况下炎症反应对机体是有益的,但持续的炎症反应有时候也会对机体组织造成严重的损伤,如哮喘气道性炎症、非酒精性脂肪肝、结肠炎和神经炎症等。另有现代医学研究表明,包括癌症在内的多种疾病都是由炎症引起的,或与炎症高度相关。

迄今为止,已有上千种抗炎类药物上市,但这些药物会产生一定的不良反应,寻找高效、低毒的抗炎药物仍然是生命科学领域的一大热点。中药老药新用的研究方兴未艾,近年来,国内外的学者对许多老药进行深入研究,发现青蒿琥酯(ART)不仅具有抗疟作用,而且在治疗呼吸系统炎症、肝损伤、骨关节炎、皮炎、肾脏炎症、结肠炎、神经炎症甚至是新型冠状病毒肺炎等方面具有很好的效果^[4-6]。对炎症机制的探讨一直都是国内外学者研究的热点话题,有新研究发现ART可以通过参与凋亡信号转导、介导免疫调节、改善氧化应激等方式来改善炎症,这些过程涉及多个信号通路。本综述对近年来ART在不同组织和器官中的抗炎特点及作用靶点的最新研究进行归纳分析以期ART的抗炎作用及机制的深入挖掘提供文献参考,同时为相应的新药研发提供启示。

1 ART抗呼吸系统炎症的作用机制

1.1 抗哮喘气道炎症 国外有研究发现ART可以

改善氧化应激^[7]和气道炎症反应^[8]。ART能够显著降低哮喘模型小鼠的气道阻力值,增强肺顺应性,明显降低小鼠支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞的比例^[9],可见ART有治疗哮喘的可行性。ART促使哮喘小鼠嗜酸性粒细胞凋亡的作用可能是与增强参与凋亡信号转导的Fas蛋白和抑制B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)的表达有关^[10]。近年来,许多身体素质差的儿童对灰尘、螨虫等出现过敏反应,甚至引发哮喘,有研究发现ART还能够显著降低屋尘螨(HDM)和脂多糖(LPS)诱导的气道炎症模型小鼠白细胞介素水平,促使嗜酸性粒细胞凋亡,对哮喘模型小鼠具有一定的保护作用,且对嗜酸性粒细胞具有特异性作用^[11]。这提示ART具有靶向治疗哮喘的潜力。

1.2 抗急性肺损伤 急性肺损伤是一种常见的危重疾病,以炎症分子的异常释放、肺组织炎症浸润和肺泡巨噬细胞凋亡为主要临床特征^[12]。有研究发现,ART可抑制LPS诱导的肺部炎症细胞的增殖、髓过氧化物酶(MPO)的表达和丙二醛(MDA)释放,还能够显著抑制LPS诱导的肺癌肺泡基底上皮细胞中IL-6和IL-8的产生以及TNF- α 和IL-1 β 的水平,甚至还对LPS诱导的Toll样受体4(TLR4)的表达产生抑制作用,从而使核转录因子- κ B(NF- κ B)通路被抑制;同时ART能够上调核因子E₂相关因子(Nrf2)和抗氧化因子血红素氧合酶-1(HO-1),通过以上方式对抗肺部损伤引起的炎症。可见,ART对LPS诱导的肺损伤的保护作用的机制之一是通过抑制TLR4信号通路和激活Nrf2信号通路^[13]。此外,ART可抑制LPS引起的磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)、磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)水平的降低,从而抑制TNF- α 和IL-6的表达^[14],可见ART还可以通过抑制细胞凋亡和炎症介质的产生来治疗LPS诱导的急性肺损

伤,这可能与mTOR/Akt/PI3K轴的调节有关。

1.3 抗肺孢子菌肺炎(PCP) 临床上尚缺少有效治疗PCP的药物,多应用糖皮质激素等药物治疗,病死率仍高于30%,且患者可能会面临严重的不良反应、复发或再感染等问题^[15]。有研究表明,ART可以显著降低PCP大鼠肺组织中肺孢子菌数量,抑制炎症因子释放,减少炎症渗出物,减轻肺孢子菌所引起的肺炎性损伤^[16]。

1.4 抗巨细胞病毒性肺炎 巨细胞病毒性肺炎无特异性症状,诊断较为困难,感染率较高。患者需长期服用抗病毒药物进行防治,导致病毒耐药性也愈发严重。有研究发现,ART可显著降低TNF- α 和IL-6的水平,增加炎症抑制因子IL-10水平,从而抑制NF- κ B信号通路,抑制蛋白 α (I κ B α)的磷酸化^[17]。ART还能够通过阻止NF- κ B信号通路的激活和TNF- α 的释放,促进IL-10的表达从而对巨细胞病毒性肺炎起到一定的治疗作用。甚至有临床研究表明,ART可以改善新型冠状病毒肺炎患者预后、清除病原体、降低不良反应等。由此可见,ART可能主要通过抑制NF- κ B、mTOR/PI3K/Akt和Keap1/Nrf2通路对呼吸系统炎症发挥作用。

2 ART对肝损伤的作用机制

2.1 抗自身免疫性肝炎 自身免疫性肝炎在临床上是难治性疾病,目前推荐的标准治疗方案仅可使65%~80%的患者获得治疗效果,20%以上患者的症状并未得到缓解,并且患者都极易出现不同程度的不良反应^[18]。因此迫切需要开发一种疗效高、副作用轻微的新型防治自身免疫性肝炎的药物。有研究显示,ART能够显著降低刀豆凝集素A(Con A)诱导自身免疫性肝炎小鼠的肝脏功能指数、血清转氨酶水平以及TNF- α 、IL-6、白细胞介素-7(IL-7)的水平,同时增加了IL-10的表达,减轻组织病理性变化。蛋白免疫印迹法(Western blot)检测显示NF- κ B关键蛋白亚单位p-p65和抑制蛋白p-I κ B α 的表达均被抑制。可见,ART通过抑制NF- κ B信号通路对小鼠免疫性肝损伤产生保护作用^[19]。

2.2 抗药源性急性肝损伤 肝脏是受药物损害的主要靶向器官之一。对乙酰氨基酚(APAP)在临床应用的退热止痛药中占据领先地位,较低剂量的APAP有良好、稳定的疗效,但是服用过量就会产生肝毒性,从而引起急性肝损伤(DILI)^[20]。有研究显示,ART能够明显降低APAP诱导的药源性DILI小鼠肝组织中的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及MDA的水平,增加谷胱甘肽

和超氧化物歧化酶(SOD)的水平,降低小鼠的TNF- α 和IL-6水平以及肝细胞凋亡率,通过减轻肝细胞炎症而缓解DILI^[21]。

2.3 抗非酒精性脂肪肝(NAFLD) NAFLD是排除酗酒或其他明确的肝损伤原因,肝内脂肪变性、蓄积引发的肝细胞病变^[22]。有研究发现ART能够明显降低模型大鼠血清中ALT、AST、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、TNF- α 和IL-10的水平,说明ART能够通过调节炎症细胞因子的释放抑制NAFLD大鼠模型的炎症反应^[23]。另有研究表明,在建立NAFLD小鼠模型中,给予ART治疗可显著降低小鼠血清中TG、TC和ALT的水平,并且明显抑制TLR4、髓样分化因子88(MyD88)和PI3K的表达量。于是推测ART治疗小鼠NAFLD的作用机制主要涉及到TLR4/MyD88及PI3K/Akt信号通路^[24]。

除上述作用外,ART还被发现可以用于治疗肝脏的缺血再灌注损伤,其作用机制是通过抑制高迁移率族蛋白B1(HMGB1)/晚期糖基化终产物(RAGE)和TLR4/MyD88/肿瘤坏死因子受体相关分子6(TRAF6)等信号通路,从而减少促炎细胞因子IL-1 β 、IL-18、IL-6和TNF- α 的生成。同时,这种作用还可以抑制细胞间黏附分子-1(ICAM-1)/髓过氧化物酶(MPO)/活性氧(ROS)的级联反应,阻碍NOD样受体蛋白3(NLRP3)诱导的细胞凋亡。可见,ART通过多种信号通路在减轻功能性和结构性缺血再灌注损伤诱导的肝脏异常中发挥治疗作用^[25]。

3 ART对骨关节炎的作用机制

3.1 破骨细胞(OC) OC的噬骨能力在人体骨骼生长发育及重塑过程中发挥着重要作用。骨质疏松症等病理性骨病几乎都表现出破骨细胞异常增殖和骨量丢失等临床特征,因此破骨细胞是临床上制定防治骨疾病治疗策略时需要重视的关键突破点^[26-27]。有研究者用肿瘤坏死因子相关激活诱导细胞因子(TRANCE)致使巨噬细胞分化,发现ART能够显著地抑制破骨细胞的骨破坏作用,其作用机制为抑制破骨细胞内丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和NF- κ B信号通路^[28]。同时,ART显著增强润滑素和聚集素的表达,减弱X型胶原蛋白(Col X)及基质金属蛋白酶-13(MMP-13)的表达。NF- κ B受体活化因子配体(RANKL)/血清骨保护素(OPG)系统可以在没有其他因子的情况下诱导破骨细胞的形成,ART可以作用于该系统来抑制破骨细胞的骨吸收^[29]。国内有研究证实,关节炎疾病过程中的疼痛

可能是由破骨细胞分泌的神经突起生长导向因子-1 (Netrin-1)促使软骨的知觉神经轴突生长而引发的^[30]。ART在治疗前十字韧带横断骨关节炎小鼠时,能够通过抑制Netrin-1的分泌和释放,减少关节炎的疼痛症状^[31]。综上所述,ART能通过抑制破骨细胞,改善骨关节破坏及缓解疼痛,对治疗骨关节炎具有指导性意义。然而现阶段关于ART抑制破骨细胞的高质量临床研究仍比较匮乏,期望未来在此方面的临床研究及应用得以突破。

3.2 抗类风湿性关节炎(RA) RA是一种炎症进行性疾病,疾病发展过程中成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)通过自身侵袭性入侵临近的软骨间质,并形成粘连、癍块,此外还伴随炎症细胞侵袭滑膜组织^[32]。有研究发现,ART能够通过抑制磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(PDK-1)诱导的Akt的激活和核糖体S6蛋白激酶2(RSK2)的磷酸化来抑制活动期RA患者滑膜组织中FLS的迁移和侵袭^[33]。ART还能够通过内质网应激蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)通路促使FLS凋亡从而抑制其在关节内的异常增殖^[34]。除了针对FLS细胞,ART还可以通过抑制辅助性T细胞17(Th17)的表达和增加调节性T细胞(Treg)的表达,对胶原诱导关节炎大鼠起到一定的保护作用,且这种变化呈剂量依赖性关系。可见,ART能够通过诱导Th17介导的细胞凋亡来调节Th17/Treg之间的平衡^[35]。上述这些研究均表明ART可能是潜在的治疗RA的有效药物。

4 ART对皮炎的作用机制

4.1 抗银屑病皮炎 银屑病是一种反复发作的、慢性免疫介导的全身炎症。在银屑病发展过程中,炎症会导致表皮和真皮的改变及特征性银屑病表现的演变,并有可能引起后遗症。有研究表明,ART能够通过减少淋巴引流中的 $\gamma\delta$ T细胞来改善咪喹莫特诱导的银屑病模型小鼠皮炎^[36]。同样的模型,ART还能够通过抑制活化的人角质形成细胞(HaCaT)增殖从而减轻小鼠皮肤损伤处的红斑面积、表皮角质层的增厚,进而抑制炎症继续恶化发展,对银屑病小鼠起到一定的保护作用^[37]。

4.2 抗特应性皮炎 ART能够显著降低2,4-二硝基氯苯(DNCB)诱导的特应性皮炎小鼠血清中免疫球蛋白E、IL和胸腺基质淋巴细胞生成素的相对表达量及TNF等蛋白的表达水平,其作用机制是通过调节NF- κ B信号通路^[38]。ART还能够抑制炎症细胞因子的释放和下调特应性皮炎小鼠的Th17细胞反应,从而减轻DNCB诱导的特应性皮炎^[39]。上述

研究表明ART确实能够改善DNCB所致的特应性皮炎,目前尚未出现能够治愈特应性皮炎药物,ART很有可能成为治疗特应性皮炎的特效药物。ART对皮炎的作用机制见表1。

表1 ART对皮炎的作用机制

Table 1 Mechanism of ART on dermatitis

模型	作用机制	参考文献
咪喹莫特致银屑病皮炎小鼠	$\gamma\delta$ T ↓	[36]
咪喹莫特致银屑病皮炎小鼠	HaCaT ↓	[37]
DNCB诱导特应性皮炎小鼠	NF- κ B信号通路	[38]
DNCB诱导特应性皮炎小鼠	Th17 ↓	[39]

注: ↑.升高; ↓.降低(表2和表3同)

5 ART抗肾脏炎症的作用机制

肾炎是由多种病因和发病机制引起的非单一疾病,表现为不同程度肾功能衰减。ART能够明显降低肾炎模型小鼠的尿蛋白量、TNF- α 和IL-6水平,减弱 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、TLR4、MyD88、NF- κ B关键蛋白p65和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的表达,抑制胱天蛋白酶-3(Caspase-3)的活性,通过TLR4/NF- κ B信号通路起到预防和抑制肾脏炎症的作用^[40]。ART还能够显著抑制高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞(HBZY-1)的炎症细胞因子生成和细胞外基质(ECM)表达,降低MDA的水平,增强SOD活性,并且抑制高糖诱导的TLR4、MyD88、p-p65和NLRP3的表达,通过抑制炎症反应、氧化应激和ECM积聚而对高糖诱导的HBZY-1细胞发挥保护作用,并且TLR4/NF- κ B/NLRP3炎症小体通路也参与了ART对HBZY-1的保护作用。此外,ART还表现出对ROS的抑制作用,或许还能够通过抗氧化作用对肾脏炎症起到治疗作用^[41]。另有研究表明ART能够显著降低肾缺血再灌注损伤(RIRI)大鼠的血清肌酐(SCr)、炎症因子和血尿素氮(BUN)水平,抑制肾损伤分子-1(KIM-1)、NLRP3、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)和消皮素D(GSDMD)蛋白的表达,通过抑制诱导细胞凋亡的相关蛋白从而对肾损伤大鼠的炎症起到一定的治疗作用^[42]。在治疗模拟肾损伤大鼠的研究中,ART能够显著降低SCr、MDA、BUN的水平,增强谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、白蛋白(ALB)和SOD的活性^[43]。针对顺铂诱导的急性肾损伤(AKI),ART显著下调AKI小鼠肾小管损伤分子(Tim-1)的表达,显著抑制AKI小鼠肾脏炎症细胞因子的释放、炎症信号蛋白水平、RIPK1)受体相互作用蛋白3

(RIPK3)和坏死相关调控因子混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)的mRNA表达^[44]。且该研究证实了巨噬细胞中C型凝集素受体(Mincle)是ART保护AKI小鼠肾小管细胞的靶点。综上所述,ART可能是一种潜在的防治肾脏炎症的药物。

6 ART抗结肠炎的作用机制

ART对葡聚糖硫酸钠盐(DSS)诱导的溃疡性结肠炎(UC)模型小鼠有明显的抗炎作用。有研究表明,ART的这种抗炎作用是通过抑制核因子NF- κ B α 和p65的磷酸化,以及抑制IL-1 β 、IL-6和TNF的表达,增强IL-10和肠黏膜屏障相关蛋白的表达来减轻炎症反应^[45]。ART对DSS诱导UC小鼠的保护作用还与其抑制内质网过度应激引起的肠屏障损伤和炎症反应有关,其具体作用机制为抑制蛋白激酶R样内质网激酶/真核生物起始因子2 α /活化转录因子4/CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP)和内质网应激肌醇需求酶1 α /X-盒结合蛋白1(IRE1 α /XBP1)信号通路的激活以及结肠组织内质网应激相关细胞的凋亡^[46]。ART还能显著抑制炎症因子的释放和MPO的含量,增强血红蛋白的表达,通过调节TLR4/NF- κ B信号通路对UC大鼠发挥抗炎作用^[47]。另有研究发现ART在治疗DSS诱导的结肠炎时,除抑制IL-12和TNF- α 的释放以外,对结肠炎的抗炎作用还涉及到一种新途径:ART可以通过诱导增殖性巨噬细胞(M Φ s)和树突状细胞的内在凋亡来发挥抗炎作用^[48]。ART对结肠炎的作用机制见表2。

表2 ART对结肠炎的作用机制

Table 2 Mechanism of ART on colitis

模型	作用机制	参考文献
DSS诱导UC小鼠	NF- κ B α 磷酸化、p-p65、IL-1 β 、IL-6、TNF- α ↓, IL-10↑	[45]
DSS诱导UC小鼠	PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP、IRE1 α /XBP1信号通路↓	[46]
DSS诱导UC大鼠	炎症因子、MPO活性↓, 血红蛋白↑	[47]
DSS诱导结肠炎大鼠	IL-12、TNF- α ↓, M Φ s、树突状细胞内在凋亡途径	[48]

7 ART抗神经炎症的作用机制

ART能够显著下调脑缺血再灌注损伤(CIRI)小鼠模型的氧化应激和炎症标记物,激活CIRI小鼠的Nrf2通路,抑制Caspase-3的活性,降低凋亡调节因子B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、Bcl-2的表达率,并抑制p38丝裂原活化蛋白激酶

(p38 MAPK)的磷酸化,从而起到抗氧化和抗炎作用^[49]。另有研究表明ART还能够明显抑制CIRI大鼠模型的MPO活性,减少TLR4、MyD88、NF- κ B、TNF- α 和IL-6的表达,推测ART可能通过TLR4/NF- κ B通路对局部病灶性CIRI损伤神经起到保护作用^[50]。此外,ART可以减轻创伤性脑损伤(TBI)对大鼠脑组织神经的影响,抑制神经炎症反应,促进神经系统的后期恢复,减轻脑外伤所致神经损伤的影响,可见,ART可以通过增强Akt的磷酸化和抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)的磷酸化来发挥抗神经炎症的作用^[51]。ART对神经炎症的作用机制见表3。

表3 ART对神经炎症的作用机制

Table 3 Mechanism of ART on neuroinflammation

模型	作用机制	参考文献
CIRI小鼠	激活Nrf2、抑制p38 MAPK信号通路	[49]
CIRI大鼠	MPO、TLR4、MyD88、NF- κ B、TNF- α 、IL-6↓	[50]
TBI大鼠	p-Akt↑, p-GSK-3 β ↓	[51]

8 总结与展望

综上所述,ART具有广泛的抗炎作用,其作用机制主要通过抑制炎症因子释放、改善氧化应激、诱导炎症细胞凋亡等方式抵抗常见的呼吸系统炎症、肾脏炎症、神经炎症,同时ART抗炎作用的开发能够解决部分病毒耐药性相关问题;其次,ART可以通过减轻组织病理性变化、调节细胞炎性因子的释放来改善肝损伤产生的炎症;ART还可以抑制破骨细胞的骨破坏、吸收而减轻炎症疼痛,通过介导免疫调节促进细胞凋亡来抑制骨关节炎、皮炎、结肠炎。目前关于ART抗炎作用的研究已经达到生物细胞分子层面,但是炎症所涉的致炎因素过多,尤其还涉及到众多炎症因子及信号通路,因此在生物基因和受体方面的相关研究尚有不足,ART的抗炎作用机制还未完全明确。与此同时炎症本身的潜伏期长、易复发、并发症多、耐药性等特点也是ART治疗炎症相关研究的另一大考验。本文根据不同的炎症环节、炎症类型以及炎症机制,对ART在不同组织和器官中抗炎的作用效果及机制进行了细致的归纳分析,以期今后的研究提供一定的理论基础。

ART作为青蒿素类衍生物在治疗疟疾上发挥了不可替代的作用,就近几年的研究不难发现,ART还具有抗肿瘤、抗癌、抗血吸虫感染、防治脓毒症以及抗炎等多种药理活性。当今,老药新用是学者们

关注的研究热点之一,本文综述的ART的抗炎作用及其抗炎机制很好地彰显了这一理念。通过对ART的抗炎机制进行梳理,以期ART抗炎作用的推广应用提供科学依据,使其可以成为更加安全、低毒、有效的抗炎药物。

[参考文献]

- [1] 赵强强. 茯苓多糖的抗炎效果及其对小鼠免疫功能影响的初步研究[D]. 武汉:华中科技大学,2010.
- [2] LUAN M Z, WANG H Y, WANG J Z, et al. Advances in anti-inflammatory activity, mechanism and therapeutic application of ursolic acid [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2022, 22(3):422-436.
- [3] 杜莹. 姜黄素通过肥大细胞MRGPRB2受体抑制皮炎模型中的瘙痒[D]. 南京:南京中医药大学,2021.
- [4] 张玉燕,梁志清,白纪红. 青蒿琥酯作用于代谢相关脂肪性肝病的研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(8):1334-1337.
- [5] 周蕾. 青蒿琥酯对骨性关节炎的作用及其机制研究[D]. 南昌:南昌大学,2022.
- [6] 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[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(4):606-612.
- [7] HO W E, CHENG C, PEH H Y, et al. Anti-malarial drug artesunate ameliorates oxidative lung damage in experimental allergic asthma[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(3):498-507.
- [8] CHANG C, HO W E, GOH F Y, et al. Anti-malarial drug artesunate attenuates experimental allergic asthma via inhibition of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6):e20932.
- [9] 王瑞茵,李红雯,张清,等. 青蒿琥酯对哮喘小鼠气道反应性和气道炎症的影响[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(32):2536-2541.
- [10] 王瑞茵,林江涛,王静茹,等. 青蒿琥酯对哮喘小鼠嗜酸性粒细胞凋亡和Fas、Bcl-2基因蛋白表达的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(1):93-98.
- [11] 宣南霞. 青蒿琥酯在支气管哮喘中的免疫调节及相关机制研究[D]. 杭州:浙江大学,2018.
- [12] FAN E, FAN J. Regulation of alveolar macrophage death in acute lung inflammation [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):50.
- [13] ZHAO D, ZHANG J, XU G, et al. Artesunate protects LPS-induced acute lung injury by inhibiting TLR4 expression and inducing Nrf2 activation [J]. *Inflammation*, 2017, 40(3):798-805.
- [14] ZHANG E, WANG J, CHEN Q, et al. Artesunate ameliorates sepsis-induced acute lung injury by activating the mTOR/Akt/PI3K axis [J]. *Gene*, 2020, 759:144969.
- [15] 何小清,沈银忠. 肺孢子菌肺炎诊治的研究进展[J]. *中国真菌学杂志*, 2018, 13(4):247-251.
- [16] 黄笛,吴健林,周冬生. 青蒿琥酯治疗肺孢子菌肺炎的实验研究[J]. *华夏医学*, 2020, 33(4):5-8.
- [17] 王萍,陈盛,黄小桃,等. 青蒿琥酯对小鼠巨细胞病毒性肺炎的治疗作用[J]. *药学报*, 2020, 55(11):2651-2656.
- [18] 余真君,何泽宝. 自身免疫性肝炎研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(22):2813-2818.
- [19] 曹婕,赵昕,刘明江,等. 青蒿琥酯对Con A诱导小鼠自身免疫性肝损伤的保护作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(10):2123-2128.
- [20] LEE W M. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity-Isn't it time for APAP to go away?[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(6):1324-1331.
- [21] 毛小强,楼炳恒,陈毓. 青蒿琥酯对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用研究[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(3):425-428.
- [22] MANTOVANI A, DAVIDE G, ZOPPINI G, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and reduced bone mineral density in children: A meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2019, 70(3):812-823.
- [23] 潘金明,席建军,张建康,等. 青蒿琥酯自微乳对NAFLD大鼠的保护作用及机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(11):1680-1683.
- [24] 白纪红,梁志清,赵日红,等. 青蒿琥酯对非酒精性脂肪肝小鼠肝脏TLR4及MyD88表达的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(10):1468-1471.
- [25] GHONEIM M E, ABDALLAH D M, SHEBL A M, et al. The interrupted cross-talk of inflammatory and oxidative stress trajectories signifies the effect of artesunate against hepatic ischemia/reperfusion-induced inflammasomopathy [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 409:115309.
- [26] ONO T, NAKASHIMA T. Recent advances in osteoclast biology[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4):325-341.
- [27] IKEDA K, TAKESHITA S. The role of osteoclast differentiation and function in skeletal homeostasis[J]. *J Biochem*, 2016, 159(1):1-8.
- [28] 韦诚明. 青蒿琥酯防治骨质疏松症的机制研究[D]. 南宁:广西医科大学,2018.
- [29] LI Y C, MU W B, XU B Y, et al. Artesunate, an anti-malaria agent, attenuates experimental osteoarthritis by inhibiting bone resorption and CD31^{hi}Emcn^{hi} vessel formation in subchondral bone [J]. *Front Pharmacol*,

- 2019, 10:685.
- [30] ZHU S, ZHU J, ZHEN G, et al. Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1076-1093.
- [31] 沙力塔娜提·乌尔曼别克, 李亦丞, 任姜栋, 等. 青蒿琥酯改善软骨下骨破骨细胞介导的骨关节炎疼痛 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(17): 2636-2641.
- [32] NYGAARD G, FIRESTEIN G S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(6): 316-333.
- [33] MA J D, JING J, WANG J W, et al. A novel function of artesunate on inhibiting migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 153.
- [34] CHEN H, TAO J, WANG J, et al. Artesunate prevents knee intraarticular adhesion via PRKR-like ER kinase (PERK) signal pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 448.
- [35] LIU J, HONG X, LIN D, et al. Artesunate influences Th17/Treg lymphocyte balance by modulating Treg apoptosis and Th17 proliferation in a murine model of rheumatoid arthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5): 2267-2273.
- [36] HUANG Z Z, XU Y, XU M, et al. Artesunate alleviates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in BALB/c mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105817.
- [37] 刘丹, 李志平, 吉苏云. 青蒿琥酯乳膏的制备及其对咪喹莫特诱导银屑病小鼠模型的作用研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(18): 1584-1588.
- [38] 梁玉娟. 青蒿琥酯对2,4-二硝基氯苯(DNCB)诱导建立的特应性皮炎小鼠模型的作用 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [39] BAI X Y, LIU P, CHAI Y W, et al. Artesunate attenuates 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis by down-regulating Th17 cell responses in BALB/c mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 874: 173020.
- [40] WAN R J, LI Y H. Effects of Artesunate prevent nephritis via the Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling pathway in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 6389-6395.
- [41] SUN Z, MA Y, CHEN F, et al. Artesunate ameliorates high glucose-induced rat glomerular mesangial cell injury by suppressing the TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 293: 11-19.
- [42] 袁强, 申开文, 张瑞波, 等. 青蒿琥酯通过NLRP3炎症小体抑制细胞焦亡减轻大鼠肾缺血-再灌注损伤 [J]. *器官移植*, 2021, 12(6): 733-740.
- [43] 陶磊, 李婷婷, 马旖旎, 等. 青蒿琥酯对阿霉素致大鼠肾损伤的保护作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(11): 47-51.
- [44] LEI X Y, TAN R Z, JIA J, et al. Artesunate relieves acute kidney injury through inhibiting macrophagic Mincle-mediated necroptosis and inflammation to tubular epithelial cell [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18): 8775-8788.
- [45] YIN S, YANG H, TAO Y, et al. Artesunate ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by protecting intestinal barrier and inhibiting inflammatory response [J]. *Inflammation*, 2020, 43(2): 765-776.
- [46] YIN S J, LI L H, TAO Y, et al. The inhibitory effect of artesunate on excessive endoplasmic reticulum stress alleviates experimental colitis in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 629798.
- [47] CHEN Y X, ZHANG X Q, YU C G, et al. Artesunate exerts protective effects against ulcerative colitis via suppressing Toll-like receptor 4 and its downstream nuclear factor- κ B signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(2): 1321-1332.
- [48] SUN W L, HAN X, WU S Y, et al. Unexpected mechanism of colitis amelioration by artesunate, a natural product from *Artemisia annua* L [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(4): 851-868.
- [49] LIU H, WANG B C, CUI N 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.
- [50] CHEN Y L, WU J X, ZHU J, et al. Artesunate provides neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury via the TLR-4/NF- κ B pathway in rats: Regular articles [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(3): 350-356.
- [51] ZHOU Z K, HOU J, LI Q H. Artesunate attenuates traumatic brain injury-induced impairments in rats [J]. *Transl Neurosci*, 2020, 11(1): 309-318.

[责任编辑 周冰冰]