

# 青蒿素及其衍生物抗菌活性的研究进展<sup>△</sup>

蒋为薇\*, 钱妍<sup>#</sup>(重庆医科大学附属第二医院药学部, 重庆 400010)

中图分类号 R969;R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)14-2003-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.14.26

**摘要** 目的:为青蒿素及其衍生物的进一步开发利用提供参考。方法:以“青蒿素”“抗菌”“结核分枝杆菌”“金黄色葡萄球菌”“大肠埃希菌”“Artemisinin”“Antibacterial”“*Mycobacterium tuberculosis*”“*Escherichia coli*”“*Staphylococcus aureus*”等为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed、Medline等数据库中组合查询2000年1月—2019年3月发表的中英文相关文献,对青蒿素及其衍生物抗菌活性的研究进展进行归纳与总结。结果与结论:共检索到相关文献327篇,其中有效文献39篇。青蒿素及其衍生物对结核分枝杆菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌及幽门螺杆菌等多种临床常见的致病菌、耐药菌都具有直接或者协同的抗菌作用。其直接抗菌作用需要的药物浓度明显高于协同抗菌,直接抗菌时的药物浓度与现有的抗菌药物相比并没有明显的优势;但是协同抗菌时青蒿素及其衍生物的药物浓度要求较低,这提示现有青蒿素类药物直接用作抗菌药的可能性不大,用作协同抗菌药物可能具有更广阔的前景。

**关键词** 青蒿素;抗菌作用;结核分枝杆菌;大肠埃希菌;金黄色葡萄球菌

青蒿素(Artemisinin)是我国药学工作者在1971年从菊科植物黄花蒿中提取的常用抗疟药,是一种具有过氧桥结构的新型倍半萜内酯类化合物<sup>[1]</sup>。一直以来,青蒿素及其衍生物以其良好的抗疟效果和较高的安全性得到了各国医学界的认可,每年都有数以百万的疟疾患者受益于青蒿素或其衍生物的治疗。为了表彰这一成就,青蒿素的发现者屠呦呦与一名日本科学家及一名爱尔兰科学家共同分享了2015年诺贝尔生理学 and 医学奖<sup>[2]</sup>。目前,关于青蒿素的研究早已不再局限于疟疾的治疗。研究者们发现,青蒿素及其衍生物还具有抗肿瘤、抗寄生虫、抗菌、抗病毒、调节免疫、抗炎、抑制肺纤维化及抗动脉粥样硬化等多种作用<sup>[3-7]</sup>。目前,关于青蒿素及其衍生物的抗肿瘤、抗寄生虫、抗菌、抗病毒、免疫调节等作用已有大量的综述报道,而关于青蒿素及其衍生物对细菌作用的综述则鲜有报道。尽管这方面的研究尚处于起步阶段,但对这些研究结果的整理也发现了很多值得深入研究的问题,为此,笔者以“青蒿素”“抗菌”“结核分枝杆菌”“金黄色葡萄球菌”“大肠埃希菌”“Artemisinin”“Antibacterial”“*Mycobacterium tuberculosis*”“*Escherichia coli*”“*Staphylococcus aureus*”等为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed、Medline等数据库中组合查询2000年1月—2019年3月发表的中英文相关文献。结

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703568);重庆市教委科学技术研究项目(No.KJ1702025);重庆市卫生计生委医学科研项目(No.2016MSXM027)

\* 主管药师,博士。研究方向:青蒿琥酯及其衍生物。电话:023-63693137。E-mail:304035@cqmu.edu.cn

<sup>#</sup> 通信作者:副主任中药师,副教授,硕士。研究方向:药事管理、药物经济学、临床药学。E-mail:300861@hospital.cqmu.edu.cn

果,共检索到相关文献327篇,其中有效文献39篇,现就青蒿素及其衍生物抗菌活性的研究进展进行归纳与总结,旨在为其进一步开发利用提供参考。

## 1 青蒿素及其主要衍生物

青蒿素分子具有过氧桥结构,当血红素或游离铁破坏过氧化物桥时会导致青蒿素分子结构降解,形成具有C中心的亲核自由基代谢物;该自由基可充当烷化剂攻击高分子轴承电子基团或中心,最终导致疟原虫的死亡。由于青蒿素溶解性差、生物利用度低及复燃率高等问题,科学家们在青蒿素基础上又开发出了多种衍生物,如双氢青蒿素(Dihydroartemisinin)、青蒿琥酯(Artesunate)、蒿甲醚(Artemether)、蒿乙醚(Arteether)等:将青蒿素结构中的C-10位羧基还原成羟基可以得到双氢青蒿素,而进一步烷氧化就得到蒿甲醚,而进行酯化就可得到青蒿琥酯<sup>[1]</sup>。青蒿素及其主要衍生物的化学结构见图1。

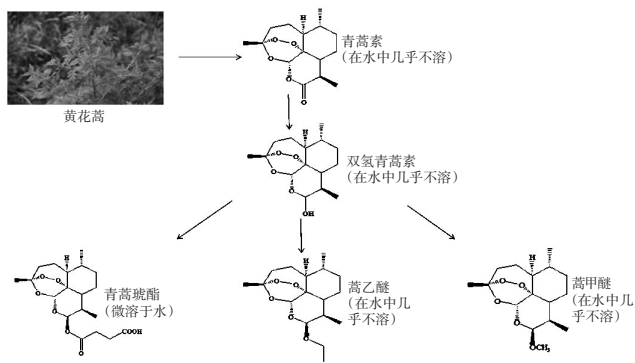


图1 青蒿素及其主要衍生物的化学结构

## 2 青蒿素及其衍生物的体外抗菌作用

青蒿素及其衍生物的抗菌作用研究暂处于起步阶

段,因此大部分的研究也只进行到体外研究部分,体内研究及机制研究均不够深入。

## 2.1 青蒿素及其衍生物对结核分枝杆菌的作用

结核分枝杆菌是最危险的病原体之一,由其引起的结核病发病率和病死率位居人类各种传染病前列。与此同时,结核分枝杆菌对现有抗结核药物的耐药情况也相当严峻,多耐药和泛耐药结核杆菌的迅速出现,给全球的公共卫生问题带来了不断的挑战,使得相应抗菌药物的研发在全球范围内广泛开展<sup>[8-9]</sup>。

Choi WH<sup>[10]</sup>的研究发现,75~300  $\mu\text{g/mL}$  青蒿素和青蒿琥酯可以在体外有效抑制结核分枝杆菌 H37Rv 的生长;其中,青蒿琥酯的抗菌效果更优于青蒿素,300  $\mu\text{g/mL}$  的青蒿琥酯作用于结核杆菌后的 21 d 均未检测到结核分枝杆菌的生长;同时体内研究发现,3.5 mg/kg 的青蒿琥酯表现出了有效的抗结核作用,可明显减少模型大鼠肺内结核分枝杆菌的数量。2019 年, Kalani K 等<sup>[11]</sup>报道双氢青蒿素的半合成衍生物 DHA-5 和 DHA-6 均表现出了直接的体外抗结核活性,并且 DHA-5 还表现出了与异烟肼或者利福平联合使用时的协同作用,协同指数(FIC)为 0.375。

与上述研究不同, Miller MJ 等<sup>[12]</sup>在研究中却未能发现青蒿素的直接抗结核分枝杆菌活性;但其研究结果显示,青蒿素与分枝杆菌特异性铁载体螯合形成的螯合物显示出了显著的且具选择性的抗结核活性,该螯合物对包括多重耐药菌和泛耐药菌在内的多种结核分枝杆菌菌株均有显著的抑制作用,其抗结核活性的作用机制可能是通过利用分枝杆菌铁载体递送青蒿素,为结核分枝杆菌提供氧自由基从而杀灭结核分枝杆菌,这既保留了其抗疟疾活性又使其成为有效的抗结核物质。但该研究也发现,该螯合物并没有对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌等其他细菌表现出抑制活性,这进一步提示该螯合物的抗结核作用可能与结核杆菌特殊的细菌结构相关。同样, Morake M 等<sup>[13]</sup>也在研究中发现,10  $\mu\text{g/mL}$  和 80  $\mu\text{g/mL}$  的蒿甲醚-胆固醇结合物也表现出了优秀的抗结核分枝杆菌活性:相对于单用蒿甲醚,该结合物对结核分枝杆菌 H37PV 的抑制率从 3% 和 18% 分别增加到 30% 和 52%;作用机制方面,可能是通过胆固醇介导增加了青蒿素进入细菌的靶向性。van Zyl L 等<sup>[14]</sup>拟观察囊泡包裹青蒿素对皮肤结核的治疗作用,但该方式并不能使得青蒿素到达皮肤组织,也就无法观察其抗结核作用;但这也从侧面反映了研究者们对于青蒿素抗结核作用研究的青睐。

众所周知,结核分枝杆菌呈休眠状态,可以潜伏在人体内长达数十年;而当结核分枝杆菌处于休眠状态时会表现出对抗生素的高度耐药。2017 年, Johnson BK

等<sup>[15]</sup>和 Zheng H 等<sup>[16]</sup>团队同时发现青蒿素可以通过影响结核分枝杆菌的 DosRST 双组分调节系统来阻断结核分枝杆菌进入休眠状态,避免对药物敏感的结核分枝杆菌变得耐药,从而有望缩短治疗时间。其机制可能是:青蒿素通过氧化含铁血红素并产生血红素青蒿素加合物来抑制对血红素敏感的 DosS 和 DosT 传感器激酶,从而抑制与结核分枝杆菌休眠相关的多个生理过程,包括三酰甘油的合成、对抗生素耐药等。

此外, Chaudhary S 等<sup>[17]</sup>在青蒿素的基础上还新合成了一系列具有稳定三环结构的臭氧化物,其中臭氧化物 9 和 10(发现者尚未命名)除了具有抗疟效应以外,还对结核分枝杆菌表现出了杀菌活性,对 H37Rv 的最低抑菌浓度(MIC)值分别为 0.39 和 3.12  $\mu\text{g/mL}$ 。

通过上述青蒿素对结核分枝杆菌的相关研究可以看出,尽管具有抗分枝杆菌活性的物质仅有青蒿琥酯和一些新的衍生物(DHA-5、DHA-6、臭氧化物 9 和 10),但通过与载体的结合,青蒿素及蒿甲醚也能表现出优秀的抗分枝杆菌活性;此外,青蒿素还能够通过影响分枝杆菌的休眠来改变其细菌的耐药性。

## 2.2 青蒿素及其衍生物对大肠埃希菌的作用

大肠埃希菌是典型的革兰氏阴性杆菌,其中致病性大肠埃希菌更是临床最常见的病原菌之一。近年来,大肠埃希菌的耐药株不断增加,使得临床上大肠埃希菌的预防和治疗变得十分困难<sup>[18]</sup>。Appalsamy S 等<sup>[18]</sup>的研究发现,从黄花蒿中提取的青蒿素及其前体物质具有抑制包括大肠埃希菌在内的多种革兰氏阳性和阴性细菌生长的作用;其对大肠埃希菌的抗菌效果与链霉素相当,体外抑菌浓度为 0.09 mg/mL;同时该研究也发现,0.09 mg/mL 的青蒿素可导致卤虫的死亡,提示高剂量青蒿素的毒性也不容忽视。2012 年, Goswami S 等<sup>[19]</sup>在研究青蒿素衍生物对幽门螺杆菌的抗菌活性时意外发现,部分青蒿素衍生物(GRB-3、5)对大肠埃希菌有一定的抑制作用。此外有研究也发现,青蒿素、青蒿琥酯和双氢青蒿素对大肠埃希菌也表现出一定的抗菌活性,但 MIC > 16  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[20-22]</sup>。

细菌对药物的主动外排是大肠埃希菌耐药株产生耐药性的重要原因之一,细菌外排泵通过将进入胞内的抗菌药物泵出胞外而使菌体内药物浓度降低,导致细菌对抗菌药物的敏感性降低,其中 AcrAB-TolC 是大肠埃希菌中最重要的外排泵<sup>[23]</sup>。Li B 等<sup>[23]</sup>研究发现,虽然青蒿素衍生物青蒿琥酯本身对大肠埃希菌没有抑制能力,但其可以明显增加  $\beta$ -内酰胺类抗生素对大肠埃希菌 ATCC 35218 和大肠埃希菌临床菌株的抑制作用;通过对其机制研究发现,青蒿琥酯可通过抑制大肠埃希菌重要的外排泵 AcrAB-TolC 的表达,从而减少了包括  $\beta$ -内酰

胺类抗生素在内的部分抗菌药物的外排,从而发挥抗菌增敏作用,并且该作用呈剂量依赖性。Wang J等<sup>[24]</sup>的研究发现,青蒿琥酯可以保护致死剂量的大肠埃希菌对小鼠的攻击:当联合给予小鼠100 mg/kg或200 mg/kg的青蒿琥酯与400 mg/kg氨苄西林时,小鼠的死亡率可从100%分别降低到66.6%和33.3%。此外,Esimone CO等<sup>[25]</sup>的研究联合使用了蒿甲醚和4种喹诺酮类药物,发现蒿甲醚可以降低环丙沙星和诺氟沙星对大肠埃希菌的MIC,降低幅度分别为43.8%和44.9%,而其作用机制尚需要进一步研究。

由上述青蒿素及其衍生物对大肠埃希菌的研究可以看出,青蒿素及其多种衍生物如青蒿琥酯、双氢青蒿素、GRB-3、GRB-5等均表现出抗大肠埃希菌活性,同时青蒿琥酯、蒿甲醚还可以发挥抗菌增敏作用,提高大肠埃希菌对现有抗菌药物的敏感性。

### 2.3 青蒿素及其衍生物对金黄色葡萄球菌的作用

金黄色葡萄球菌也是临床常见的病原菌,尤其多见于皮肤和软组织感染<sup>[26]</sup>。其中,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)由于对多种抗菌药物耐药,其临床治疗较为棘手。Appalsamy S等<sup>[18]</sup>的研究发现,从黄花蒿中提取的青蒿素及其前体物质对多种革兰氏阳性细菌也具有抗菌作用,其中就包括金黄色葡萄球菌,其抗菌效果也与链霉素相当。2012年,Goswami S等<sup>[19]</sup>在研究青蒿素衍生物对幽门螺杆菌的抗菌活性时发现青蒿素衍生物GRB-1、5对金黄色葡萄球菌具有较强的抑制作用,抑菌环直径(IZD) $>1.8$  cm,且其对MRSA也显示出了一定的抑制作用,IZD为1.6 cm。

Jiang W等<sup>[26]</sup>发现,与青蒿琥酯对大肠埃希菌的作用相似,该化合物本身对MRSA没有抗菌能力,但青蒿琥酯可以明显增加氨苄西林和阿莫西林对MRSA菌株WHO-2的抗菌作用;进一步研究其机制发现,青蒿琥酯可通过抑制MRSA细菌细胞膜上外排泵的活性,从而时间和剂量依赖性地增加包括氨苄西林、阿莫西林等抗菌药物在菌体内的聚集。同时,Jiang W等<sup>[27]</sup>也发现,每日肌注15、30 mg/kg的青蒿琥酯联合200 mg/kg苯唑西林可以抵御MRSA对小鼠的攻击,能将小鼠的死亡率从100%分别降低到70.0%和55.5%,并降低其体内的炎症因子水平及细菌数量。与该研究结果类似,Li B等<sup>[28]</sup>发现,每日肌注15、30 mg/kg的青蒿琥酯联合100 mg/kg苯唑西林舒巴坦可以抵御普通金黄色葡萄球菌对小鼠的攻击,并降低小鼠体内的炎症因子水平。

Lin L等<sup>[29]</sup>的研究发现,用 $\beta$ -环糊精包封的青蒿素具有对MRSA的抑制作用:20、40 mg/mL的青蒿素/ $\beta$ -环糊精包合物对MRSA的抑制率可以分别高达99.94%和99.99%,其机制可能是青蒿素/ $\beta$ -环糊精包合物可以明

显破坏MRSA的细胞膜,增加细胞膜的通透性。Sshah SMH等<sup>[30]</sup>制备了青蒿素的纳米混悬剂,并发现其对葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、链球菌、沙门氏菌等均具有明显的抑制活性,但是对大肠埃希菌、志贺菌以及白色念珠菌均无效。

同样,Esimone CO等<sup>[25]</sup>的研究联合使用了蒿甲醚与4种喹诺酮类药物,发现蒿甲醚可以降低环丙沙星和诺氟沙星对金黄色葡萄球菌的MIC,降低程度分别为22.3%和35.8%。此外,Stermitz FR等<sup>[31]</sup>的研究发现,来自黄花蒿的两种黄酮醇(猫眼草黄素和金圣草醇D)可增强小檗碱和诺氟沙星对金黄色葡萄球菌耐药菌株的抑制活性:这两种黄酮醇本身的抑菌活性非常弱,但与小檗碱和诺氟沙星联用以后其抗菌活性明显增加;其机制可能与这两种黄酮醇抑制了MRSA的外排泵,尤其是多药外排泵NorA,从而减少了细菌对抗菌药物的外排作用有关。

由上述青蒿素及其衍生物对金黄色葡萄球菌的研究可以看出,青蒿素衍生物GRB-1、5表现出直接的抗金黄色葡萄球菌活性;同时,青蒿琥酯、蒿甲醚以及来自青蒿的两种黄酮醇(猫眼草黄素和金圣草醇D)均具有对MRSA的抗菌增敏活性,其中青蒿琥酯在体内和体外均表现出了抗菌增敏作用,这可能对临床治疗MRSA感染具有重要意义;此外,通过 $\beta$ -环糊精包封后的青蒿素的抗金黄色葡萄球菌活性亦有所增强。

### 2.4 青蒿素及其衍生物对幽门螺杆菌的作用

幽门螺杆菌感染是引起消化性溃疡的主要病因,并且与胃癌和胃淋巴瘤的发生密切相关。幽门螺杆菌可以作用于胃壁的D细胞和肠嗜铬样细胞而引起胃酸分泌增加,也可以直接作用于胃壁细胞并引起胃黏膜防御能力下降,最终导致溃疡的发生<sup>[32]</sup>。由此可见,根除幽门螺杆菌的感染是幽门螺杆菌阳性的消化性溃疡患者的基本治疗方案。由于幽门螺杆菌的耐药情况逐渐严重,幽门螺杆菌的根除也越来越困难。2008年,Cherian S等<sup>[33]</sup>在研究澳大利亚的非洲裔移民(儿童)幽门螺杆菌的感染情况时意外发现,在移民前采用过青蒿琥酯治疗疟疾的儿童其幽门螺杆菌的携带率明显低于其他儿童,这提示青蒿琥酯可能具有抗幽门螺杆菌的作用。2012年,Goswami S等<sup>[19]</sup>的研究发现,青蒿素的衍生物GRB-1~GRB-5对幽门螺杆菌有较强的抑制作用,体外实验中,1  $\mu$ g/mL GRB-1作用20 h、0.5  $\mu$ g/mL GRB-5作用30 h即可全面杀灭幽门螺杆菌;同时部分衍生物与阿莫西林或者克拉霉素联用还可表现出协同杀菌效果,FIC指数均小于0.75。这些衍生物不仅表现出了强烈的杀菌作用,并且低毒、对酸稳定,且不易耐药,因此极可能成为抗幽门螺杆菌治疗的候选药物。此外,Sisto F

等<sup>[34]</sup>以24株对甲硝唑和/或阿莫西林和/或克拉霉素耐药的幽门螺杆菌菌株为对象进行研究,青蒿素和双氢青蒿素可以增加阿莫西林、克拉霉素以及甲硝唑的抗菌作用,部分FIC值达到0.625 5。

由上述青蒿素及其衍生物对幽门螺杆菌的研究可以看出,青蒿素衍生物GRB-1~GRB-5对幽门螺杆菌具有较强的抑制作用;同时,青蒿素、双氢青蒿素以及部分衍生物与阿莫西林或者克拉霉素还有协同杀菌作用。

## 2.5 青蒿素及其衍生物对其他细菌的作用

Kim WS等<sup>[35]</sup>的研究发现,包括青蒿素在内的4种黄花蒿提取物对常常引起牙周病的伴放线凝集杆菌、具核梭杆菌动物亚种、具核梭杆菌多形亚种、中间普雷沃菌具有一定的抑制作用,因此可能用于牙周病的治疗。

## 3 结语

自从青蒿素被发现,全世界的研究人员对其开展了大量广泛而深入的研究。结果发现,青蒿素及其衍生物除抗疟作用外,还具有抗肿瘤、抗寄生虫、抗炎、抑制免疫、抗菌、抗病毒、抗动脉粥样硬化以及中枢神经系统保护作用等<sup>[3-7]</sup>。但是这些研究大多数是在体外进行的,因此还需要大量的体内研究进一步确认。其中,屠呦呦团队发现的双氢青蒿素衍生物对红斑狼疮的治疗作用,现已进入Ⅱ期临床研究,尤其值得期待<sup>[36-39]</sup>。

本研究对青蒿素及其衍生物的抗菌作用进行了综述,结果发现青蒿素及其衍生物对多种临床常见的致病菌、耐药菌都具有直接或者协同的抑制作用。总的来说,直接抗菌作用需要的药物浓度明显高于协同抗菌,直接抗菌时的药物浓度与现有的抗菌药物相比并没有明显的优势;但是协同抗菌时青蒿素及其衍生物的要求较低,这提示现有青蒿素类药物直接用作抗菌药的可能性不大,用作协同抗菌药物可能具有更广阔的前景。从作用机制上看,现有研究大多认为青蒿素类药物的抗菌作用是通过影响细菌细胞壁的结构或者通过影响细菌的外排泵系统而发挥作用,但是也有大部分研究尚未报道其机制,这有待于研究者们进行更进一步的探索。

总之,青蒿素及其衍生物抗菌作用的发现,对于应对细菌耐药性日益严峻而新抗菌药物研发缓慢的问题具有重要意义,青蒿素及其衍生物有望成为新一代安全、有效的抗菌药物。

## 参考文献

[1] TU YY. Artemisinin: a gift from traditional Chinese medicine to the world: nobel lecture[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(35): 10210-10226.  
[2] EFFERTH T, ZACCHINO S, GEORGIEV MI, et al. Nobel prize for artemisinin brings phytotherapy into the spot-

light[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(13): A1-A3.

[3] SLEZAKOVA S, RUDA-KUCEROVA J. Anticancer activity of artemisinin and its derivatives[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(11): 5995-6003.  
[4] EFGERTH T. Cancer combination therapies with artemisinin-type drugs[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.03.019.  
[5] LOO CS, LAM NS, YU D, et al. Artemisinin and its derivatives in treating protozoan infections beyond malaria[J]. *Pharmacol Res*, 2017. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.11.012.  
[6] HO WE, PEH HY, CHAN TK, et al. Artemisinins: pharmacological actions beyond anti-malarial[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(1): 126-139.  
[7] ZYAD A, TILAUI M, JAAFARI A, et al. More insights into the pharmacological effects of artemisinin[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(2): 216-229.  
[8] DHEDA K, BARRY CE, MAARTENS G. Tuberculosis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10024): 1211-1226.  
[9] MAITRE T, AUBRY A, JARLIER V, et al. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *Med Mal Infect*, 2017, 47(1): 3-10.  
[10] CHOI WH. Novel pharmacological activity of artesunate and artemisinin: their potential as anti-tubercular agents[J]. *J Clin Med*, 2017. DOI: 10.3390/jcm6030030.  
[11] KALANI K, CHATURVEDIHATURVEDI V, TONDON-ONDON S, et al. Dihydroartemisinin and its analogs: a new class of antitubercular agents[J]. *Curr Top Med Chem*, 2019. DOI: 10.2174/1568026619666190304142802.  
[12] MILLER MJ, WALZ AJ, ZHU H, et al. Design, synthesis, and study of a mycobactin-artemisinin conjugate that has selective and potent activity against tuberculosis and malaria[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(7): 2076-2079.  
[13] MORAKE M, COERTZEN D, NGWANE A, et al. Preliminary evaluation of artemisinin-cholesterol conjugates as potential drugs for the treatment of intractable forms of malaria and tuberculosis[J]. *Chem Med Chem*, 2018, 13(1): 67-77.  
[14] VAN ZYL L, VILJOEN JM, HAYNES RK, et al. Topical delivery of artemisone, clofazimine and decoquinone encapsulated in vesicles and their in vitro efficacy against mycobacterium tuberculosis[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20(1): 33.  
[15] JOHNSON BK, ABRAMOVITCH RB. Small molecules that sabotage bacterial virulence[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(4): 339-362.  
[16] ZHENG H, COLVIN CJ, JOHNSON BK, et al. Inhibitors of Mycobacterium tuberculosis DosRST signaling and persistence[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(2): 218-225.

- [17] CHAUDHARY S, SHARMA V, JAISWAL PK, et al. stable tricyclic antitubercular ozonides derived from artemisinin[J]. *Org Lett*, 2015, 17(20):4948-4951.
- [18] APPALSAMY S, LO KY, CHANG SJ, et al. Antimicrobial activity of artemisinin and precursor derived from in vitro plantlets of *Artemisia annua* L[J]. *Biomed Res Int*, 2014. DOI:10.1155/2014/215872.
- [19] GOSWAMI S, BHAKUNI RS, CHINNIH A, et al. Anti-helicobacter pylori potential of artemisinin and its derivatives[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(9):4594-4607.
- [20] 黄梅, 沈建英, 杜成成, 等. 青蒿素及其衍生物的抗菌活性初步研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(9):1946-1952.
- [21] 文学. 青蒿素抗菌作用研究[J]. *人参研究*, 2009, 21(4):38-39.
- [22] 谢英辉. 青蒿挥发油抗菌活性研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2007.
- [23] LI B, YAO Q, PAN XC, et al. Artesunate enhances the antibacterial effect of (beta)-lactam antibiotics against *Escherichia coli* by increasing antibiotic accumulation via inhibition of the multidrug efflux pump system AcrAB-TolC[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(4):769-777.
- [24] WANG J, ZHOU H, ZHENG J, et al. The antimalarial artemisinin synergizes with antibiotics to protect against lethal live *Escherichia coli* challenge by decreasing proinflammatory cytokine release[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(7):2420-2427.
- [25] ESIMONE CO, ADIKWU MU, NWAFOR SV, et al. In vitro antimicrobial interactions of arthemeter with some 4-quinolones[J]. *Boll Chim Farm*, 2002, 141(5):385-388.
- [26] JIANG W, LI B, ZHENG X, et al. Artesunate has its enhancement on antibacterial activity of  $\beta$ -lactams via increasing the antibiotic accumulation within methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *J Antibiot: Tokyo*, 2013, 66(6):339-345.
- [27] JIANG W, LI B, ZHENG X, et al. Artesunate in combination with oxacillin protect sepsis model mice challenged with lethal live methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) via its inhibition on proinflammatory cytokines release and enhancement on antibacterial activity of oxacillin[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(8):1065-1073.
- [28] LI B, LI J, PAN X, et al. Artesunate protects sepsis model mice challenged with *Staphylococcus aureus* by decreasing TNF-alpha release via inhibition TLR2 and Nod2 mRNA expressions and transcription factor NF-kappaB activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(3):344-350.
- [29] LIN L, MAO X, SUN Y, et al. Antibacterial mechanism of artemisinin/beta-cyclodextrins against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Microb Pathog*, 2018. DOI:10.1016/j.micpath.2018.03.014.
- [30] SSHAH SMH, ULLAH F, KHAN S, et al. Fabrication and evaluation of smart nanocrystals of artemisinin for antimalarial and antibacterial[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2016, 14(1):251-262.
- [31] STERMITZ FR, SCRIVEN LN, TEGOS G, et al. Two flavonols from *Artemisia annua* which potentiate the activity of berberine and norfloxacin against a resistant strain of *Staphylococcus aureus* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(12):1140-1141.
- [32] 杨玉生, 纪立明. 幽门螺杆菌的危害与防治[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(34):315.
- [33] CHERIAN S, FORBES D, SANFILIPPO F, et al. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in African refugee children resettled in Australia[J]. *Med J Aust*, 2008, 189(8):438-441.
- [34] SISTO F, SCALTRIO MM, MASIA C, et al. In vitro activity of artemisone and artemisinin derivatives against extracellular and intracellular *Helicobacter pylori* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(1):101-105.
- [35] KIM WS, CHOI WJ, LEE S, et al. Anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial effects of artemisinin extracts from *Artemisia annua* L [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2015, 19(1):21-27.
- [36] LI WD, DONG YJ, TU YY, et al. Dihydroarteannuin ameliorates lupus symptom of BXSB mice by inhibiting production of TNF-alpha and blocking the signaling pathway NF-kappa B translocation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(8):1243-1250.
- [37] 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- $\alpha$  分泌及狼疮性肾炎病理改变的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(9):676-679.
- [38] 屠呦呦诺奖成果申请新药: 可用于治疗红斑狼疮[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(3):158.
- [39] 屠呦呦诺奖成果申请新药治疗红斑狼疮[J]. *中国食品药品监管*, 2016, 9(1C):9.

(收稿日期:2019-04-03 修回日期:2019-06-13)

(编辑:孙冰)