Research  
Traditional Chinese Medicine—Review

## 青蒿素——一种从中药中发现的神奇药物

王继刚<sup>a,b,c,#</sup>, 徐承超<sup>c,#</sup>, 王彦钧<sup>d,#</sup>, 李玉洁<sup>a,b</sup>, 廖福龙<sup>a,b</sup>, 姜廷良<sup>a,b</sup>, 屠呦呦<sup>a,b,\*</sup><sup>a</sup> Artemisinin Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China<sup>b</sup> Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China<sup>c</sup> Department of Pharmacology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore 117600, Singapore<sup>d</sup> Department of Physiology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore 117597, Singapore

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 8 June 2018

Revised 1 August 2018

Accepted 12 November 2018

Available online 18 December 2018

## 关键词

青蒿

作用机制

疟疾

抗癌

## 摘要

青蒿素及其衍生物是治疗疟疾最重要且最具影响力的一类药物。自20世纪70年代初发现青蒿素以来,国际上在研究这种非凡的植物化学药物及探明其独特的化学和药理特性方面取得了巨大进展。现今,虽然青蒿素及其衍生物仍然是抗疟的支柱药物,但它们的持续应用和发展也面临许多挑战,包括青蒿素治疗疟疾过程中出现的耐药现象以及青蒿素在其他疾病中的应用。在本文中,我们描述了青蒿素类药物的早期发现、发展过程、应用现状以及未来的发展前景。另外,我们总结了当前的青蒿素机制研究情况并提出了一些看法,同时强调了机制研究对于青蒿素类药物在抗疟以及其他疾病治疗中的重要性。

© 2018 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. 引言

疟疾自古以来就是一种具有全球影响的衰竭性疾病,至今仍是传播最广泛和最具破坏性的传染病之一[1]。长期以来,疟疾的病因被错误地归咎于“恶劣的空气”,直到19世纪末Charles Louis Alphonse Laveran和Ronald Ross的著作问世,人们才知道疟疾具有传染性和寄生性。他们发现疟原虫属原生动物是导致疟疾的罪魁祸首,按蚊是疟疾感染的主要媒介。这些发现使Laveran和Ross成为了诺贝尔生理学或医学奖的最早获得者[2]。

在这些发现问世之后的几十年里,疟疾的治疗取得

了突破性进展。20世纪60年代末,中国政府组织了一项旨在寻找抗疟药物的研究,并最终发现了青蒿素。青蒿素(及其衍生物,本文中我们将其称为“青蒿素”)是一种具有独特化学结构的倍半萜烯内酯化合物(图1),来源于紫草属植物黄花蒿(*Artemisia annua* L., 图2)。自发现以来,它已成为最重要和最有效的抗疟药物[3]。

从很多方面看,青蒿素都是一种令人真正着迷的药物。青蒿素传奇的发现过程(从传统药物中筛选和提取的复杂过程)及作为抗疟药物的卓越效力和影响力使它一登上世界舞台就受到了极大的关注[1]。在被发现40多年后,青蒿素仍然是主要抗疟治疗的基础[4]。多年来人们在青蒿素作用机制的研究上做了很多工作[5]。

\* Corresponding author.

E-mail address: [yutu@icmm.ac.cn](mailto:yutu@icmm.ac.cn) (Y. Tu)

# These authors contributed equally.

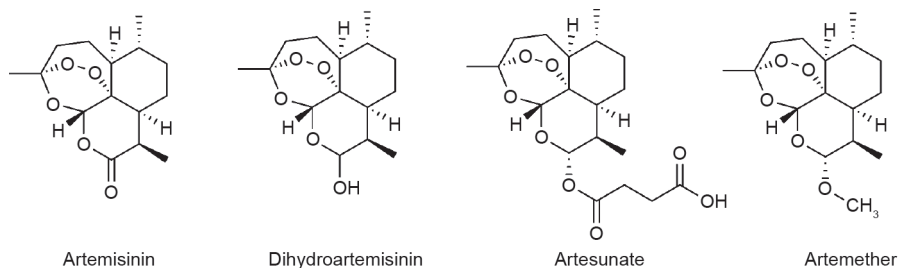


图1. 青蒿素及其临床应用衍生物。



图2. 田间的黄花蒿。

除此之外，人们还发现青蒿素具有除抗疟活性以外的其他药理作用，使人们对它的发展充满了期待[6]。

鉴于此，我们认为现在应该对这一具有影响力的药物的过去、现在和未来做一个总结。本文回顾了青蒿素的发现和发展历程，总结了当前对于青蒿素在抗疟中的作用机制研究情况，并展望了青蒿素在其他方面的应用前景。本文将对青蒿素做出一个全面的介绍，并基于青蒿素的研究现状发表观点。

## 2. 青蒿素的发现

首先我们将简要回顾青蒿素发现和发展的非凡历程。中医关于疟疾的记载可以追溯到几千年前，而青蒿作为药材的使用也是如此。首次提到青蒿用于疟疾治疗可以追溯到东晋（公元317—420年）葛洪的《肘后备急

方》，随后青蒿和其他技术在疟疾防治中的应用在中国一系列历史医学著作中常有记载，其中包括颇具影响力的李时珍的《本草纲目》（明代，公元1368—1644年）。这些丰富的古代记载对于青蒿素的发现和发展做出了巨大贡献。

在第二次世界大战之后的几年里，强力杀虫剂二氯二苯三氯乙烷（DDT）和氯喹（CQ）等新型抗疟药物的研制和部署使疟疾防治工作取得了巨大进展。然而，世界卫生组织（WHO）在20世纪50年代在世界各地抗击和根除疟疾的运动中遇到了与耐药性相关的挑战。DDT耐药载体和耐药寄生虫的出现导致了疟疾的再次爆发，在东南亚和撒哈拉以南非洲地区尤为严重[7]。人们对于新型抗疟药物的需求变得十分迫切。由于越南战争和该地区耐药疟原虫的流行，美国也投入了大量财力研发新型抗疟药物。在此期间，中国政府也开始了抗疟研究工作。中国政府设立了一个名为“523”（以其1967年5月23日启用之日命名）的国家项目，以便在国家级水平上加强抗疟药物的研究[8]。

1969年，屠呦呦教授被选为该项目的研究组组长，该研究组致力于在中药中筛选抗疟新药。这项研究是在中国中医科学院中药研究所进行的。屠呦呦和她的同事从大量的中医知识宝库（包括古代文学、民间传说和中医从业者的口头采访）中初步选择了2000多种草药，其中640种被认为是可能有效的中草药，并从其中的200多种草药（包括青蒿/青蒿提取物）中提取了380多种提取物进行测试，大多数结果都不令人满意[1,9]。然而，在1971年，青蒿的提取物引起了他们的特别关注，因为它产生了理想但不稳定的抑制率[1]。这一发现促使他们对文献进行了修正，这可能是发现青蒿素过程中最重要的突破。

回到葛洪的《肘后备急方》这一最早使用青蒿治疗疟疾症状的著作，屠呦呦注意到，青蒿的使用方法是使用浸泡青蒿的水，即青蒿的“汁液”。值得注意的是，书中并没有提到中医处方中很常见的药物加热过程。屠

呦呦从文献资料和自己对中医的了解中提出了低温条件提取有效成分的想法。通过分离酸性和中性相进一步纯化提取液，以保留活性成分，同时降低原提取液的毒性。在1971年10月前后进行的实验中，该物质对鼠类疟疾显示出了100%的惊人疗效。这一显著结果在同年12月底的猴疟疾实验中得到了重现，从而毫无疑问地确认了青蒿提取物的有效性[1]。

虽然已经取得突破性进展，但药物开发的征程还远未完成。当时中国的情况导致新药临床试验难以开展，无法确定其对人体是否安全有效。由于疟疾研究具有季节性和时间敏感性，为了加快这一进程，屠呦呦及其同事决定自愿成为第一批进行毒性和剂量探索试验的受试者[8]。这一试验确认了青蒿提取物对人体的安全性，并使更大规模的临床试验能够在1972年下半年顺利进行。这些临床试验在海南省和北京的中国人民解放军302医院（现并入中国人民解放军总医院第五医学中心）开展，证明了青蒿素的成功，并为将青蒿素的研究推向国家水平铺平了道路。此后，中国科学界的共同努力推动了青蒿的进一步研究和发展。1972年11月，屠呦呦所在的中药研究所团队从青蒿中分离出活性成分青蒿素。随后，该团队又开发了二氢青蒿素（DHA），其仍然是当今最具药理学活性的青蒿素衍生物之一。在随后的10年里，屠呦呦研究团队与全国其他研究所合作，进一步开展了一系列药物开发的基础工作，包括确定青蒿素的立体结构并开发更多的青蒿素衍生物[10,11]。1981年在北京举行的疟疾化学治疗科学工作组第四次会议上，屠呦呦首次公布这些研究成果而使青蒿素的研究达到高潮。该研究小组即中国青蒿合作课题组在1982年发表了一系列青蒿素及其衍生物的抗疟相关论文[12,13]。因此，青蒿素成为了传统中医药送给世界人类的礼物。

在随后的20世纪80年代，青蒿素及其衍生物在中国成功地治愈了成千上万的疟疾患者[1]。不久之后亚洲其他疟疾流行地区也开始使用青蒿素进行临床治疗[14–19]。令人鼓舞的治疗效果使得青蒿素治疗疟疾的方法迅速传播，尤其是在非洲地区[19–24]。有证据表明，以青蒿素为基础的治疗，特别是与作用较慢的抗疟药如甲氟喹或哌喹联合使用，可显著促进寄生虫的清除，并迅速改善恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）感染的症状。与此同时，青蒿素对于耐药疟原虫的治疗作用也十分显著，且关于毒性和安全问题的报道很少[25]。经过十多年的独立随机临床研究和统计分析，青蒿素类药物的疗效和安全性越发明晰。最后，在2006年，WTO

宣布改变其治疗疟疾的战略，充分利用青蒿素联合疗法（ACT）作为治疗疟疾的一线疗法[26]。目前，ACT仍然是最有效和最推荐的抗疟疗法[4]。

### 3. 青蒿素的作用机制研究

自ACT成为疟疾的官方一线治疗手段至今已经十多年了，距青蒿素的发现也有三十多年的时间。在此期间，人们对青蒿素治疗的临床和药理特征进行了广泛的研究和报道[27–30]。尽管各种青蒿素衍生物的具体特性可能不同，但它们都具有作用迅速、效力高、毒性低、半衰期短等共同特性，这使得青蒿素类药物和长效抗疟药物的联合治疗成为理想和推荐的抗疟疗法[30]。除了其药理学性质外，阐明药物的作用机制对优化治疗方案也非常重要。剂量、药物组合甚至耐药性都与药物活性的分子机制密切相关。然而，尽管经历了数十年的广泛应用，我们对青蒿素作用机制的了解仍然相当不全面，这多少有些令人惊讶。在此，我们简要概述了目前对青蒿素的主流认识以及青蒿素机制研究的最新进展[31,32]。总的来说，青蒿素的显著治疗特性可以认为是两方面特点导致的：其独特的激活机制以及其下游的药物靶点。这些机制结合在一起，产生了一种效力高且特异性强的药物。

#### 3.1. 药物的激活

青蒿素及其衍生物是倍半萜内酯，其药效团为1,2,4-三氧杂环己烷[33]。这个基团中的过氧化桥结构对青蒿素的药理活性至关重要[13,34,35]。青蒿素从两种意义上看是一种前药：一是许多衍生物在体内被迅速转化为二氢青蒿素；二是它们的药理作用依赖于过氧化桥结构的断裂，这种断裂机制仍是目前研究的热点之一[36]。疟原虫的特征是在其生命周期的红细胞阶段广泛摄取和消化血红蛋白[37,38]，从而释放了大量游离的具有还原活性的血红素和亚铁离子（ $\text{Fe}^{2+}$ ），这被认为是青蒿素特异性杀伤寄生虫的基础。事实上，血红蛋白的消化与寄生虫对青蒿素的敏感性密切相关[38,39]。对于过氧化桥的断裂是由活性血红素还是游离的亚铁离子激活的，以及断裂后下游的分子作用机制，人们提出了多种模型[36,40–48]。这些模型在过氧桥断裂的本质和药物激活产生的反应中间体的特性方面有所不同。然而，总的来说，它们解释了药物在产生活性物质的寄生虫中特异性激活，从而导致细胞损伤和寄生虫死亡。最近的证据表

明, 游离的氧化还原活性血红素可能在青蒿素激活中起主导作用[49,50]。2008年的一项体外研究表明, 与血红素、游离亚铁和未消化血红蛋白等其他含铁物质相比, 亚铁血红素可能是一种更强的青蒿素激活剂[49]。在寄生虫中也进行了类似的观察, 抑制血红蛋白消化可以阻断青蒿素的活化, 而螯合游离的亚铁离子无此效应[47]。因此, 在感染的红细胞中消化血红蛋白的过程是疟原虫生长所必需的, 是青蒿素特异性激活的关键[38]。

有趣的是, 周兵课题组在以酵母为研究体系的研究[51,52]中发现线粒体可直接参与青蒿素的激活和药理作用, 从而进一步将青蒿素的作用机制与活性氧类(ROS)的产生和氧化损伤联系起来。在不同环境或区域可能存在不同的青蒿素激活方式, 这些环境或区域的激活条件和激活幅度可能不同[53]。在以后的研究中, 必须考虑药物激活在青蒿素活性中的关键作用, 并进一步阐明其在不同条件下的作用机制。

### 3.2. 下游机制

确定细胞靶点是阐明药物作用机制的关键步骤。人们对药物设计及其作用机制的传统理解是药物通过修饰一个或多个特定的细胞靶标, 如蛋白质, 从而对下游通路产生影响。然而, 青蒿素快速、有效和使靶标蛋白烷基化的特性, 可能源自于另一种完全不同的作用机制。

首先, 如前文所述, 血红素能够从药物激活途径之外的血红蛋白消化中释放。过量的血红素在受感染的红细胞中转化为高铁血红素, 其能够通过氧化损伤和直接裂解细胞膜的方式发挥抗寄生虫毒性[54]。因此, 疟原虫进化出了一种解毒机制, 可以通过生物结晶过程将血红蛋白转化为无毒的、惰性的结晶疟原虫素[55]。据报道, 活化的青蒿素能够通过血红素的烷基化反应阻止疟原虫素的形成, 这与其他抗疟药物的药效机制相仿, 如CQ[45,56–58]。因此, 血红蛋白消化过程中的游离血红素既是青蒿素的激活剂又是其作用靶点[45]。

考虑到活化的青蒿素可以产生ROS, 因此, 也有报道称青蒿素可以直接对靶标蛋白进行烷基化修饰[59,60]。转译控制肿瘤蛋白(TCTP)和肌浆内质网Ca<sup>2+</sup>-ATP酶(PfATP6)被证实是青蒿素类药物激活后的作用靶标[61–63]。青蒿素的作用机制已由针对单个靶点的研究演变为针对潜在的多个靶标的研究[64–67]。利用蛋白质组学方法, 已经观察到青蒿素的靶标可能是混杂的, 而不是单一的。在首例系统报道青蒿素结合靶标的研究中, 研究工作者在活的疟原虫株中筛选并鉴定了

100多种青蒿素靶点蛋白[47]。而在Ismail等[68]的研究中也得出了类似的结论。这些结果证实了青蒿素从激活到烷基化抑制多种蛋白活性, 进而扰乱多种关键的生物功能, 最终发挥寄生虫毒性的复杂机制[47,48,50]。有趣的是, PfATP6和其他关键转运蛋白如PfCRT和Pfmdr1在这类实验中均被标记。这与前期发现PfATP6是青蒿素的重要靶标结果相互印证[47,68]。此外, 青蒿素与TCTP的结合位点的确定进一步支持了血红素激活的复杂机制, 其修饰位点邻近且本质上是随机的[50]。

基于对青蒿素已有的认知, 我们已可以清楚地描述青蒿素的作用机制。青蒿素及其衍生物是一种前药, 过氧桥的裂解是其激活和发挥抗疟活性所必需的关键步骤。青蒿素的激活过程依赖于受感染的红细胞所特有的、同时也是寄生虫代谢不可或缺的富含血红素的环境。而后, 活化的青蒿素利用富含血红素的环境有效地杀死寄生虫。这种药效机制将红细胞的感染、寄生虫的生长与药物激活联系在一起, 从而为青蒿素的治疗提供了显著的特异性和低毒性。另一方面, 活化的青蒿素也在无选择性地破坏相邻蛋白活性和细胞结构。与大多数传统药物(包括大多数抗疟药)不同, 青蒿素的作用靶标不是单一蛋白质或细胞功能, 而是像一颗“炸弹”, 在激活后引爆, 造成广泛性的损害。因此, 可以认为青蒿素的特异性是基于其活性而不是其靶点。青蒿素的这些特性使其成为对抗疟疾的最理想武器, 特别是和其他机制迥异却能与青蒿素产生互补作用的药物联合使用时。多重靶标药物的另一个明显优势是不易形成耐药性, 原因是少数靶标的突变不足以对药物活性产生严重影响。这一优势也很好地解释了青蒿素在长达几十年的广泛应用中仍能保持药物活性的原因。

然而, ACT清除疟疾的速度正在逐渐放缓, 特别是在亚洲疟疾流行地区, 疟疾的发病率也有上升的趋势[69]。近期的评论从多个角度对这一问题进行了全面的论述[69–75]。尽管领域内对“青蒿素耐药性”的确切定义存在争议, 但鉴于青蒿素在疟疾控制中所占的地位, 这种威胁无疑是切实存在的[76,77]。要解决这个燃眉之急, 必须克服两大挑战: ①必须充分了解青蒿素的作用机制; ②必须确定新出现的耐青蒿素疟原虫株的遗传和生理特征。尽管近年来人们的研究成果已基本揭开了青蒿素作用机制的神秘面纱, 但青蒿素耐药性疟原虫的分子特征仍然模糊不清。我们需要继续努力来全面了解青蒿素耐药性与其作用机制之间的关系, 并基于这些新知识开发和测试新的治疗策略。

#### 4. 青蒿素的其他药理活性

青蒿素疗法具有患者耐受性良好和价格低廉的特点，这使青蒿素成为一种特别值得开发其新功能的药物。事实上，自从青蒿素首次被世界所知以来，人们对青蒿素抗疟活性以外的药理作用的研究兴趣一直在稳步增长[78]。虽然疟疾仍然是青蒿素被批准治疗的唯一疾病，但多年来，人们认真探索了青蒿素在抗癌、抗炎、抗寄生虫（疟疾之外）和抗病毒等方面的药理活性[78–82]。在此，我们简要地总结了一些青蒿素在其他疾病领域的研究成果，特别是在癌症治疗领域，用以作为未来药物研发的一扇窗口。

1993年，人们首次报道了青蒿素在癌症治疗中的作用，此后青蒿素的抗癌作用得到了广泛的研究和推广[83–85]。目前，大量研究结果表明青蒿素及其衍生物对体外和体内多种类型癌症表现出了选择性的细胞毒性[86]，有希望进行小规模临床试验[87–89]。在对青蒿素抗癌作用进行了20多年的研究后，研究人员发现了大量潜在的抗癌靶标和作用机制。据报道，青蒿素能诱导线粒体凋亡和其他形式的癌细胞凋亡，如导致坏死、抑制肿瘤转移血管新生、阻滞癌细胞周期等[90–97]。报道称这些结果与氧化损伤、DNA损伤、基因表达突变以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）、NF- $\kappa$ B、促分裂原活化蛋白质（MAP）激酶、Wnt/ $\beta$ -catenin等多种信号通路的相互作用息息相关[82,98–102]。这些途径和作用机制在最近的研究成果中得到了广泛的论述[79–82]。

虽然通路验证是药物作用机制研究的一个重要方面，但也有必要像人们在青蒿素的抗疟研究中所做的一样考虑将药物的激活和下游活性统一起来。青蒿素在抗癌作用中的激活机制很可能与其在抗疟作用中的类似，并且可能与其药效作用的特异性密切相关。因此，游离亚铁与游离血红素的作用再次受到人们的重视，尤其是考虑到铁与青蒿素诱导的癌症细胞毒性密切相关[103,104]。最近的研究进一步阐明了血红素能够对癌细胞中的青蒿素发挥激活作用。特别是人们利用一系列的方法证明了血红素合成及活性与青蒿素的细胞毒性显著相关[105–108]。同样值得注意的是，报道称癌细胞具有更高的血红素代谢和合成水平，表明青蒿素可能以类似抗疟的作用方式巩固其抗癌作用的特异性[109–111]。青蒿素与线粒体（哺乳动物细胞血红素合成的细胞器）的特异性靶向结合或通过血红素前体氨基乙酰丙酸（ALA）处理提高血红素水平，都能够

使其抗癌活性显著升高[112–114]。以血红素为中心的激活机制和铁依赖性的下游细胞毒性机制可能是青蒿素抗癌活性中作用的调和点[115]。进一步深入了解青蒿素在癌症中特异性的机制对未来的应用至关重要。

另一方面，在进一步验证青蒿素抗癌作用机制时，有必要考虑适当的方向。以疟疾为例，在发挥抗疟作用时，青蒿素被激活后无差别地攻击邻近目标。如果青蒿素在癌细胞中以类似的方式被激活，那么多靶点机制可能也会发生。这将解释已经报道的青蒿素的不同细胞效应和多个相关途径，因为多个靶点和功能途径可能同时受到复杂机制的影响。事实上，最近使用蛋白质组学方法对青蒿素抗癌靶点进行的研究揭示了青蒿素在癌细胞中的多靶点机制[48,113,114]。细胞毒性机制本身也是一个非常重要的问题，尤其是对于非凋亡的细胞死亡形式。最近的研究将青蒿素诱导的细胞毒性与氧化损伤和溶酶体功能紧密联系在一起，重点关注铁在导致铁依赖性细胞死亡（细胞铁死亡）中的作用[116–118]。特别是溶酶体介导的自噬条件下的铁蛋白降解（称为铁蛋白吞噬作用）释放出的游离亚铁，从而导致细胞铁死亡和铁介导的ROS生成[93,119]。据报道，自噬是一种能够被青蒿素激活的细胞过程，但对癌细胞存活和细胞毒性的影响尚不明确[115,119]。显然，自噬、溶酶体活性、游离亚铁和铁依赖性的细胞铁死亡之间的关系是青蒿素抗癌机制研究中主要的未知领域。寻找新的癌症特异性靶标和阐明抗癌作用机制的研究正在稳步进行，并将继续推动青蒿素成为一种抗癌药物。最近的报道揭示了青蒿素介导的对癌症干细胞、免疫调节、肿瘤转移、包括糖酵解调节在内的癌症代谢以及信号传导途径（包括STAT3、NF- $\kappa$ B、mTOR和CREBP等）的影响，并为进一步验证指明了新的方向[115,120,121]。另外，鉴于免疫调节药物在癌症治疗中的复杂作用，青蒿素通过调节T细胞（Treg）活性和产生如前列腺素E<sub>2</sub>（PGE<sub>2</sub>）在内的免疫抑制性细胞因子从而发挥免疫调节作用的潜在能力值得注意[122–125]。最后，一些为改进以青蒿素为基础的药物的配方和递送方式的尝试，为提高青蒿素疗效和降低其耐药性开拓了光明的前景。这些研究成果包括新的合成二聚体、三聚体和药物结合物（尤其是转铁蛋白结合系统）以及联合治疗，这个全新的青蒿素研究领域在最近的报道中得到了充分的讨论[126–135]。

除了抗癌活性，青蒿素在治疗其他疾病方面的潜力也在被广泛研究。特别是针对自身免疫性疾病和过敏性哮喘等的抗炎作用已在一系列疾病模型中得到验

证[78]。其中一些实验结果与接受青蒿素治疗的疟疾患者免疫抑制的观察结果相关[136]。青蒿素对疱疹、乙型和丙型肝炎病毒表现出了较强的抗病毒作用，并且对包括血吸虫病在内的其他寄生虫病表现出治疗作用[137–141]。最近的研究还发现了一种值得注意的争议现象：青蒿素在糖尿病模型中能将胰岛 $\alpha$ 细胞诱导转化为胰岛 $\beta$ 细胞[142,143]。这些药理作用机制主要集中在ROS的生成和氧化损伤诱导的内过氧化物裂解，此外，也有人提出了一些其他的作用机制（包括不依赖于内过氧化物的），尤其是在免疫激活的情况下[78,144]。在考虑药物活化条件的重要性的同时，必须清楚地了解药物的作用机制和在不同应用条件下功能的区别。同样值得注意的是，为了避免可能的干扰或并发症，最好在没有任何疟疾或无感染疟疾风险的患者和地区中进行青蒿素其他药理活性的研究。必须尽一切努力确保在不损害当前应用的前提下充分发挥青蒿素的潜力。

## 5. 结论

青蒿素类药物给世界抗疟事业带来了曙光。青蒿素的有效性、安全性和廉价性使其成为抗疟疾的一线药物，已挽救了数以百万的生命。自从青蒿素被发现以来，国际社会的共同努力已经使其成为最理想的抗疟药物。其他领域的研究成果也表明，青蒿素在抗疟之外也具有广泛的应用前景。我们认为，在一定能力范围内寻求青蒿素的效用最大化是合理的。在青蒿素的抗疟研究中，一方面应当继续阐明青蒿素的激活和作用机制，另一方面应进一步提高其单独或联合用药时的药理活性[145]。加强对青蒿素作用机制的理解是阐明青蒿素耐药性机制的关键。这些努力将确保青蒿素在既往优势领域继续发挥类似甚至更大的作用。展望未来，建立在人们对疾病作用机制深入了解基础上的青蒿素再利用研究，必将推动青蒿素的未来发展。最后，我们衷心希望青蒿素这一来自传统中医药的礼物能够在未来的许多年里继续为全世界人民的健康事业服务。

## 致谢

感谢资助本文工作的国家自然科学基金（项目编号：81641002和81473548）；国家科技重大专项重大新药创制（项目编号：2017ZX09101002-001-001-05和2017ZX09101002-001-001-03）；中央级公益性

研究院所基本科研业务费（项目编号：ZZ10-024和ZXKT18003）。感谢陈利娜、向丽和师玉华博士提供的黄花蒿图片。感谢Sanjeev Krishna和Svetlana Tsogoeva教授对本文提出的宝贵意见和帮助。

## Compliance with ethics guidelines

Jigang Wang, Chengchao Xu, Yin Kwan Wong, Yujie Li, Fulong Liao, Tingliang Jiang, and Youyou Tu declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## References

- [1] Tu Y. Artemisinin—a gift from traditional Chinese medicine to the world (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed* 2016;55(35):10210–26.
- [2] Cox FE. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasit Vectors* 2010;3(1):5.
- [3] Krishna S, Bustamante L, Haynes RK, Staines HM. Artemisinins: their growing importance in medicine. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29(10):520–7.
- [4] World Health Organization. World malaria report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
- [5] Ding XC, Beck HP, Raso G. Plasmodium sensitivity to artemisinins: magic bullets hit elusive targets. *Trends Parasitol* 2011;27(2):73–81.
- [6] Efferth T, Romero MR, Bilia AR, Osman AG, Sohly ME, et al. Expanding the therapeutic spectrum of artemisinin: activity against infectious diseases beyond malaria and novel pharmaceutical developments. *World J Tradit Chin Med* 2016;2(2):1–23.
- [7] D'Alessandro U, Buttiens H. History and importance of antimalarial drug resistance. *Trop Med Int Health* 2001;6(11):845–8.
- [8] Tu Y. The discovery of artemisinin (Qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med* 2011;17(10):1217–20.
- [9] Liao F. Discovery of artemisinin (Qinghaosu). *Molecules* 2009;14(12):5362–6.
- [10] Collaboration Research Group on Qinghaosu and Its Derivatives as Qinghaosu. *Chin Sci Bull* 1997;3:142. Chinese.
- [11] Wang MY. Publication process involving the discovery of artemisinin (Qinghaosu) before 1985. *Asian Pac J Trop Biomed* 2016;6(6):461–7.
- [12] China Cooperative Research Group on Qinghaosu and Its Derivatives as Antimalarials. Chemical studies on Qinghaosu (artemisinin). *J Tradit Chin Med* 1982;2(1):3–8. Chinese.
- [13] Klayman DL. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science* 1985;228(4703):1049–55.
- [14] Jiang JB, Li GQ, Guo XB, Kong YC, Arnold K. Antimalarial activity of mefloquine and Qinghaosu. *Lancet* 1982;2(8293):285–8.
- [15] Looareesuwan S, Viravan C, Vanijanonta S, Wilairatana P, Suntharasamai P, Charoenlarp P, et al. Randomised trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparum malaria. *Lancet* 1992;339(8797):821–4.
- [16] Nosten F, Luxemburger C, ter Kuile FO, Woodrow C, Eh JP, Chongsuphajaisiddhi T, et al. Treatment of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria with 3-day artesunate-mefloquine combination. *J Infect Dis* 1994;170(4):971–7.
- [17] Tran TH, Day NP, Nguyen HP, Nguyen TH, Tran TH, Pham PL, et al. A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 1996;335(2):76–83.
- [18] Looareesuwan S, Wilairatana P, Viravan C, Vanijanonta S, Pitisuttithum P, Kyle DE. Open randomized trial of oral artemether alone and a sequential combination with mefloquine for acute uncomplicated falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56(6):613–7.
- [19] Adjuik M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N, et al; International Artemisinin Study Group. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet* 2004;363(9402):9–17.
- [20] Von Seidlein L, Jaffar S, Pinder M, Haywood M, Snounou G, Gemperi B, et al. Treatment of African children with uncomplicated falciparum malaria with a new antimalarial drug, CGP 56697. *J Infect Dis* 1997;176(4):1113–6.
- [21] Von Seidlein L, Bojang K, Jones P, Jaffar S, Pinder M, Obaro S, et al. A randomized controlled trial of artemether/benflumetol, a new antimalarial and pyrimethamine/sulfadoxine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in African children. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58(5):638–44.

- [22] Doherty JF, Sadiq AD, Bayo L, Allouche A, Oliario P, Milligan P, et al. A randomized safety and tolerability trial of artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine versus sulfadoxine-pyrimethamine alone for the treatment of uncomplicated malaria in Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;93(5):543–6.
- [23] Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al; AQUAMAT Group. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010;376(9753):1647–57.
- [24] WWARN Artemisinin based Combination Therapy (ACT) Africa Baseline Study Group. Clinical determinants of early parasitological response to ACTs in African patients with uncomplicated falciparum malaria: a literature review and meta-analysis of individual patient data. *BMC Med* 2015;13:212.
- [25] Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *Crit Rev Toxicol* 2010;40(5):405–21.
- [26] World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: World Health Organization; 2006.
- [27] Luo XD, Shen CC. The chemistry, pharmacology, and clinical applications of Qinghaosu (artemisinin) and its derivatives. *Med Res Rev* 1987;7(1):29–52.
- [28] White NJ. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemisinin and derivatives. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88(Suppl 1):S41–3.
- [29] De Vries PJ, Dien TK. Clinical pharmacology and therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. *Drugs* 1996;52(6):818–36.
- [30] German PI, Aweeka FT. Clinical pharmacology of artemisinin-based combination therapies. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(2):91–102.
- [31] Robert A, Dechy-Cabaret O, Cazelles J, Meunier B. From mechanistic studies on artemisinin derivatives to new modular antimalarial drugs. *Acc Chem Res* 2002;35(3):167–74.
- [32] Li J, Zhou B. Biological actions of artemisinin: insights from medicinal chemistry studies. *Molecules* 2010;15(8):1378–97.
- [33] Van Aghtmael MA, Eggelte TA, van Boxel CJ. Artemisinin drugs in the treatment of malaria: from medicinal herb to registered medication. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20(5):199–205.
- [34] Meshnick SR, Taylor TE, Kamchonwongpaisan S. Artemisinin and the antimalarial endoperoxides: from herbal remedy to targeted chemotherapy. *Microbiol Rev* 1996;60(2):301–15.
- [35] Posner GH, O'Neill PM. Knowledge of the proposed chemical mechanism of action and cytochrome p450 metabolism of antimalarial trioxanes like artemisinin allows rational design of new antimalarial peroxides. *Acc Chem Res* 2004;37(6):397–404.
- [36] O'Neill PM, Barton VE, Ward SA. The molecular mechanism of action of artemisinin—the debate continues. *Molecules* 2010;15(3):1705–21.
- [37] Lew VL, Tiffert T, Ginsburg H. Excess hemoglobin digestion and the osmotic stability of *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells. *Blood* 2003;101(10):4189–94.
- [38] Klonis N, Crespo-Ortiz MP, Bottova I, Abu-Bakar N, Kenny S, Rosenthal PJ, et al. Artemisinin activity against *Plasmodium falciparum* requires hemoglobin uptake and digestion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(28):11405–10.
- [39] Xie SC, Dogovski C, Hanssen E, Chiu F, Yang T, Crespo MP, et al. Haemoglobin degradation underpins the sensitivity of early ring stage *Plasmodium falciparum* to artemisinins. *J Cell Sci* 2016;129(2):406–16.
- [40] Zhang F, Gosser DK Jr, Meshnick SR. Hemin-catalyzed decomposition of artemisinin (Qinghaosu). *Biochem Pharmacol* 1992;43(8):1805–9.
- [41] Posner GH, Oh CH, Wang D, Gerena L, Milhous WK, Meshnick SR, et al. Mechanism-based design, synthesis, and *in vitro* antimalarial testing of new 4-methylated trioxanes structurally related to artemisinin: the importance of a carbon-centered radical for antimalarial activity. *J Med Chem* 1994;37(9):1256–8.
- [42] Wu WM, Wu Y, Wu YL, Yao ZJ, Zhou CM, Li Y, et al. Unified mechanistic framework for the Fe(II)-induced cleavage of Qinghaosu and derivatives/analogs. The first spin-trapping evidence for the previously postulated secondary C-4 radical. *J Am Chem Soc* 1998;120(14):3316–25.
- [43] Stocks PA, Bray PG, Barton VE, Al-Helal M, Jones M, Araujo NC, et al. Evidence for a common non-heme chelatable-iron-dependent activation mechanism for semisynthetic and synthetic endoperoxide antimalarial drugs. *Angew Chem Int Ed* 2007;46(33):6278–83.
- [44] Haynes RK, Chan WC, Lung CM, Uhlemann AC, Eckstein U, Taramelli D, et al. The Fe<sup>2+</sup>-mediated decomposition, PfATP6 binding, and antimalarial activities of artemisone and other artemisinins: the unlikelihood of C-centered radicals as bioactive intermediates. *ChemMedChem* 2007;2(10):1480–97.
- [45] Meunier B, Robert A. Heme as trigger and target for trioxane-containing antimalarial drugs. *Acc Chem Res* 2010;43(11):1444–51.
- [46] Haynes RK, Cheu KW, N'Da D, Coghi P, Monti D. Considerations on the mechanism of action of artemisinin antimalarials: part 1—the 'carbon radical' and 'heme' hypotheses. *Infect Disord Drug Targets* 2013;13(4):217–77.
- [47] Wang J, Zhang CJ, Chia WN, Loh CC, Li Z, Lee YM, et al. Haem-activated promiscuous targeting of artemisinin in *Plasmodium falciparum*. *Nat Commun* 2015;6:10111.
- [48] Zhou Y, Li W, Xiao Y. Profiling of multiple targets of artemisinin activated by hemin in cancer cell proteome. *ACS Chem Biol* 2016;11(4):882–8.
- [49] Zhang S, Gerhard GS. Heme activates artemisinin more efficiently than hemin, inorganic iron, or hemoglobin. *Bioorg Med Chem* 2008;16(16):7853–61.
- [50] Li W, Zhou Y, Tang G, Xiao Y. Characterization of the artemisinin binding site for translationally controlled tumor protein (TCTP) by bioorthogonal click chemistry. *Bioconjug Chem* 2016;27(12):2828–33.
- [51] Li W, Mo W, Shen D, Sun L, Wang J, Lu S, et al. Yeast model uncovers dual roles of mitochondria in action of artemisinin. *PLoS Genet* 2005;1(3):e36.
- [52] Wang J, Huang L, Li J, Fan Q, Long Y, Li Y, et al. Artemisinin directly targets malarial mitochondria through its specific mitochondrial activation. *PLoS One* 2010;5(3):e9582.
- [53] Sun C, Li J, Cao Y, Long G, Zhou B. Two distinct and competitive pathways confer the cellcidal actions of artemisinins. *Microb Cell* 2015;2(1):14–25.
- [54] Fitch CD, Chevli R, Kanjanangulpan P, Dutta P, Chevli K, Chou AC. Intracellular ferriprotoporphyrin IX is a lytic agent. *Blood* 1983;62(6):1165–8.
- [55] Egan TJ. Recent advances in understanding the mechanism of hemozoin (malaria pigment) formation. *J Inorg Biochem* 2008;102(5–6):1288–99.
- [56] Cazelles J, Robert A, Meunier B. Alkylation of heme by artemisinin, an antimalarial drug. *Acad Sci Chem* 2001;4(2):85–9.
- [57] Robert A, Benoit-Vical F, Claparols C, Meunier B. The antimalarial drug artemisinin alkylates heme in infected mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(38):13676–80.
- [58] Loup C, Lelièvre J, Benoit-Vical F, Meunier B. Trioxaquinones and hemeartemisinin adducts inhibit the *in vitro* formation of hemozoin better than chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3768–70.
- [59] Yang YZ, Little B, Meshnick SR. Alkylation of proteins by artemisinin. Effects of heme, pH, and drug structure. *Biochem Pharmacol* 1994;48(3):569–73.
- [60] Meshnick SR. Artemisinin: mechanisms of action, resistance and toxicity. *Int J Parasitol* 2002;32(13):1655–60.
- [61] Bhisutthibhan J, Pan XQ, Hossler PA, Walker DJ, Yowell CA, Carlton J, et al. The *Plasmodium falciparum* translationally controlled tumor protein homolog and its reaction with the antimalarial drug artemisinin. *J Biol Chem* 1998;273(26):16192–8.
- [62] Eckstein-Ludwig U, Webb RJ, Van Goethem ID, East JM, Lee AG, Kimura M, et al. Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2003;424(9651):957–61.
- [63] Uhlemann AC, Cameron A, Eckstein-Ludwig U, Fischberg J, Iserovich P, Zuniga FA, et al. A single amino acid residue can determine the sensitivity of SERCAs to artemisinins. *Nat Struct Mol Biol* 2005;12(7):628–9.
- [64] Krishna S, Pulcini S, Fatih F, Staines H. Artemisinins and the biological basis for the PfATP6/SERCA hypothesis. *Trends Parasitol* 2010;26(11):517–23.
- [65] Arnou B, Montigny C, Morth JP, Nissen P, Jaxel C, Møller JV, et al. The *Plasmodium falciparum* Ca<sup>2+</sup>-ATPase PfATP6: insensitive to artemisinin, but a potential drug target. *Biochem Soc Trans* 2011;39(3):823–31.
- [66] Cui L, Wang Z, Jiang H, Parker D, Wang H, Su XZ, et al. Lack of association of the S769N mutation in *Plasmodium falciparum* SERCA (PfATP6) with resistance to artemisinins. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(5):2546–52.
- [67] Krishna S, Pulcini S, Moore CM, Teo BH, Staines HM. Pumped up: reflections on PfATP6 as the target for artemisinins. *Trends Pharmacol Sci* 2014;35(1):4–11.
- [68] Ismail HM, Barton V, Phanchana M, Charoensutthivarakul S, Wong MH, Hemingway J, et al. Artemisinin activity-based probes identify multiple molecular targets within the asexual stage of the malaria parasites *Plasmodium falciparum* 3D7. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(8):2080–5.
- [69] Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al; Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration (TRAC). Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Eng J Med* 2014;371(5):411–23.
- [70] Dondorp AM, Yeung S, White L, Nguon C, Day NP, Socheat D, et al. Artemisinin resistance: current status and scenarios for containment. *Nat Rev Microbiol* 2010;8(4):272–80.
- [71] Paloque L, Ramadanani AP, Mercereau-Puijalon O, Agureau JM, Benoit-Vical F. *Plasmodium falciparum*: multifaceted resistance to artemisinins. *Malar J* 2016;15:149.
- [72] Tilley L, Straimer J, Gnädig NF, Ralph SA, Fidock DA. Artemisinin action and resistance in *Plasmodium falciparum*. *Trends Parasitol* 2016;32(9):682–96.
- [73] Wang J, Xu C, Lun ZR, Meshnick SR. Unpacking 'artemisinin resistance'. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38(6):506–11.
- [74] Gil JP, Krishna S. pfmdr1 (*Plasmodium falciparum* multidrug drug resistance gene 1): a pivotal factor in malaria resistance to artemisinin combination therapies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15(6):527–43.
- [75] Hanscheid T, Hardisty DW. How "resistant" is artemisinin resistant malaria?—The risks of ambiguity using the term "resistant" malaria. *Travel Med Infect Dis* 2018;24:23–4.
- [76] Meshnick S. Perspective: artemisinin-resistant malaria and the wolf. *Am J Trop Med Hyg* 2012;87(5):783–4.
- [77] World Health Organization. Artemisinin and artemisinin-based combination therapy resistance. Report. Geneva: World Health Organization; 2016 Apr.
- [78] Ho WE, Peh HY, Chan TK, Wong WS. Artemisinins: pharmacological actions beyond anti-malarial. *Pharmacol Ther* 2014;142(1):126–39.
- [79] Firestone GL, Sundar SN. Anticancer activities of artemisinin and its bioactive derivatives. *Expert Rev Mol Med* 2009;11:e32.
- [80] Crespo-Ortiz MP, Wei MQ. Antitumor activity of artemisinin and its derivatives: from a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:247597.
- [81] Lai HC, Singh NP, Sasaki T. Development of artemisinin compounds for cancer treatment. *Invest New Drugs* 2013;31(1):230–46.
- [82] Efferth T. Artemisinin—second career as anticancer drug? *World J Tradit Chin Med* 2015;1(4):2–25.

- [83] Woerdenbag HJ, Moskal TA, Pras N, Malingré TM, el-Ferly FS, Kampinga HH, et al. Cytotoxicity of artemisinin-related endoperoxides to Ehrlich ascites tumor cells. *J Nat Prod* 1993;56(6):849–56.
- [84] Lai H, Singh NP. Selective cancer cell cytotoxicity from exposure to dihydroartemisinin and holotransferrin. *Cancer Lett* 1995;91(1):41–6.
- [85] Efferth T, Dunstan H, Sauerbrey A, Miyachi H, Chitambar CR. The anti-malarial artesunate is also active against cancer. *Int J Oncol* 2001;18(4):767–73.
- [86] Efferth T, Sauerbrey A, Olbrich A, Gebhart E, Rauch P, Weber HO, et al. Molecular modes of action of artesunate in tumor cell lines. *Mol Pharmacol* 2003;64(2):382–94.
- [87] Zhang ZY, Yu SQ, Miao LY, Huang XY, Zhang XP, Zhu YP, et al. Artesunate combined with vinorelbine plus cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *J Chin Integr Med* 2008;6(2):134–8.
- [88] Jansen FH, Adoubi I, JC KC, DE Cnodder T, Jansen N, Tschulakov A, et al. First study of oral Artemimol-R in advanced cervical cancer: clinical benefit, tolerability and tumor markers. *Anticancer Res* 2011;31(12):4417–22.
- [89] Krishna S, Ganapathi S, Ster IC, Saeed ME, Cowan M, Finlayson C, et al. A randomised, double blind, placebo-controlled pilot study of oral artesunate therapy for colorectal cancer. *EBioMedicine* 2014;2(1):82–90.
- [90] Efferth T, Rucker G, Falkenberg M, Manns D, Olbrich A, Fabry U, et al. Detection of apoptosis in KG-1a leukemic cells treated with investigational drugs. *Arzneimittelforschung* 1996;46(2):196–200.
- [91] Willoughby JA Sr, Sundar SN, Cheung M, Tin AS, Modiano J, Firestone GL. 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):2203–13.
- [92] Steinbrück L, Pereira G, Efferth T. Effects of artesunate on cytokinesis and G<sub>2</sub>/M cell cycle progression of tumour cells and budding yeast. *Cancer Genomics Proteomics* 2010;7(6):337–46.
- [93] Hamacher-Brady A, Stein HA, Turschner S, Toegel I, Mora R, Jennewein N, et al. Artesunate activates mitochondrial apoptosis in breast cancer cells via iron-catalyzed lysosomal reactive oxygen species production. *J Biol Chem* 2011;286(8):6587–601.
- [94] Anfosso L, Efferth T, Albini A, Pfeffer U. Microarray expression profiles of angiogenesis-related genes predict tumor cell response to artemisinins. *Pharmacogenomics J* 2006;6(4):269–78.
- [95] Button RW, Lin F, Ercolano E, Vincent JH, Hu B, Hanemann CO, et al. Artesunate induces necrotic cell death in schwannoma cells. *Cell Death Dis* 2014;5:e1466.
- [96] Buommino E, Baroni A, Canozo N, Petrazzuolo M, Nicoletti R, Vozza A, et al. Artemisinin reduces human melanoma cell migration by down-regulating  $\alpha$ v $\beta$ 3 integrin and reducing metalloproteinase 2 production. *Invest New Drugs* 2009;27(5):412–8.
- [97] Chen T, Li M, Zhang R, Wang H. Dihydroartemisinin induces apoptosis and sensitizes human ovarian cancer cells to carboplatin therapy. *J Cell Mol Med* 2009;13(7):1358–70.
- [98] Li PC, Lam E, Roos WP, Zdzienicka MZ, Kaina B, Efferth T. Artesunate derived from traditional Chinese medicine induces DNA damage and repair. *Cancer Res* 2008;68(11):4347–51.
- [99] Hou J, Wang D, Zhang R, Wang H. 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):5519–30.
- [100] Berdelle N, Nikolova T, Quiros S, Efferth T, Kaina B. Artesunate induces oxidative DNA damage, sustained DNA double-strand breaks, and the ATM/ATR damage response in cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2011;10(12):2224–33.
- [101] Huang C, Ba Q, Yue Q, Li J, Li J, Chu R, et al. Artemisinin rewires the protein interaction network in cancer cells: network analysis, pathway identification, and target prediction. *Mol Biosyst* 2013;9(12):3091–100.
- [102] Li X, Ba Q, Liu Y, Yue Q, Chen P, Li J, et al. Dihydroartemisinin selectively inhibits PDGFR  $\alpha$ -positive ovarian cancer growth and metastasis through inducing degradation of PDGFR  $\alpha$  protein. *Cell Discov* 2017;3:17042.
- [103] Efferth T, Benakis A, Romero MR, Tomicic M, Rauh R, Steinbach D, et al. Enhancement of cytotoxicity of artemisinins toward cancer cells by ferrous iron. *Free Radic Biol Med* 2004;37(7):998–1009.
- [104] Ba Q, Zhou N, Duan J, Chen T, Hao M, Yang X, et al. Dihydroartemisinin exerts its anticancer activity through depleting cellular iron via transferrin receptor-1. *PLoS One* 2012;7(8):e42703.
- [105] Zhang S, Gerhard GS. Heme mediates cytotoxicity from artemisinin and serves as a general anti-proliferation target. *PLoS One* 2009;4(10):e7472.
- [106] Stockwin LH, Han B, Yu SX, Hollingshead MG, ElSohly MA, Gul W, et al. Artemisinin dimer anticancer activity correlates with heme-catalyzed reactive oxygen species generation and endoplasmic reticulum stress induction. *Int J Cancer* 2009;125(6):1266–75.
- [107] Zhang S, Chen H, Gerhard GS. Heme synthesis increases artemisinin-induced radical formation and cytotoxicity that can be suppressed by superoxide scavengers. *Chem Biol Interact* 2010;186(1):30–5.
- [108] Mercer AE, Coppel IM, Maggs JL, O'Neill PM, Park BK. The role of heme and the mitochondrion in the chemical and molecular mechanisms of mammalian cell death induced by the artemisinin antimalarials. *J Biol Chem* 2011;286(2):987–96.
- [109] Hooda J, Cadinu D, Alam MM, Shah A, Cao TM, Sullivan LA, et al. Enhanced heme function and mitochondrial respiration promote the progression of lung cancer cells. *PLoS One* 2013;8(5):e63402.
- [110] Hooda J, Shah A, Zhang L. Heme, an essential nutrient from dietary proteins, critically impacts diverse physiological and pathological processes. *Nutrients* 2014;6(3):1080–102.
- [111] Hooda J, Alam M, Zhang L. Measurement of heme synthesis levels in mammalian cells. *J Vis Exp* 2015;101:e51579.
- [112] Zhang X, Ba Q, Gu Z, Guo D, Zhou Y, Xu Y, et al. Fluorescent coumarinartemisinin conjugates as mitochondria-targeting theranostic probes for enhanced anticancer activities. *Chemistry* 2015;21(48):17415–21.
- [113] Zhang CJ, Wang J, Zhang J, Lee YM, Feng G, Lim TK, et al. Mechanism-guided design and synthesis of a mitochondria-targeting artemisinin analogue with enhanced anticancer activity. *Angew Chem Int Ed* 2016;55(44):13770–4.
- [114] Wang J, Zhang J, Shi Y, Xu C, Zhang C, Wong YK, et al. Mechanistic investigation of the specific anticancer property of artemisinin and its combination with aminolevulinic acid for enhanced anticancer activity. *ACS Cent Sci* 2017;3(7):743–50.
- [115] Wong YK, Xu C, Kalesh KA, He Y, Lin Q, Wong WSF, et al. Artemisinin as an anticancer drug: recent advances in target profiling and mechanisms of action. *Med Res Rev* 2017;37(6):1492–517.
- [116] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012;149(5):1060–72.
- [117] Eling N, Reuter L, Hazin J, Hamacher-Brady A, Brady NR. Identification of artesunate as a specific activator of ferroptosis in pancreatic cancer cells. *Oncoscience* 2015;2(5):517–32.
- [118] Ooko E, Saeed ME, Kadioglu O, Sarvi S, Colak M, Elmasaoudi K, et al. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells. *Phytomedicine* 2015;22(11):1045–54.
- [119] Yang ND, Tan SH, Ng S, Shi Y, Zhou J, Tan KS, et al. Artesunate induces cell death in human cancer cells via enhancing lysosomal function and lysosomal degradation of ferritin. *J Biol Chem* 2014;289(48):33425–41.
- [120] Efferth T. From ancient herb to modern drug: *Artemisia annua* and artemisinin for cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 2017;46:65–83.
- [121] Abba ML, Patil N, Leupold JH, Saeed MEM, Efferth T, Allgayer H. Prevention of carcinogenesis and metastasis by artemisinin-type drugs. *Cancer Lett* 2018;429:11–8.
- [122] Noori S, Hassan ZM. Dihydroartemisinin shift the immune response towards Th1, inhibit the tumor growth *in vitro* and *in vivo*. *Cell Immunol* 2011;271(1):67–72.
- [123] Farsam V, Hassan ZM, Zavarani-Hosseini A, Noori S, Mahdavi M, Ranjbar M. Antitumor and immunomodulatory properties of artemether and its ability to reduce CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> T reg cells *in vivo*. *Int Immunopharmacol* 2011;11(11):1802–8.
- [124] Zhang LX, Liu ZN, Ye J, Sha M, Qian H, Bu XH, et al. Artesunate exerts an anti-immunosuppressive effect on cervical cancer by inhibiting PGE<sub>2</sub> production and Foxp3 expression. *Cell Biol Int* 2014;38(5):639–46.
- [125] Cui C, Feng H, Shi X, Wang Y, Feng Z, Liu J, et al. Artesunate down-regulates immunosuppression from colorectal cancer Colon26 and RKO cells *in vitro* by decreasing transforming growth factor  $\beta$ 1 and interleukin-10. *Int Immunopharmacol* 2015;27(1):110–21.
- [126] Reiter C, Fröhlich T, Gruber L, Hutterer C, Marschall M, Voigtländer C, et al. Highly potent artemisinin-derived dimers and trimers: synthesis and evaluation of their antimalarial, antileukemia and antiviral activities. *Bioorg Med Chem* 2015;23(17):5452–8.
- [127] Fröhlich T, Çapcı Karagöz A, Reiter C, Tsogoeva SB. Artemisinin-derived dimers: potent antimalarial and anticancer agents. *J Med Chem* 2016;59(16):7360–88.
- [128] Fröhlich T, Ndrreshkjana B, Muenzner JK, Reiter C, Hofmeister E, Mederer S, et al. Synthesis of novel hybrids of thymoquinone and artemisinin with high activity and selectivity against colon cancer. *ChemMedChem* 2017;12(3):226–34.
- [129] Efferth T. Cancer combination therapies with artemisinin-type drugs. *Biochem Pharmacol* 2017;139:56–70.
- [130] Fröhlich T, Hahn F, Belmudes L, Leidenberger M, Friedrich O, Kappes B, et al. Synthesis of artemisinin-derived dimers, trimers and dendrimers: investigation of their antimalarial and antiviral activities including putative mechanisms of action. *Chemistry* 2018;24(32):8103–13.
- [131] Horwedel C, Tsogoeva SB, Wei S, Efferth T. Cytotoxicity of artesunic acid homo- and heterodimer molecules toward sensitive and multidrug-resistant CCRF-CEM leukemia cells. *J Med Chem* 2010;53(13):4842–8.
- [132] Reiter C, Herrmann A, Çapcı A, Efferth T, Tsogoeva SB. New artesunic acid homodimers: potent reversal agents of multidrug resistance in leukemia cells. *Bioorg Med Chem* 2012;20(18):5637–41.
- [133] Reiter C, Çapcı Karagöz A, Fröhlich T, Klein V, Zeino M, Viertel K, et al. Synthesis and study of cytotoxic activity of 1,2,4-trioxane- and egonol-derived hybrid molecules against *Plasmodium falciparum* and multidrug-resistant human leukemia cells. *Eur J Med Chem* 2014;75:403–12.
- [134] Reiter C, Fröhlich T, Zeino M, Marschall M, Bahsi H, Leidenberger M, et al. New efficient artemisinin derived agents against human leukemia cells, human cytomegalovirus and *Plasmodium falciparum*: 2nd generation 1,2,4-trioxane-ferrocene hybrids. *Eur J Med Chem* 2015;97:164–72.
- [135] Leto I, Coronello M, Righeschi C, Bergonzi MC, Mini E, Bilia AR. Enhanced efficacy of artemisinin loaded in transferrin-conjugated liposomes versus stealth liposomes against HCT-8 colon cancer cells. *ChemMedChem* 2016;11(16):1745–51.
- [136] Bunnag D, Viravan C, Looreesuwan S, Karbwang J, Harinasuta T. Clinical trial



- of artesunate and artemether on multidrug resistant falciparum malaria in Thailand. A preliminary report. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991;22(3):380–5.
- [137] Efferth T, Romero MR, Wolf DG, Stamminger T, Marin JJ, Marschall M. The antiviral activities of artemisinin and artesunate. *Clin Infect Dis* 2008;47(6):804–11.
- [138] Keiser J, Utzinger J. Artemisinins and synthetic trioxolanes in the treatment of helminth infections. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20(6):605–12.
- [139] Saeed MEM, Krishna S, Greten HJ, Kreamsner PG, Efferth T. Antischistosomal activity of artemisinin derivatives in vivo and in patients. *Pharmacol Res* 2016;110:216–26.
- [140] LamNS, Long X, SuXZ, LuF. Artemisinin and its derivatives in treating helminthic infections beyond schistosomiasis. *Pharmacol Res* 2018;133:77–100.
- [141] Efferth T. Beyond malaria: the inhibition of viruses by artemisinin-type compounds. *Biotechnol Adv* 2018;36(6):1730–7.
- [142] Li J, Casteels T, Frogne T, Ingvorsen C, Honoré C, Courtney M, et al. Artemisinins target GABAA receptor signaling and impair  $\alpha$  cell identity. *Cell* 2017;168(1–2):86–100.e15.
- [143] Van der Meulen T, Lee S, Noordeloos E, Donaldson CJ, Adams MW, Noguchi GM, et al. Artemether does not turn  $\alpha$  cells into  $\beta$  cells. *Cell Metab* 2018;27(1). 218 25.e4.
- [144] Ho WE, Cheng C, Peh HY, Xu F, Tannenbaum SR, Ong CN, et al. Anti-malarial drug artesunate ameliorates oxidative lung damage in experimental allergic asthma. *Free Radic Biol Med* 2012;53(3):498–507.
- [145] Isacchi B, Arrigucci S, la Marca G, Bergonzi MC, Vannucchi MG, Novelli A, et al. Conventional and long-circulating liposomes of artemisinin: preparation, characterization, and pharmacokinetic profile in mice. *J Liposome Res* 2011;21(3):237–44.