·综述·

青蒿素及其衍生物防治心血管疾病的研究进展Δ

罗文宽[1*]，卢健棋[2#]，陈文鹏[3]，庞　延[2]，潘朝锌[2]，温志浩[2]（1.广西中医药大学研究生院，南宁　530001；2.广西中医药大学第一附属医院心内科/国家中医心血管病临床医学研究中心分中心，南宁　530022；3.云南中医药大学第二附属医院神经心血管科，昆明　650215）

中图分类号　R531.3；R972　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）02-0246-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.02.23

摘　要　青蒿素是从植物青蒿中分离出来的含过氧基团的倍半萜内酯，具有抗疟疾活性，是治疗疟疾的有效药物。随着人们对青蒿素研究的逐步深入，青蒿素及其衍生物在其他系统的药理作用也逐渐成为研究的热点。本文对青蒿素及其衍生物防治心血管疾病的研究进展进行了综述。青蒿素及其衍生物在心血管疾病的防治中显示出了抗动脉粥样硬化、降血脂、抑制血管重塑、降压、改善心室重构、抗心律失常、保护血管内皮、防治糖尿病心血管并发症及保护心肌细胞等药理作用，为高血压、心律失常、冠心病支架置入术后并发症、高脂血症等心内科常见疾病提供了新的治疗策略。但关于青蒿素及其衍生物的抗血小板聚集作用、抗血栓的研究较少，很多药理作用背后的分子机制尚未明确，且临床应用不多，仍然需要大量的基础研究和临床试验来解答这些问题。

关键词　青蒿素；衍生物；心血管疾病；药理作用

Research progress of artemisinin and its derivatives in prevention and treatment of cardiovascular diseases

LUO Wenkuan[1], LU Jianqi[2], CHEN Wenpeng[3], PANG Yan[2], PAN Chaoxin[2], WEN Zhihao[2] (1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine/Branch Center, National Clinical Medical Research Center of Traditional Chinese Medicine for Cardiovascular Disease, Nanning 530022, China; 3. Dept. of Neurocardiology, the Second Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650215, China)

ABSTRACT　Artemisinin is a sesquiterpene lactone containing a peroxide group isolated from the plant *Artemisia annua*. It has antimalarial activity and is effective for the treatment of malaria. With the deepening of research on artemisinin, the pharmacological effects of artemisinin and its derivatives in other systems have gradually become a research hotspot. This article reviews the research progress of artemisinin and its derivatives in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. Artemisinin and its derivatives in the prevention and treatment of cardiovascular disease have shown anti-atherosclerosis, lipid-lowering, inhibition of vascular remodeling, reducing vascular pressure, improving ventricular remodeling, anti-arrhythmia, protection of vascular endothelium, prevention and treatment of diabetic cardiovascular complications and protection of myocardial cells and other pharmacological effects. It provides a new treatment strategy for common cardiovascular diseases such as hypertension, arrhythmia, coronary heart disease complications after stent implantation, hyperlipidemia, etc. However, there are few studies on the antiplatelet aggregation and antithrombotic effects of artemisinin and its derivatives, the molecular mechanisms behind many pharmacological effects have not yet been clarified, and there is little clinical application. A large number of basic studies and clinical trials are still needed to answer these questions.

KEYWORDS　artemisinin; derivatives; cardiovascular disease; pharmacological effect

青蒿素是从植物青蒿中分离出来的含过氧基团的倍半萜内酯，仅由碳、氢、氧3种元素组成，分子式为$C_{15}H_{22}O_5$，可溶于乙醇、乙醚，几乎不溶于水。屠呦呦等学者根据葛洪《肘后备急方》的记载从青蒿中获得抗疟活性化学部位，并从中发现青蒿素，开启了防治疟疾的新时代[1]。为了适应抗疟的需要，青蒿素活性代谢物双氢青蒿素（dihydroarteminsinin，DHA）、脂质衍生物蒿甲醚、极性衍生物青蒿琥酯被陆续开发出来，与青蒿素一起降低了全球疟疾的发生率和病死率[2]。随着人们对青蒿素研究的逐步深入，青蒿素及其衍生物对其他系统的

Δ **基金项目**　国家自然科学基金地区基金资助项目（No.82160887）；广西自然科学基金资助项目（No.2021GXNSFBA196018）；广西自然科学基金面上项目（No.2021GXNSFAA220111）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医药防治心血管疾病。E-mail：18026358859@163.com

\# **通信作者**　主任医师，教授，博士生导师。研究方向：中医药防治心血管疾病。E-mail：lujianqi666@163.com

药理作用也逐渐成为研究的热点。研究发现，青蒿素及其衍生物具有抗菌、抗炎、抗血吸虫病、免疫调节、抗肿瘤、抗病毒、抗纤维化等药理作用[3]。虽然青蒿作为植物药在临床上使用已有1 000多年的历史，但在防治心血管疾病方面的应用并不多见。近年来研究人员发现青蒿素及其衍生物在防治心血管疾病方面潜力巨大，可能具有抗动脉粥样硬化、降血脂、抑制血管重塑、降压、抑制心室重构、抗心律失常、保护血管内皮、防治糖尿病心血管并发症及保护心肌细胞等药理作用。故本文对青蒿素及其衍生物在心血管疾病方面的药理作用进行了综述，以期为青蒿素及其衍生物的深入开发提供参考。

1 抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是心血管疾病的重要危险因素，而炎症反应是动脉粥样硬化斑块形成的主要原因之一[4]。Jiang等[5]报道，青蒿素可通过调节巨噬细胞中的AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）/核因子κB/NOD样受体蛋白3（NOD-like receptor protein 3，NLRP3）炎症信号转导通路保护高脂饮食喂养的载脂蛋白E（apolipoprotein E，ApoE）基因敲除小鼠的主动脉免受脂质代谢异常的影响，抑制脂质在动脉堆积。脂蛋白脂肪酶（lipoprotein lipase，LPL）在水解甘油三酯中起着核心作用，LPL缺乏会导致动脉粥样硬化，而青蒿琥酯可通过上调Krüppel样因子2的表达来增强核因子E2相关因子2的核易位、促进转录因子7类似物2与LPL动子区域的结合、增强LPL的表达来减少循环中的甘油三酯含量[6]。巨噬细胞的自噬缺乏可能导致内膜泡沫细胞聚集，从而导致动脉粥样硬化斑块的形成，而青蒿素治疗不仅能有效抑制动脉粥样硬化模型小鼠泡沫状巨噬细胞转化，还可以促进AMPK活化，抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）和失调51样激酶1磷酸化，增加自噬相关蛋白LC-3Ⅱ积累和p62降解，从而增强巨噬细胞自噬，减少动脉粥样硬化斑块的形成[7]。Du等[8]研究发现，青蒿素可通过抑制血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells，VSMCs）从收缩表型转变为去分化表型，来减缓动脉粥样硬化的进展。青蒿琥酯联合降脂药物瑞舒伐他汀比单一用药能更有效地减缓动脉粥样硬化病变的进展，为心血管疾病患者提供更多获益[9]。

2 降血脂

Lei等[10]研究发现，DHA可显著减少去卵巢小鼠血清中高浓度的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇以及肝脏中的脂质积累，显著上调将胆汁盐从血液转运至胆汁的转运蛋白基因（包括*Slc10a1*、*Slco1b2*和*Abcb11*）以及肝脏中脂肪酸合成和摄取所需的基因（如*Fasn*和*CD36*），显著下调回肠中*Slc10a2*的表达，以减少胆汁盐的吸收，改善高胆固醇血症。Zhou等[11]应用纳米复合技术将青蒿素和原花青素共同递送到动脉粥样硬化斑块的巨噬细胞中，结果发现该复合物可以通过抑制核因子κB/NLRP3通路来抑制脂质内流，并通过增强AMPK/mTOR/自噬途径显著降低氧化低密度脂蛋白（oxidized low-density lipoprotein，ox-LDL）的摄取和内化，同时促进胆固醇外流，从而起到降血脂作用。青蒿琥酯可通过抑制Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）表达和减少ox-LDL诱导的巨噬细胞分泌白细胞介素6（Interleukin 6，IL-6）和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor，TNF-α），增加三磷酸腺苷结合盒转运蛋白A1和三磷酸腺苷结合盒转运因子G1表达，从而减少泡沫细胞的形成，最终减少胆固醇的积累[12]。Wang等[13]首次报道了青蒿琥酯的降血脂作用，并且发现青蒿琥酯和熊果酸结合能显著提高降血脂作用，且二者对降低肝脏胆固醇和甘油三酯有协同作用。

3 抑制血管重塑

血管损伤后，VSMCs会分泌促炎细胞因子和趋化因子，导致血管重塑，引起局部动脉狭窄[14]。李永章等[15]考察了DHA对血管重塑的影响，结果发现DHA可通过抑制核因子κB的激活，降低血管炎症，延缓损伤血管的重塑。维持VSMCs表型稳定是降低移植术后静脉桥再狭窄率的重要因素，平滑肌22α（smooth muscle 22α，SM22α）蛋白既是维持VSMCs收缩表型稳定所需的蛋白，也是鉴定VSMCs表型转化的特异性标志物[16]。黄强信等[17]研究了青蒿素对大鼠自体移植静脉桥内膜增生的影响，结果发现青蒿素可明显减少大鼠静脉桥新生内膜厚度，抑制静脉桥SM22α的表达下调，从而抑制血管重塑。Wang等[18]考察了DHA对SD大鼠皮腔内球囊血管成形术诱导的新生内膜形成的影响，结果发现DHA可以通过减少炎症反应和VSMCs表型转变，抑制自噬激活，防止颈动脉球囊损伤后新生内膜增生的进展。此外，青蒿素或DHA药物洗脱支架在动物冠状动脉再狭窄模型中也显示出抗内膜增生和炎症抑制作用[19]。

4 降压

肺动脉高压是一种进行性和危及生命的心肺血管疾病，其特征是肺血管阻力和压力升高及不可逆的右心衰竭，最终导致心血管不良事件发生[20]。Bao等[21]首次使用分离的灌注/通气小鼠肺证明青蒿素能够以一氧化氮依赖性方式减轻缺氧或高浓度钾离子溶液诱导的肺血管收缩，并且可部分逆转野百合碱和缺氧+Su5416诱导的大鼠严重肺动脉高压。Tang等[22]报道，DHA能降低肺动脉压力，抑制血小板衍生生长因子BB诱导的肺动脉平滑肌细胞增殖和迁移，通过下调β-连环蛋白的水平和上调轴抑制蛋白2和糖原合成酶激酶3β的水平改善肺血管重塑。另有研究显示，DHA可通过促进胚胎致死性异常视觉样蛋白2的表达和调节miR-503/磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B通路，抑制肺动脉平滑肌细胞的增殖和迁移，从而缓解肺动脉高压[23]。miR-335在抑制肺血管收缩和肺血管重塑中发挥了重要作用，而DHA能有效逆转缺氧诱导的miR-335表达上调，避免miR-335介

导的梵高样蛋白2（Vangl2）下调，从而促进Vangl2的表达以预防肺动脉高压[24]。血管紧张素Ⅱ对脉管系统有增殖和促炎作用，在高血压的发病机制中起重要作用。Huo等[25]研究发现，DHA可抑制血管紧张素Ⅱ诱导的VSMCs增殖和炎症反应，为高血压的防治提供了新思路。Liu等[26]研究了青蒿素对自发性高血压大鼠内皮依赖性血管舒张和动脉血压的影响，以及潜在的信号通路，结果发现，青蒿素治疗可降低高血压大鼠的心率和基础血管张力，改善内皮依赖性血管舒张，这可能与青蒿素能增加内皮型一氧化氮合酶活化和一氧化氮释放以及抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的衍生有关。另有研究显示，DHA可通过激活法尼醇X受体引起肝星状细胞收缩来减轻纤维化啮齿类动物的门静脉高压[27]。

5 改善心室重构

宋爱新等[28]研究发现，青蒿素可抑制大鼠心肌梗死后的心室重构，减少心肌纤维化，改善心功能，这可能与青蒿素能调控尾加压素Ⅱ受体-RhoA/Rho相关的卷曲螺旋蛋白激酶信号通路、降低α-平滑肌肌动蛋白和SM22α的表达有关。Reid等[29]报道显示，青蒿琥酯具有阻断心肌细胞生长和心房利钠因子的作用，可通过抑制原代乳鼠心室肌细胞肥大达到预防左心室收缩功能障碍的目的，使大鼠左心室游离壁和间隔壁厚度正常化。心肌梗死可导致进行性左心室扩张，Gu等[30]研究显示，青蒿素可通过阻断核因子κB抑制蛋白α磷酸化来抑制核因子κB通路，进而抑制炎症，减弱梗死后的心肌反应，抑制心室重构，改善心功能。

6 抗心律失常

史钰芳等[31]的动物实验显示，青蒿素能减慢心衰模型兔的心脏窦房结传导时间，改善窦房结的传导功能，同时也可降低心率，发挥抗心律失常作用。Gu等[32]研究了青蒿素是否能够降低大鼠心肌梗死后的心室纤颤阈值，结果发现，青蒿素治疗组大鼠的心室纤颤阈值显著提高，伴随着大鼠免疫荧光染色连接蛋白43表达水平的升高，表明青蒿素对心肌梗死后大鼠的室性心律失常具有保护作用。Xu等[33]研究发现，青蒿素和维拉帕米都可以有效降低室性心律失常评分，减轻左心室后负荷，其中青蒿素的抗心律失常作用与影响钾和钙离子通道有关。李敏等[34]认为，青蒿素能有效降低心律失常模型大鼠的交感神经和迷走神经张力，延缓大鼠心律失常开始时间，缩短大鼠QT间期，其机制为抑制心室肌细胞快激活和慢激活，延迟钾电流及内向整流钾电流，延长心肌组织的动作电位。还有研究显示，青蒿与常山配伍能够减少心律失常模型犬发生室性早搏及室性心动过速的次数，具有良好的抗心律失常作用[35]。

7 保护血管内皮

袁向科等[36]观察了青蒿素对ox-LDL诱导的血管内皮细胞损伤的影响，结果发现，青蒿素可通过上调瞬时受体电位香草酸亚型Ⅳ促进细胞自噬，减轻ox-LDL诱导的细胞损伤，保护血管内皮，降低动脉粥样硬化性斑块发生率。青蒿素可通过激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/内皮型一氧化氮合酶通路，降低人脐静脉内皮细胞氧化程度和丙二醛、胱天蛋白酶3/7的活性，增加一氧化氮的产生，激活活性氧来抑制过氧化氢诱导的细胞死亡，保护内皮功能免受氧化损伤[37]。血管病变是系统性硬化症的一个主要特征，通常表现为微血管病变和内皮功能障碍。Li等[38]探讨了DHA是否可用于治疗系统性硬化症的皮肤纤维化和血管功能障碍，结果发现，口服和局部施用DHA均可以改善小鼠的组织纤维化，保护皮肤血管免受博莱霉素诱导的内皮-间质转化的影响，以改善血管内皮功能障碍。

8 防治糖尿病的心血管并发症

心血管疾病是糖尿病的主要并发症之一，炎症、氧化应激和内皮功能障碍是糖尿病和高血糖引起心血管并发症的关键机制。Yang等[39]报道，DHA可通过抑制miR-376b-3p/Krüppel样因子15轴，减少VSMCs的增殖和相关炎症指标（如IL-1b和TNF-α）的表达，改善高血糖对心血管的影响。Jiang等[40]认为，青蒿素治疗不仅能减弱胰岛素抵抗，恢复胰岛β细胞功能，而且对糖尿病并发症（如糖尿病视网膜病变和糖尿病心血管疾病）具有潜在的治疗作用。Chen等[41]评估了青蒿琥酯在1型糖尿病模型大鼠中减少心血管并发症的作用，结果发现，青蒿琥酯可通过降低血糖以及改善血脂指标来抑制糖尿病引起的心血管并发症，其中高浓度（100 mg/kg）的青蒿琥酯具有降血糖作用，而低浓度（50 mg/kg）的青蒿琥酯可预防糖尿病心血管并发症，其作用机制可能与抑制晚期糖基化终产物受体/核因子κB通路蛋白和下游炎症因子的表达有关。

9 保护心肌细胞

李亚云等[42]认为，青蒿素可降低心肌梗死模型大鼠炎症因子和心肌损伤标志物水平，减轻大鼠心肌组织损伤，其机制可能与抑制TLR4/髓样分化因子88/核因子κB p65通路有关。崔勤涛等[43]认为，心肌缺血再灌注损伤时炎症反应和氧化应激可导致心肌组织损伤严重，DHA能够缓解心肌缺血再灌注损伤模型小鼠的氧化应激，抑制心肌细胞凋亡，改善心功能和心肌病理损伤，其机制可能与抑制蛋白激酶B和核因子κB p65磷酸化有关。Khan等[44]研究了青蒿琥酯或DHA在短暂性心肌缺血再灌注模型中的作用，结果发现，在心肌缺血再灌注开始时服用青蒿琥酯可减轻与缺血再灌注相关的心肌损伤。

10 其他

心脏移植是终末期心力衰竭唯一有效的治疗方法，但急性和慢性排斥反应会破坏移植物功能，极大地制约心脏移植的发展。Chen等[45]研究了青蒿琥酯在心脏移植小鼠中的作用，结果发现，青蒿琥酯能显著降低小鼠心脏组织中的炎症细胞浸润和心肌细胞凋亡，其机制可能与青蒿琥酯通过抑制内质网应激相关蛋白的表达来

减缓树突状细胞的发育和成熟，减轻氧化应激损伤，从而减轻小鼠心脏移植后的急性排斥反应有关。U46619是一种诱导血小板聚集的凝血酶A2（thromboxane A2，TXA2）类似物，Yoon等[46]观察了青蒿琥酯对血小板的作用，结果发现，青蒿琥酯可通过影响U46619抑制TXA2的增加和血清素、三磷酸腺苷的释放，抑制血小板聚集和血栓形成，其机制与调节环磷酸腺苷和磷脂酰肌醇3激酶/促分裂原活化的蛋白激酶通路有关。

11 总结与展望

青蒿素自问世以来一直是研究的热点，众多研究显示了青蒿素及其衍生物在心血管疾病方面的药理作用，为高血压、心律失常、冠心病支架置入术后并发症、高脂血症等心内科常见疾病提供了新的治疗策略。但关于青蒿素及其衍生物的抗血小板聚集作用、抗血栓的研究较少，而且很多药理作用背后的分子机制尚未明确，仍然需要大量的基础研究来解答这些问题。

虽然大量研究已表明青蒿素及其衍生物在治疗心血管疾病方面有一定作用，但目前青蒿素及其衍生物在心内科的临床应用不多，其确切疗效尚需开展更多的基础研究和临床试验来证实。青蒿素衍生物的开发弥补了青蒿素在临床应用上的不足，提示研究人员可以考虑青蒿素与其他具有协同作用的中药提取物结合，制成中药复方制剂，以发挥中医药的优势，满足临床需要。

天然植物是药物研发的重要资源，随着青蒿素及其衍生物新药研究的发展，青蒿素的需求量日益增加，但青蒿中青蒿素含量较低。今后可以考虑利用代谢工程技术、植物基因工程技术、合成生物学技术等方法增加植物药用成分的含量，改良种植品质，提高产量。此外，在上述各动物实验中，青蒿素及其衍生物的安全性鲜有提及，这部分内容也还需进行更深入的研究。

参考文献

[1] TU Y Y. Artemisinin：a gift from traditional Chinese medicine to the world（Nobel lecture）[J]. Angew Chem Int Ed Engl，2016，55（35）：10210-10226.

[2] 蒋沅岐，董玉洁，周福军，等. 青蒿素及其衍生物的研究进展[J]. 中草药，2022，53（2）：599-608.

[3] SEPTEMBRE-MALATERRE A，LALARIZO RAKOTO M，MARODON C，et al. Artemisia annua，a traditional plant brought to light[J]. Int J Mol Sci，2020，21（14）：4986.

[4] ZHU Y H，XIAN X M，WANG Z Z，et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. Biomolecules，2018，8（3）：80.

[5] JIANG Y，DU H J，LIU X，et al. Artemisinin alleviates atherosclerotic lesion by reducing macrophage inflammation via regulation of AMPK/NF-κB/NLRP3 inflammasomes pathway[J]. J Drug Target，2020，28（1）：70-79.

[6] HE L H，GAO J H，YU X H，et al. Artesunate inhibits atherosclerosis by upregulating vascular smooth muscle cells-derived LPL expression via the KLF2/NRF2/TCF7L2 pathway[J]. Eur J Pharmacol，2020，884：173408.

[7] CAO Q，DU H J，FU X，et al. Artemisinin attenuated atherosclerosis in high-fat diet-fed ApoE$^{-/-}$ mice by promoting macrophage autophagy through the AMPK/mTOR/ULK1 pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol，2020，75（4）：321-332.

[8] DU H J，ZHAO Q，ZANG H B，et al. Artemisinin attenuates the development of atherosclerotic lesions by the regulation of vascular smooth muscle cell phenotype switching[J]. Life Sci，2019，237：116943.

[9] JIANG W W，CEN Y Y，SONG Y，et al. Artesunate attenuated progression of atherosclerosis lesion formation alone or combined with rosuvastatin through inhibition of pro-inflammatory cytokines and pro-inflammatory chemokines[J]. Phytomedicine，2016，23（11）：1259-1266.

[10] LEI Z L，WU H J，YANG Y H，et al. Dihydroartemisinin improves hypercholesterolemia in ovariectomized mice via enhancing vectorial transport of cholesterol and bile acids from blood to bile[J]. Bioorg Med Chem，2022，53：116520.

[11] ZHOU H Y，YOU P D，LIU H，et al. Artemisinin and Procyanidins loaded multifunctional nano complexes alleviate atherosclerosis via simultaneously modulating lipid influx and cholesterol efflux[J]. J Control Release，2022，341：828-843.

[12] QIAN Y，XIA L，WEI L，et al. Artesunate attenuates foam cell formation by enhancing cholesterol efflux[J]. Ann Transl Med，2021，9（17）：1379.

[13] WANG Y L，WANG Z J，SHEN H L，et al. The hypolipidemic effect of artesunate and ursolic acid in rats[J]. Pak J Pharm Sci，2015，28（3）：871-874.

[14] 戴龙圣，于洋. 冠状动脉旁路移植术后大隐静脉桥血管再狭窄机制及防治策略研究新进展[J]. 心肺血管病杂志，2020，39（3）：357-359.

[15] 李永章，杨冰琦，高丽敏. 双氢青蒿素通过抑制炎症反应在血管重塑中的作用机制研究[J]. 中国现代应用药学，2022，39（9）：1174-1181.

[16] FEIL S，HOFMANN F，FEIL R. SM22alpha modulates vascular smooth muscle cell phenotype during atherogenesis[J]. Circ Res，2004，94（7）：863-865.

[17] 黄强信，周念，冯志强，等. 青蒿素对大鼠自体移植静脉桥内膜增生的影响[J]. 实用医学杂志，2021，37（23）：2993-2997.

[18] WANG X Y，WU J P，ZHANG H Y，et al. Dihydroartemisinin ameliorates balloon injury-induced neointimal formation through suppressing autophagy in vascular smooth muscle cells[J]. Biol Chem，2020，402（4）：451-460.

[19] JANG S，JEONG M H，LIM K S，et al. Effect of stents coated with artemisinin or dihydroartemisinin in a porcine coronary restenosis model[J]. Korean Circ J，2017，47（1）：115-122.

[20] CHRISTOU H，KHALIL R A. Mechanisms of pulmonary

vascular dysfunction in pulmonary hypertension and implications for novel therapies[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2022,322(5):H702-H724.

[21] BAO C L,HE Q,WANG H,et al. Artemisinin and its derivate alleviate pulmonary hypertension and vasoconstriction in rodent models[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:2782429.

[22] TANG M,WANG R Y,FENG P P,et al. Dihydroartemisinin attenuates pulmonary hypertension through inhibition of pulmonary vascular remodeling in rats[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2020,76(3):337-348.

[23] CAI H J,FAN S Q,CAI L Q,et al. Dihydroartemisinin attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension through the ELAVL2/miR-503/PI3K/Akt axis[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2022,80(1):95-109.

[24] LI Y Z,CAI H J,WEI J Q,et al. Dihydroartemisinin attenuates hypoxic pulmonary hypertension via the downregulation of miR-335 targeting Vangl2[J]. DNA Cell Biol,2022,41(8):750-767.

[25] HUO Y B,GAO X,PENG Q,et al. Dihydroartemisinin alleviates AngⅡ-induced vascular smooth muscle cell proliferation and inflammatory response by blocking the FTO/NR4A3 axis[J]. Inflamm Res,2022,71(2):243-253.

[26] LIU X X,WANG X X,PAN Y,et al. Artemisinin improves acetylcholine-induced vasodilatation in rats with primary hypertension[J]. Drug Des Dev Ther,2021,15:4489-4502.

[27] XU W X,LU C F,ZHANG F,et al. Dihydroartemisinin counteracts fibrotic portal hypertension via farnesoid X receptor-dependent inhibition of hepatic stellate cell contraction[J]. FEBS J,2017,284(1):114-133.

[28] 宋爱新,王璐,张媛媛. 青蒿素对心肌梗死大鼠心室重构的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(10):1233-1236.

[29] REID B G,STRATTON M S,BOWERS S,et al. Discovery of novel small molecule inhibitors of cardiac hypertrophy using high throughput,high content imaging[J]. J Mol Cell Cardiol,2016,97:106-113.

[30] GU Y W,WANG X,WANG X,et al. Artemisinin attenuates post-infarct myocardial remodeling by downregulating the NF-κB pathway[J]. Tohoku J Exp Med,2012,227(3):161-170.

[31] 史钰芳,杨靖,苗思露. 青蒿素对心衰兔心功能及窦房结功能的影响[J]. 中国中医药科技,2020,27(1):31-34.

[32] GU Y W,WU G,WANG X,et al. Artemisinin prevents electric remodeling following myocardial infarction possibly by upregulating the expression of connexin 43[J]. Mol Med Rep,2014,10(4):1851-1856.

[33] XU X,ZHANG Q,SONG H Q,et al. Effects of artemisinin on ventricular arrhythmias in response to left ventricular afterload increase and microRNA expression profiles in Wistar rats[J]. PeerJ,2018,6:e6110.

[34] 李敏,张乐曙,周洁茹,等. 青蒿素和胺碘酮对大鼠心律失常作用的对比研究[J]. 重庆医学,2020,49(6):883-886.

[35] 范铁兵,李运伦,丁书文. 丁书文运用青蒿、常山治疗心律失常的研究[J]. 国医论坛,2020,35(1):52-54.

[36] 袁向科,江瑞. 青蒿素对氧化低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞损伤的作用及机制[J]. 解放军医学杂志,2021,46(4):333-339.

[37] WANG P,TIAN X Y,TANG J X,et al. Artemisinin protects endothelial function and vasodilation from oxidative damage via activation of PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. Exp Gerontol,2021,147:111270.

[38] LI R,YIN H L,WANG J,et al. Dihydroartemisinin alleviates skin fibrosis and endothelial dysfunction in bleomycin-induced skin fibrosis models[J]. Clin Rheumatol,2021,40(10):4269-4277.

[39] YANG B Q,GAO X L,SUN Y C,et al. Dihydroartemisinin alleviates high glucose-induced vascular smooth muscle cells proliferation and inflammation by depressing the miR-376b-3p/KLF15 pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun,2020,530(3):574-580.

[40] JIANG Y Y,SHUI J C,ZHANG B X,et al. The potential roles of artemisinin and its derivatives in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Front Pharmacol,2020,11:585487.

[41] CHEN Y,LI W,NONG X L,et al. Role of artesunate on cardiovascular complications in rats with type 1 diabetes mellitus[J]. BMC Endocr Disord,2021,21(1):19.

[42] 李亚云,宗刚军,黄月皎. 青蒿素对心肌梗死大鼠心肌损伤及TLR4/MyD88/NF-κB p65信号通路的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2021,24(3):225-230.

[43] 崔勤涛,王学惠,刘永强,等. 双氢青蒿素通过抑制蛋白激酶B和NF-κB p65磷酸化减轻缺血再灌注导致的小鼠心肌损伤[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2021,35(4):259-264.

[44] KHAN A I,KAPOOR A,CHEN J M,et al. The antimalarial drug artesunate attenuates cardiac injury in a rodent model of myocardial infarction[J]. Shock,2018,49(6):675-681.

[45] CHEN Y Y,ZHENG S H,WANG Z W,et al. Artesunate restrains maturation of dendritic cells and ameliorates heart transplantation-induced acute rejection in mice through the PERK/ATF4/CHOP signaling pathway[J]. Mediators Inflamm,2021,2021:2481907.

[46] YOON S S,KWON H W,SHIN J H,et al. Antithrombotic effects of artesunate through regulation of cAMP and PI3K/MAPK pathway on human platelets[J]. Int J Mol Sci,2022,23(3):1586.

（收稿日期：2022-09-05　修回日期：2022-12-24）

（编辑：邹丽娟）