

青蒿素类抗疟药

Artemisinin-based Antimalarials

李国桥 李 英 李泽琳 曾美怡 等 编著



科学出版社

青蒿素类抗疟药

李国桥 李 英 李泽琳 曾美怡 等 编著

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

全球当今青蒿素及其衍生物,无论单药或者复方,无论中国或者外国生产,无一不是中国人发明的。本书记录了青蒿素类抗疟药的发明全过程和详尽的研究数据,为我国在新药发明史上留下一份既全面又真实的珍贵文献。同时本书既有中国40年来相关的研究结果,又涵盖了近年国际上的最新发展有较高的学术价值。第一章阐述发明历史和研发思路(以原始资料为据),第二章至第八章按植物学、化学、药物分析、药理毒理学、青蒿素类药各种制剂的临床研究和应用等系统阐述,先单药后复方。

本书可供从事医疗卫生工作人员、教师、学生等作为工具书、参考书使用。

图书在版编目(CIP)数据

青蒿素类抗疟药 / 李国桥等编著. —北京: 科学出版社, 2015.8

ISBN 978-7-03-045355-6

I. ① 青… II. ① 李… III. ① 青蒿—抗疟药—研究 IV. ① R286 ② R978.61

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 189377 号

责任编辑: 李 悦 田明霞 张海洋 / 责任校对: 郑金红

责任印制: 徐晓晨 / 封面设计: 北京铭轩堂设计公司

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京索华虎彩印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015年9月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2015年9月第一次印刷 印张: 31 1/4 插页: 6

字数: 732 000

定价: 158.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

编写委员会名单(以姓氏笔画为序)

王京燕	女	军事医学科学院微生物流行病研究所	研究员
叶和春	男	中国科学院植物研究所	研究员
叶祖光	男	中国中医科学院中药研究所	研究员
宁殿玺	男	军事医学科学院微生物流行病研究所	研究员
刘 旭	男	广西桂林制药厂	教授级高工
刘天伟	男	中国中信集团股份公司	项目经理
李 英	女	中国科学院上海药物研究所	研究员
李国桥	男	广州中医药大学热带医学研究所 青蒿研究中心	教授
李泽琳	女	中国中医科学院中药研究所	研究员
吴毓林	男	中国科学院上海有机化学研究所	研究员
陈 昌	男	中国科学院寄生虫病研究所	研究员
周钟鸣	男	中国中医科学院中药研究所	研究员
罗泽渊	女	云南省药物研究所 四川省中药研究所	研究员
施凇荣	男	全国 523 办公室	助理员
袁守军	男	军事医学科学院放射与辐射医学研究所	研究员
郭兴伯	男	广州中医药大学青蒿研究中心	研究员
焦岫卿	男	军事医学科学院微生物流行病研究所	研究员
曾美怡	女	中国中医科学院中药研究所	研究员

本书编写过程中, 下列人员提供了历史、原始资料等方面的帮助

田 樱	女	山东中医药研究院	研究员
李福林	男	军事医学科学院微生物流行病研究所	研究员
吴照华	女	中国科学院上海有机化学研究所	副研究员
陈 林	男	第二军医大学寄生虫学教研室抗疟药研究室	教授
张秀平	女	上海医药工业研究院	研究员
张淑改	女	中国科学院上海药物研究所	科技处长
娄松年	男	山东中医药研究院	研究员
顾浩明	男	中国科学院上海药物研究所	副研究员

黄 衡	男	云南省药物研究所 四川省中药研究所	研究员
梁 丽	女	中国科学院生物物理研究所	研究员
詹尔益	男	云南省药物研究所	研究员
黎润红	女	北京大学医学人文研究院	助理研究员

本书出版获得下列单位资助

广东新南方青蒿科技有限责任公司
广西仙草堂制药有限责任公司

序 一

疟疾是全球流行最严重的一种寄生虫病，20 世纪六七十年代，全球疟疾患者每年达 3 亿~5 亿人，约 500 万人死于疟疾，其中大部分为儿童。人类与疟疾的斗争历史悠久，在疟疾防治中，抗疟药占有非常重要的地位。合理用药可以收到很好的防治效果，并有助于消灭传染源、防止疟疾的传播。从金鸡纳树皮中成功提取出奎宁以后，20 世纪 40 年代又研制出氯喹，疟疾防治迎来了以氯喹为王牌药的新时代。60 年代以来，恶性疟原虫对氯喹产生了严重的抗药性，疟疾患者猛增，死亡率高，特别是在东南亚、南美洲和非洲的热带、亚热带地区，严重威胁民众的生命健康。

在美国和越南的战争中，作战双方都深受疟疾之苦，军队的非战斗减员一时甚至超过战斗减员。为了支援越南抗击美国，我国国家领导人下达了研究抗疟新药紧急援外任务(523 任务)，由国家有关部委组成 523 领导小组，并设立办事机构(523 办公室)，组织有关部委、军队直属和部分省、市、自治区有关的科研单位开展协作，全力投入抗疟药的研制。首先研制一批由老药组成的应急复方，解决防治疟疾燃眉之急；同时组织力量合成新型化学药，并从中药筛查及发掘中医中药入手研制新的抗疟药。

20 世纪 70 年代，我国科学家从祖国的医药学宝库中发掘出青蒿素，又相继研制出 3 个疗效更好的青蒿素衍生物(青蒿琥酯、蒿甲醚、双氢青蒿素)；新化学药研究发明了本芴醇及磷酸萘酚喹，并开发了哌喹。90 年代以来，为了提高治愈率及延缓抗药性的产生，在这些新药的基础上，相继研制出蒿甲醚-本芴醇复方(复方蒿甲醚)、青蒿素-磷酸萘酚喹复方(复方磷酸萘酚喹)、青蒿素类-哌喹复方(复方哌喹)等新药，通过国内及国际合作，将青蒿素类抗疟药推向世界。当今，我国开创性研制的青蒿素类复方药(ACT)已成为全球防治抗药性恶性疟的主流药物，在全球迅速推广应用，治愈了数以亿计的患者，挽救了数百万危重患者的生命。青蒿素的发明及其系列研究成果是世界抗疟药研究发展史上的重大突破，是全球抗疟史上新的里程碑，是我国科学工作者在世界抗疟事业中作出的重大贡献，也是中国近代医药研发史上的成功范例。在 523 项目早期的 5 年间，我曾参加抗疟药筛选及疟区临床试用研究，深刻地感受到抗疟药研究的艰巨及其重大意义，我为 523 项目取得的成就感到无比的高兴。

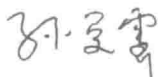
新药研究是一项多学科、多专业参与的医药学工程课题。在执行 523 科研项目的十余年间，全国科研、医疗、教学、生产等单位开展科学研究大协作，不仅取得了多项重大成果，还构建了一个“统一意志、统一目标、统一指挥、统一行动”的系统工程组织管理模式。数百名科技人员不计名利、顽强拼搏、团结合作、及时互通信息的精神及 523 领导小组和办事机构精干、高效的指挥协调能力，都堪称科技界的典范！523 任务

结束后，在青蒿素指导委员会的组织协调下，青蒿素类抗疟药研究逐渐与国际规范接轨，研究水平不断提升，抗疟药研制进一步取得了突出的业绩！

我国科学家研制的新型抗疟药多次获得大奖，在国际上享有盛誉。国内外学者发表了大量有关青蒿素类抗疟药的学术及研发史论文，青蒿素的发现和青蒿素类新抗疟药的发明在国际上引起广泛关注，但至今尚缺乏一部由发明人团队和亲历者群体系统全面详述的专著。《青蒿素类抗疟药》一书的出版弥补了这一缺憾。

《青蒿素类抗疟药》的作者主要是不同单位、从事不同专业、亲自参加这些药物研究且年过花甲的专家。全书内容分研发史实和学术研究两大部分。研发史实客观全面地记述了我国青蒿素类药物的研发历程和不同时期的研究水平、研究思路及技术方法，以及组织管理和项目协作的特色；学术研究部分展示了我国半个世纪以来抗疟药研究的重要成果和翔实的科学总结资料。这是一部在医药学研究中具有科学价值、值得珍藏的学术著作及参考书，希望它的出版对新药的研发有所启示和帮助。

衷心祝贺《青蒿素类抗疟药》一书的出版！



中国科学院院士

序 二

8 年前，由我和我的同事编写的《迟到的报告——五二三项目与青蒿素研发纪实》一书，在请有关参与青蒿素研究的专家审稿、征求意见时，熟悉青蒿素研发历史的沈家祥院士曾提议，出版了青蒿素研发历史的书，还应该出版一部青蒿素类抗疟药研究的学术专著。现由当年青蒿素抗疟药研制者联合编写的《青蒿素类抗疟药》一书出版了，这是 523 项目研究史上具有重大意义的一件事，我由衷地高兴。

523 项目是由我国国家领导人下达的一项紧急援外战备任务。任务繁重，时间紧迫。国家有关部委、军队总部，依照毛泽东主席对研制原子弹方案“要大力协同，做好这件工作”的批示精神，经国务院、中央军委批准，成立了全国疟疾防治研究领导小组（代号 523 领导小组），并设立了组织协调工作的办事机构，从全国集中了五六十个单位，五六百名科技人员的一支研究队伍，展开抗药性恶性疟疾防治药物的研究。在祖国传统中药方面，发明了青蒿素及其衍生物蒿甲醚、青蒿琥酯和双氢青蒿素；在化学合成药方面，创新发明了咯萘啶、本芴醇和萘酚喹等一批新药。523 任务结束后，卫生部、国家医药总局又成立了“青蒿素指导委员会”，继续组织和协调青蒿素类药物深入提高的研发工作。

523 大协作极大地推进了 523 项目及青蒿素类抗疟药研制工作的进展。当年，在我国科技人才、仪器设备较为缺少的情况下，把分散在不同部门、单位的技术力量和有限的设备，形成大协作的整体合力，统一计划安排，分工合作，专业取长补短，设备互通有无，一方有困难多方来相助，众志成城，全力以赴，才保证了研究任务的较快完成。以青蒿素的发现和青蒿素抗药发明的研究为例，从传统中药到粗提物到有效结晶，再到研发成为新抗疟药，涉及多单位不同的专业学科。中医研究院中药研究所青蒿研究先行起步，得到粗制剂及其临床试验疗效良好，并分离到抗疟有效成分，开了好头，但提取结晶的临床试验未能证实其对恶性疟的疗效。云南省药物研究所和山东省中医药研究所的黄花蒿研究起步虽晚，却进展顺利，均得到有效结晶。山东因没有病例而未能证实其对恶性疟的疗效。云南的黄蒿素经 523 办公室协调，交由正在滇缅边境研究脑型疟救治的广州中医学院 523 小组接手，2 个月内即作出治疗恶性疟的速效低毒的基本评价。抗疟新药青蒿素的发明，从中药青蒿（黄花蒿）的粗提物到提取结晶，到作出临床评价，仅用了 2 年多时间；到 1975 年青蒿素少量生产提供国外试用只用了 3 年；到 1979 年批量工业生产备战，也仅用了 6 年。

青蒿素及其多个衍生物和青蒿素类复方抗疟新药的发明都是 523 科技队伍大协作的劳动成果。新抗疟药青蒿素由全国 523 领导小组主持鉴定会通过鉴定，卫生部向国家科

学技术委员会申报发明奖, 1979 年 9 月, 国家科学技术委员会向中医研究院中药研究所、山东省中医药研究所、云南省药物研究所、中国科学院生物物理研究所和上海有机化学研究所、广州中医学院 6 个单位颁发了发明证书。同时《人民日报》发表公告, 向国内外郑重宣告我国科技工作者发明的“抗疟新药——青蒿素”诞生。在青蒿素栓、青蒿琥酯、蒿甲醚 3 个抗疟新药研制成功后, 1987 年 9 月 11 日, 卫生部召开新闻发布会, 宣告由青蒿素改造而来的衍生物蒿甲醚的油针剂、青蒿琥酯的水针剂和青蒿素栓剂, 作为治疗抗药性恶性疟和抢救脑型疟患者的特效药研制成功。

2006 年 12 月, 在广州召开的青蒿素类研究国际座谈会上, 世界卫生组织的代表对 523 办公室的同志说: “没有 523 项目就没有青蒿素, 没有青蒿素就无法挽救世界疟区数百万人的生命, 谢谢你们!”

此次编写出版《青蒿素类抗疟药》一书, 记载着参加 523 项目的各位科技工作者, 在十余年中为援助反侵略战争的兄弟、朋友, 为我国边防部队战备, 为挽救世界疟区人民的生命, 不求名利, 不计报酬, 不畏艰险, 辛勤劳动的凭证。我作为 523 办公室的一员, 见证了青蒿素等抗疟药研发的全过程, 与各位同志朋友, 十载并肩战斗, 结下了深厚的友情。每当忆起那不平常的岁月, 研制成功青蒿素类及多种抗疟药, 深受世界人民, 尤其亚非拉人民盛赞, 为祖国争得了光荣, 愿与 523 项目工作者、广大读者共享此殊荣。

傅剑方

原全国 523 办公室负责人

序 三

此书是青蒿类抗疟药的科学记录，是对学术文献的一大贡献，特别是对于抗疟药物感兴趣之人士的一个重要参考资料。此书是继 2006 年张剑方编写，以及我和夫人翻译成英文的《迟到的报告——五二三项目与青蒿素研发纪实》一书之后，一部内容翔实、资料丰富的科学著作。《迟到的报告——五二三项目与青蒿素研发纪实》一书主要在于陈述历史。此书补充前书，同时着重于科学研究资料。两书均记载青蒿素类药物研发的史实，让后人认识参与这个项目的中国科研人士在“文化大革命”非常困难、仪器设备不足的条件是如何取得这项重大成果的。

青蒿素、青蒿素衍生物及其复方抗疟药现在成为世界上第一线和最广泛应用的抗疟药，减少了疟疾发病及死亡率，挽救了全球成千上万的疟疾患者，证实了发明及开发青蒿素对千百万疟疾患者的重要性。

此书详述的科学实验充分表现出参与青蒿科研技术人员的科技高水平，勤劳、忘我的工作精神。从基本化学、物理学、植物学、制药学、X 射线单晶衍射、电子镜检至微生物学、药理毒理学、动物试验等不同领域专家，以及临床直接治疗患者的医护人员等各有贡献。同样重要的贡献归于负责组织和管理行政业务(如张剑方、周克鼎)及 523 办公室的人员。技术人员需同本单位或通过 523 办公室帮助协调，同相隔遥远的单位合作。要组织这样一个多行业的研究队伍，且研究单位之间相隔千里，在物力极其缺乏的条件下而能够在较短的时间内取得这样重大的研究成果，这种组织和管理能力令人叹服。

我很荣幸能在青蒿素的研发和推荐青蒿素到西方的过程中有微小的贡献。于 1982 年与李国桥等在《柳叶刀》杂志发表了西方医学文献中首篇青蒿素类药物临床研究文章。我也觉得很荣幸获邀为此书写序。

我和李国桥教授的合作关系已有 35 年。这开始于 1979 年在广州中医药大学的实验室内他介绍青蒿素给我的时候。此后多年我们在中国和越南一同研究，进一步证实青蒿素、青蒿衍生物和青蒿复方的疗效和安全性。此学术合作维持至今。目前我们正共同研究和尽力推进李国桥教授的“快速灭源除疟”概念。



原罗氏基金远东区(香港)主任

曾任美国陆军研究所抗疟药物项目临床药理学家

曾任越南胡志明市热带疾病医院顾问

广州中医药大学青蒿研究中心教授顾问

曾任越南胡志明市热带疾病医院顾问，广州中医药大学青蒿研究中心教授顾问

前 言

20 世纪 60 年代,随着美国-越南战争的不断升级,交战双方投入的兵力不断增加。由于该地区抗药性恶性疟较严重,病死率高,给军队带来严重的非战斗减员。应越南领导人的求助,我国国家领导人下达开展防治抗药性恶性疟疾新药研究的“523 任务”,组成领导小组和办事机构(523 办公室),组织全国军、民科研单位大协作,开展抗药性恶性疟防治药物的研究。青蒿素类抗疟药就是我国科学家继承中医用药经验,发现中药青蒿的抗疟成分青蒿素,自主创新发明的治疗疟疾尤其是抗药性恶性疟的系列新药。

青蒿素类抗疟药的研究,是在 20 世纪 70 年代我国比较困难的历史时期,通过多部门、多学科、多单位人员的团结协作,以接力棒形式,攻克一个个难关,集体创造的科研成果。青蒿素是与已知抗疟药完全不同的新型化合物。它的发现及其抗疟药的发明,是世界抗疟药研究发展史上继奎宁之后,具有里程碑意义的重大突破,也是中西医药结合、继承发扬我国医药遗产的重大科研成果。

为了克服青蒿素难溶的缺点,我国科学家一方面探索其适宜的制剂,同时对其化学结构进行改造,利用青蒿素还原反应的产物双氢青蒿素,合成了蒿甲醚和青蒿琥酯。它们被先后研发成青蒿素栓、注射用青蒿琥酯、蒿甲醚注射液和双氢青蒿素片 4 个新药。为了延缓疟原虫对单药产生抗药性、提高治愈率和缩短疗程,20 世纪 90 年代以来又将青蒿素类药物与我国发明的化学合成新药本芴醇、萘酚喹和研发的哌喹等组成复方,发明了复方蒿甲醚、复方磷酸萘酚喹、复方哌喹等青蒿素类复方抗疟药,世界卫生组织称之为青蒿素复方疗法(ACT),成为当今全球防治恶性疟的首选药物。青蒿素类复方被誉为 21 世纪全球遏制疟疾的希望,青蒿素类药已挽救了数百万危重患者的生命。

从事青蒿素类药研究的科学家群体和个人,曾获国内外多项奖励,自 1979 年“抗疟新药——青蒿素”获国家技术发明奖二等奖后,又获得了国内外多项奖励,如青蒿琥酯(1989)和蒿甲醚(1996)获国家技术发明奖三等奖;1996 年求是科技基金会颁发的“杰出科技成就集体奖——青蒿素”;本芴醇(1990)、磷酸萘酚喹(1996)分别获国家技术发明奖一、二等奖;2004 年,泰国国王为青蒿素类药研发集体颁发了最高医学奖;复方哌喹(2005)、复方蒿甲醚(2007)获国家科学技术进步奖二等奖;2009 年获欧洲发明人奖(非欧洲单元);2011 年获美国拉斯克奖等。

由于当年抗疟药研究是作为一项军队紧急战备的保密项目立项的,一些研究信息、资料极少披露,特别是久为国内外医学史家十分关注的青蒿素类抗疟药研发历史,从未

系统地向世人公开过。随着时间的流逝,这段奋斗史将随着故人的离去逐渐被淡忘,甚至有的被杜撰失实。此外,有关青蒿素类抗疟药的研究,至今尚无一部翔实的学术著作问世。

2012年3月,一些曾经将青春年华奉献给这个伟大事业的科学工作者和管理者相聚一起,认为有责任在有生之年,将自己的经历和积累的研究资料整理出版,留传给后代,或许可为今后新药的创新研制提供一些参考,也是对523任务最好的纪念。40多年前,大家风华正茂,在艰难条件下,全心投入了寻找防治抗药性恶性疟疾新药的研究;而今耄耋之年,仍不为名不为利,发扬当年团结合作的精神,穷余生精力,为那段可贵的经历留下真实的史录。

《青蒿素类抗疟药》一书在大家的共同努力下,历时一年半,几经修改,而今即将出版。执笔编写者来自不同单位、从事不同专业,或是亲历这些创新药物研究的发明人,或是主要参加者和管理者。书中反映了他们在研究思路和研究方法上不断创新,以及组织管理和协作攻关的一些独特做法,力求全面、客观地记述我国青蒿素类药物的研发史实和学术成果。本书重点是介绍我国的青蒿素类药物研发成果,包括化学、药理、毒理和临床等各专业详尽的研究资料。过去由于专利和国际合作等,有相当一部分研究资料未曾发表,这次属首次公开。另外,在相关部分尽可能引用国际最新技术资料。

在我国,青蒿素抗疟研究一直没有停止过。2003年以来,又用青蒿素复方在柬埔寨和科摩罗开展“快速灭源除疟”的研究,取得了可喜的成效,有可能为全球控制和清除疟疾提供新的思路。本书也收集了这部分最新的研究资料。

本书是我国第一部对近半个世纪以来在青蒿素类抗疟药研究领域取得的重要成果的全面总结,是一部宝贵的专业技术文献。它的出版对我国创新药物的研究、医药院校教学和医药史研究颇具参考价值,对图书馆及历史资料单位亦有收藏意义。

当然,随着时代的变迁和社会发展,以及科学技术的不断进步,当年的研究设备和条件,以及人们对未知事物的认识已难与今天同日而语。我们欢迎学术上不同观点的讨论和批评,对于书中存在的不足给予指正。

编者
2015年4月

目 录

序一	
序二	
序三	
前言	

第一章 青蒿素的发现和青蒿素类抗疟药的研发历史	1
第一节 青蒿素的发现及其抗疟药的早期研发	2
一、青蒿素的发现过程	2
二、青蒿素抗疟研究大会战	6
三、项目鉴定和获国家发明奖	8
第二节 青蒿素及其衍生物抗疟药的发明和研发史	9
一、青蒿素栓的研发	10
二、蒿甲醚的发明及其制剂研发	11
三、青蒿琥酯的发明及其制剂研发	13
四、双氢青蒿素及其片剂的研发	15
第三节 青蒿素类复方的研发	17
一、复方蒿甲醚片的研究	17
二、复方磷酸萘酚喹片的研究	21
三、青蒿素类哌喹复方的研发	23
第四节 中国青蒿素指导委员会工作实录	27
一、世界卫生组织关注中国研发青蒿素类抗疟药	27
二、中国青蒿素指导委员会的成立及其任务	28
三、青蒿素指导委员会和 WHO/TDR 合作项目的情况	29
四、努力提高国内新药研究水平和生产规范	32
五、组织青蒿资源调查和青蒿素生产基地建设	34
六、早期开拓国际市场的准备	35
七、中国青蒿素指导委员会的结束	35
第五节 青蒿素类抗疟药研究的管理	37
一、明确的方向和目标	38
二、立足创新及前瞻性	38
三、集中统一的管理体系	39
四、发挥大协作群体优势	40

五、尊重知识人才的氛围	41
第二章 黄花蒿(中药青蒿)的生物学研究	43
第一节 黄花蒿的资源育种和栽培	43
一、黄花蒿的植物学和药材特性	43
二、黄花蒿的资源分布和适生地	44
三、黄花蒿的育种	46
四、黄花蒿的栽培	53
第二节 青蒿(黄花蒿)的细胞工程	59
一、青蒿组织与器官培养的研究概况	59
二、青蒿发根培养	60
三、青蒿丛生芽诱导	61
四、青蒿发根和不定芽的生物反应器培养	62
五、青蒿遗传转化体系的建立	63
第三节 青蒿素的生物合成途径及其生物工程	68
一、青蒿素的生物合成途径	68
二、青蒿素生物合成相关的酶基因	72
三、青蒿素代谢的调控	75
四、利用植物生物反应器合成青蒿素及其前体	79
五、在微生物中组合生物合成青蒿素及其前体	80
六、其他基础性研究	83
第三章 青蒿素的化学研究	90
第一节 青蒿素的提取与分离	90
一、青蒿素提取工艺的研究	90
二、黄花蒿中其他成分的研究	93
第二节 青蒿素的物理常数和波谱数据 ^[1,2]	97
第三节 青蒿素分子结构的测定	98
第四节 青蒿素的化学反应	101
一、青蒿素中过氧基团的还原反应	101
二、青蒿素中内酯基团的还原反应	102
三、青蒿素的酸性降解反应	103
四、青蒿素的碱性降解反应	104
五、青蒿素的热分解反应	105
第五节 青蒿素的合成方法	106
第六节 青蒿素类化合物的定量分析方法	110
一、《中国药典》和《国际药典》收载青蒿素类含量测定方法的研究	110
二、生物体液中青蒿素类测定方法的进展	114
第四章 青蒿素衍生物和类似物	120
第一节 脂溶性青蒿素衍生物	121

第二节 水溶性青蒿素衍生物	124
第三节 青蒿素聚合物	126
第四节 青蒿素简化物	128
第五节 氯喹母核三噁烷拼合物	130
第六节 青蒿素类化合物的热稳定性和杂质分析	130
第五章 青蒿素及其衍生物的药理研究	136
第一节 青蒿素及其衍生物抗疟药效的研究	136
一、青蒿素及其衍生物对疟原虫红内期的作用	136
二、青蒿素对疟原虫组织期的作用	142
三、猴疟体内试验	143
四、青蒿素及其衍生物抗药性的实验研究	143
第二节 青蒿素及其衍生物的毒理学研究	146
一、20 世纪 70 年代对青蒿素及其衍生物的毒理学研究	146
二、20 世纪 80 年代对青蒿素及其衍生物的毒理学研究	147
三、20 世纪 90 年代以后对青蒿素及其衍生物毒理学研究的动向	153
四、结语	155
第三节 青蒿素及其衍生物的药代动力学研究	157
一、青蒿素药代动力学研究	157
二、双氢青蒿素药代动力学研究	176
三、蒿甲醚药代动力学研究	179
四、青蒿琥酯药代动力学研究	188
第四节 青蒿素及其衍生物抗疟作用原理的研究	194
一、青蒿素系列药物对疟原虫作用的形态学研究	194
二、青蒿素系列药物对疟原虫生化代谢的影响	201
三、青蒿素抗疟机制研究进展	213
第五节 恶性疟原虫对青蒿素类药耐药性的研究	221
第六节 青蒿素及其衍生物的免疫调节作用	226
一、对非特异免疫功能的影响	227
二、对体液免疫的影响	229
三、对细胞免疫的影响	230
四、对免疫系统相关细胞因子的影响	235
第六章 青蒿素及其衍生物的临床研究	238
第一节 青蒿素的临床试验	238
一、青蒿素口服剂和注射剂的早期临床研究	238
二、青蒿素栓剂的临床试验	240
附：脑型疟分型标准	244
第二节 青蒿琥酯的临床试验	245
一、青蒿琥酯静脉注射剂的临床试验	245

二、青蒿琥酯肌内注射治疗恶性疟疗程探索及与哌喹的随机比较	253
三、青蒿琥酯片的临床试验	256
第三节 蒿甲醚的临床试验	262
第四节 双氢青蒿素片的临床试验	268
第五节 抗疟药的杀虫作用速度观察和疗程探讨	272
一、杀虫作用速度观察	272
二、青蒿素及其衍生物的疗程探讨	274
第六节 青蒿素类抗其他寄生虫病的探索	274
第七章 复方蒿甲醚	279
第一节 本芴醇的研究	279
一、本芴醇的化学合成	279
二、本芴醇的药理毒理学	282
三、本芴醇非临床药代动力学	288
四、本芴醇亚油酸胶丸的临床试验	288
第二节 复方蒿甲醚的研究	291
一、药效学	291
二、一般药理学	295
三、毒理学	296
四、复方蒿甲醚片的临床研究	299
五、复方蒿甲醚临床药代动力学研究	308
六、复方蒿甲醚的有效性和可依从性	318
第八章 复方磷酸萘酚喹	322
第一节 磷酸萘酚喹的研究	322
一、磷酸萘酚喹的化学合成	322
二、磷酸萘酚喹的药理毒理学研究	324
三、磷酸萘酚喹片的临床试验	346
第二节 复方磷酸萘酚喹片的研究	358
一、临床前药理毒理学	358
二、临床试验	366
第九章 青蒿素类药物与磷酸咯萘啶联合应用	377
一、磷酸咯萘啶的合成	377
二、磷酸咯萘啶的药理学研究	380
三、磷酸咯萘啶的临床试验	390
四、青蒿素衍生物与咯萘啶联用治疗恶性疟的疗效	394
第十章 青蒿素类—哌喹复方	399
第一节 双氢青蒿素磷酸哌喹复方	399
一、磷酸哌喹和哌喹的化学合成	399
二、磷酸哌喹和哌喹的药理毒理研究	402

三、磷酸哌喹长效预防疟疾现场试验	408
四、双氢青蒿素磷酸哌喹复方的药理毒理和药代研究	412
五、双氢青蒿素磷酸哌喹片的临床试验	416
第二节 青蒿素哌喹复方	419
一、青蒿素哌喹复方的药理毒理和药代研究	419
二、青蒿素哌喹片临床试验	421
第三节 青蒿素哌喹伯喹复方临床试验	426
一、健康人对 CV8 的耐受性试验	426
二、CV8 治疗恶性疟对照治疗试验	427
三、CV8 扩大治疗试验	428
四、CV8 对恶性疟原虫配子体的作用	428
五、CV8 的安全性评价	429
第四节 含伯氨喹的青蒿素复方	429
第五节 青蒿素复方快速灭源除疟	431
一、湄公河流域 6 国抗疟效果的历史回顾	432
二、快速灭源除疟试验	433
三、快速灭源除疟技术方案	437
附录一 523 任务和青蒿素等抗疟药研发的主要事记	440
附录二 青蒿素的中国发明专利一览表	470
跋	479
索引	481