



HUANGHUAHAO (QINGHAO) GAOCHAN ZAIPEI JICHU LILUN YU SHIJIAN

 **黄花蒿 (青蒿)**  
**高产栽培基础理论与实践**

韦 霄 马小军 郭兰萍 主编

广西科学技术出版社

### 图书在版编目(CIP)数据

黄花蒿(青蒿)高产栽培基础理论与实践 / 韦霄,  
马小军,郭兰萍主编. —南宁:广西科学技术出版社,  
2012. 8

ISBN 978-7-80763-835-3

I. ①黄… II. ①韦… ②马…③郭… III. ①黄花蒿  
—高产栽培②青蒿—高产栽培 IV. ①S573②S567. 23

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第 196930 号

### 黄花蒿(青蒿)高产栽培基础理论与实践

韦 霄 马小军 郭兰萍 主编

---

出版发行 广西科学技术出版社  
(社址/南宁市东葛路 66 号 邮政编码/530022)  
网 址 <http://www.gxkjs.com>  
经 销 广西新华书店  
印 刷 广西大一迪美印刷有限公司  
(厂址/南宁市高新三路 1 号 邮政编码 530007)  
开 本 787 mm×1092 mm 1/16  
印 张 15.25  
插 页 8  
字 数 340 千字  
版 次 2012 年 8 月第 1 版  
印 次 2012 年 8 月第 1 次印刷  
书 号 ISBN 978-7-80763-835-3/S·150  
定 价 100.00 元

---

本书如有倒装缺页,请与承印厂调换

《黄花蒿（青蒿）高产栽培基础理论与实践》编委会

主 编 韦 霄 马小军 郭兰萍

副 主 编 王满莲 韦树根 熊忠臣 冯世鑫 张小波 陈宗游

编 著 者 （以姓氏拼音为序）

曹洪麟	柴胜丰	董青松	范振涛	付金娥	傅秀红
何 敏	黄宁珍	黄秋银	黄荣韶	黄正福	黄永林
蒋水元	蒋运生	孔德鑫	李典鹏	李 虹	李 锋
梁惠凌	刘金磊	刘无垢	卢凤来	漆小雪	覃兴华
史艳财	苏世东	孙宇章	唐凤鸾	唐 辉	韦记青
吴林芳	夏良方	徐永莉	许成琼	闫志刚	邹 蓉
邹贤桂					

参编单位 广西壮族自治区中国科学院广西植物研究所  
广西壮族自治区药用植物园  
中国中医科学院中药研究所

本书研究成果得到以下项目资助：

●国家自然科学基金“青蒿素含量与黄花蒿遗传多样性、生态因子相关性研究”（项目批准号：30660222）

●中国科学院知识创新工程重要方向项目“黄花蒿良种商品生产基地的建立与高产技术开发”（合同编号：KSCX2—YW—N—44—05）

●广西壮族自治区科学技术厅科技攻关与新产品试制项目“广西青蒿种植适生地等级区划研究”（合同编号：桂科攻 0663003）

●广西壮族自治区科学技术厅科技攻关与新产品试制项目“黄花蒿种质资源评价及繁育技术研究与示范”（合同编号：桂科攻 0537017—1）

●广西自然科学基金“黄花蒿有效成分青蒿素的积累与生态因子的关系研究”项目（合同编号：桂科自 640138）

特此致谢！



# 序

黄花蒿（青蒿）为我国传统中药，我国医药工作者于20世纪70年代初从黄花蒿中发现一种新型的抗疟成分——青蒿素，对脑型疟、恶性疟、间日疟具有高效、速效、低毒的特点，于2004年被世界卫生组织（World Health Organization, WHO）指定为首选抗疟药物。而青蒿素的发现者屠呦呦于2011年9月获得了被誉为诺贝尔奖“风向标”的拉斯克奖。这是中国生物医学界迄今为止获得的世界级最高级大奖。

疟疾是当今世界上流行最广、发病率及死亡率最高的热带寄生虫传染病。据统计，全球疟区分布在100多个国家，临床患者4亿~5亿人，每年死亡200万~300万人，以非洲和拉丁美洲最为严重。国家主席胡锦涛在2006年“中非首脑会议”上把青蒿素类抗疟药物作为支援非洲的四大重点项目之一，特别批示支持青蒿素产业。2006年实施的“十一五”规划中，中国政府列出3亿元用于采购青蒿素类药物送给非洲国家。黄花蒿是青蒿素唯一原料植物，中国是黄花蒿的主要产区，世界上绝大多数的原料来自中国，我国的黄花蒿产业，为世界抗疟史作出了不可估量的贡献。2008年4月，我在南宁参加了由广西壮族自治区中国科学院广西植物研究所、广西壮族自治区药用植物园和中国中医科学院中药研究所共同承担的“广西青蒿种植适生地等级区划研究”项目成果鉴定会，从中了解到广西各级政府对青蒿生产和研究非常重视，为加快青蒿产业的发展，广西壮族自治区科学技术厅改变观念，率先面向全国公开招标招聘承担单位，在“广西青蒿种植适生地等级区划研究”项目全国公开招标招聘中，成功地引进了实力雄厚的中国中医科学院中药研究所支援广西，为广西的科研和中药发展翻开了新篇章。

广西壮族自治区中国科学院广西植物研究所韦霄研究员、广西壮族自治区药用植物园马小军研究员、中国中医科学院中药研究所郭兰萍研究员等所带领的科研团队根据多年的研究成果与生产实践总结出来的丰富经验，编写了《黄花蒿（青蒿）高产栽培基础理论与实践》一书。该书内容是作者十多年来对黄花蒿研究成果的系统总结，汇集了广西黄花蒿适生地分析、种质资源鉴定和评价、良种选育、生物学特性、光合特性、矿质营养、繁殖技术、青蒿素含量和高产栽培技术研究等方面的内容。全书结构清晰、内容翔实，在多方面有独到见地以及创新，是一部对科研与生产具有较高参考价值和指导意义的专业书籍，可供黄花蒿的生产者及广大医药研究者使用。故借本书出版之际，特向编者祝贺，祝愿本书能为推进我国黄花蒿产业走向世界作出贡献。

中国工程院院士

2012年6月



## 前 言

青蒿素 (artemisinin; qinghaosu; QHS) 是从中国传统药用植物菊科 (Artemisiaceae) 蒿属 (*Artemisia*) 的黄花蒿 (*Artemisia annua* L.) 中提取的一种分子内含有过氧桥结构的新型倍半萜内酯。国内外研究人员在青蒿素化学结构基础上, 开发了一系列衍生物, 如蒿甲醚、蒿乙醚、双氢青蒿素、复方蒿甲醚和青蒿琥酯等。青蒿素类药物是与已知抗疟药作用方式完全不同的新型抗疟药, 其疗效比传统抗疟药奎宁强 16 倍, 而且高效、低毒、无抗药性。青蒿素类抗疟新药的发现被认为是抗疟药研究史上的重大突破。特别是对脑型疟疾和抗氯喹恶性疟疾疗效更为突出, 被世界卫生组织称为“目前世界上唯一有效的疟疾治疗药物”。进入 21 世纪, 世界上已经有 51 个国家和地区在 WHO 的推荐下将青蒿素衍生物列为抗疟指定用药。除抗疟作用外, 研究发现青蒿素及其衍生物还具抗血吸虫、肺吸虫、红斑狼疮、皮炎以及免疫调节、抗流感等多种作用, 在治疗艾滋病及相关疾病方面也显示出潜在的前景。

疟疾又名“打摆子”, 是由疟原虫经蚊虫叮咬传播的传染病。临床上以周期性定时发作的寒战、高热、出汗退热以及贫血和脾肿大为特点。疟疾是一种很古老的疾病, 远在几千年前的《黄帝内经》中即有《疟论篇》和《刺论篇》等专篇论述疟疾的病因、症状和疗法。然而, 直到 1880 年法国人拉维兰在疟疾病人血清中发现疟原虫, 1897 年英国人罗斯发现蚊虫与传播疟疾的关系, 它的真正病因才被弄清楚。

世界卫生组织认为全球有 6 亿疟疾患者需要接受有效的紧急治疗, 以降低该病的高死亡率。疟疾每年在全球造成数亿人染病, 至少有 100 万人死亡, 其中 90% 病例集中在非洲, 患者多为不满 5 岁的幼童。尽管近一个世纪以来, 全球医药界一直在寻找根除疟疾的方法, 但时至今日从越南的湄公河三角洲到巴西的亚马孙盆地, 仍可见到疟疾的肆虐, 而非洲的疫情尤为严重。世界卫生组织指出, 疟疾平均每 30 秒杀死一个 5 岁以下的儿童。疟疾也是导致非洲经济一直陷于困境的主要原因之一。

以青蒿素为基础的联合用药疗法对疟疾的治愈率超过 95%, 疟原虫对新药成分尚无抗药性。青蒿素疗法的费用已经从每次治疗 2 美元下降到目前的 90 美分, 但这一价位仍比传统药物高出许多, 传统药物的费用只有 20 美分。由于传统药物的疗效越来越差, 有毒副作用以及抗药性越来越强, 因此, 推广以青蒿素为基础的联合用药疗法已是势在必行。世界卫生组织为这些新药的临床试验、安全性和产品质量评估提供了国际援助, 以加速其研制。世界卫生组织西太平洋地区负责人曾经这样评价说: “这些新药每天能拯救数千条生命, 这就是我们为什么试图加速研究进程的原因。” 2004 年世界卫生组织确定青蒿素类



药物为抗疟首选药物。

新世纪,新的挑战,面对中国西部开发壮举和经济的可持续发展,加入WTO(World Trade Organization)世界贸易组织,经济全球化的历史潮流无可阻挡。我国的农业既面临农业资源不足且中药材产品需求不断增长的巨大压力,又要应对国外药品大量涌入国内市场而形成的激烈竞争。解决这些问题的根本出路,只能依靠农业高新科技成果的示范、推广、应用,实现集约、高效的生产经营方式,以市场为导向,紧紧依靠高新科技大力调整农业结构,提高中药材产品的科技含量和产品质量,加大中药材现代化和国际化进程,才能应对加入WTO后所带来的各种机遇和挑战。

广西壮族自治区的中药资源拥有种类数量位居我国第二位,发展中医药产业不仅具有得天独厚的资源条件,而且也具有悠久的历史 and 初具规模的产业基础。黄花蒿是我国的传统中药材,主产于广西、重庆、湖南和云南南部。广西是全国两个青蒿素产品主要产地之一,全球市场对青蒿素的需求量不断扩大,为黄花蒿产业的发展提供了良好机遇。青蒿素产业的发展,能充分发挥广西壮族自治区的优势和特色,培植国民经济新的增长点,探索中草药现代化产业开发的新途径。广西各级政府对青蒿的生产和研究非常重视,为加快青蒿产业的发展,广西壮族自治区科学技术厅改变观念,率先面向全国公开招标招聘承担单位。在“广西青蒿种植适生地等级区划研究”项目全国公开招标招聘中,成功地引进了实力雄厚的中国中医科学院中药研究所支援广西,为广西的科研和中药发展打开新篇章。“广西青蒿种植适生地等级区划研究”项目由主持单位广西壮族自治区中国科学院广西植物研究所和中标单位中国中医科学院中药研究所、广西壮族自治区药用植物园三家共同承担,并于2006年1月正式启动。本项目集多学科交叉,综合运用于一体,将国际空间分析的最新技术——GIS(Geographic Information System,地理信息系统)技术引入青蒿的研究中,构建青蒿空间信息数据库,更科学、更准确、更快捷地指导广西青蒿生产。项目于2008年4月24日通过广西科技厅在南宁组织的项目鉴定、验收。项目在利用GIS技术进行青蒿中青蒿素积累规律、气候适宜性、地形因子的等级区划研究基础上,建立了青蒿适生地等级区划的标准和方法,并按国家标准对建立的模型进行了验证,拓展了青蒿研究的深度和广度。通过文献研究和实地调查,获得青蒿药材的空间信息,构建出基于GIS技术的青蒿空间信息数据库,开发出相应的适生性分区信息咨询系统。该系统功能较强,界面友好,操作简便,兼容性好,具有可拓展性,为其他中药材的等级区划提供了可供参考的技术方法和模式。鉴定委员会一致认为,该项目综合运用现代信息技术、药学、生态学、栽培学等多学科技术进行青蒿适生地等级区划研究,成果达到国际先进水平,在多学科技术集成方面达到国际领先水平。

本书主要以国家基金项目、中国科学院农业办项目、广西科技攻关项目、广西基金、桂林市攻关项目的研究成果为主体内容,汇集了广西黄花蒿适生地分析,种质资源鉴定、



评价，良种选育，生物学特性研究，叶矿物质元素含量的研究，光合特性、矿物质营养与生物量周年动态变化的研究，黄花蒿繁殖技术，组培快繁与种质离体保存技术研究，黄花蒿中青蒿素含量测定研究，高产栽培技术研究等方面的内容。本书针对生产出高产、优质的青蒿产品是 GAP [Good Agricultural Practices for Chinese crude drug, 中药材生产质量管理规范（试行）] 的要求进行攻关研究，内容系统全面、针对性强，技术含量高，研究成果具有广阔的应用前景。

本书是广西壮族自治区中国科学院广西植物研究所、广西壮族自治区药用植物园和中国中医科学院中药研究所三家单位的科技人员集体努力的结晶，是我们十多年来辛勤劳作的成果。在本书即将付梓之际，我们衷心希望本书的出版能对广西乃至中国的黄花蒿产业，特别是 GAP 起到积极的推动作用，同时也能为其他中药材的发展提供参考。由于时间仓促和编者水平有限，书中错漏和不足之处在所难免，恳请有关专家和读者批评指正。

编者

2012年5月30日



## 黄花蒿（青蒿）高产栽培基础理论与实践

 目录

概述/001
黄花蒿高产栽培技术研究进展/010
广西黄花蒿资源及发展策略/015
广西黄花蒿类型调查研究/019
黄花蒿群落特征研究/024
野生黄花蒿群落的种间关系及其对水淹干扰响应/036
火烧干扰对野生黄花蒿群落物种多样性的影响/043
黄花蒿绿色药材生产基地环境质量评价/050
广西青蒿种植气候适宜性等级区划研究/054
广西地形对青蒿中青蒿素含量的影响分析/061
广西青蒿生产适宜性区划研究/074
青蒿素含量等级分布模型的结果验证/082
中国黄花蒿主产区种质资源评价/086
黄花蒿生物学特性研究/093
黄花蒿叶矿质元素含量的研究/096
黄花蒿光合特性研究/099
栽培与野生黄花蒿化学组分的 FTIR 表征及青蒿素含量比较分析/110
黄花蒿干物质的积累、青蒿素和 N、P、K 含量的动态变化研究/115
青蒿素含量与土壤、植株养分含量关系研究/120
不同土壤环境对黄花蒿生长和青蒿素含量的影响研究/125
黄花蒿繁殖技术研究/129
黄花蒿种子发芽试验研究/134
黄花蒿组培快繁与种质离体保存技术的研究/138
采用薄层层析—紫外分光光度法测定广西不同产地黄花蒿中青蒿素含量/143
黄花蒿中青蒿素含量的 RP—HPLC 法测定/145
黄花蒿类型引种试验/149



- 不同种源黄花蒿生长及生物量分配研究/153
- 黄花蒿新品种“桂蒿3号”/159
- 不同栽培措施对黄花蒿产量和青蒿素含量的影响/161
- 密度和施肥水平对黄花蒿生长、生物量分配和青蒿素含量的影响/166
- 氮对黄花蒿生长、光合特性和青蒿素含量的影响/172
- 黄花蒿轮作模式的研究/177
- 不同产地与类型及采收方法对黄花蒿中青蒿素含量的影响/182
- 播种期对黄花蒿生长、产量及青蒿素含量的影响/188
- 黄花蒿主要病虫害调查及防治措施/191
- 加工方法对黄花蒿提取青蒿素含量的影响/198
- 黄花蒿规范化生产标准操作规程(SOP)/202
- 黄花蒿人工栽培中存在的主要问题及其对策/209
- 附录 I 黄花蒿种子质量要求 (DB45/T 541—2008)/212
- 附录 II 无公害中药材 黄花蒿生产操作规程 (DB45/T 634—2009)/215
- 附录 III 黄花蒿种子生产操作规程 (DB45/T 776—2011)/222
- 参考文献/227



# 概 述

韦 霄\*

(广西壮族自治区中国科学院广西植物研究所 广西 桂林 541006)

中医药是我国传统文化的瑰宝，是我国少数占有国际优势的产业之一。人类疾病谱的改变以及“回归自然”潮流的兴起，给我国中医药产业带来了发展机遇，我国已将中医药现代化作为医药产业发展的重点予以支持。中药材是植物在长期进化过程中通过对环境的不断适应而形成的较为稳定的品系，其质量与周围的生态环境和生物多样性具有密切的关系。在特定产区生产、品质优良、药效独特的药材品种称为“道地药材”，它是传统的中医药中控制中药材质量的一项独特的综合判别标准（李晓波等，2003）。

## 1 黄花蒿

黄花蒿（*Artemisia annua* L.）别名青蒿，是菊科艾属一年生草本植物。为我国传统中药，民间用于消暑、泻热、凉血、消肿、止汗等。我国医药工作者于20世纪70年代初从黄花蒿中发现一种新型的抗疟成分——青蒿素，对脑型疟、恶性疟、间日疟具有高效、速效、低毒的特点，是目前国际上防治疟疾的首选药物。

疟疾是世界上流行最广、危害最大的寄生虫病。世界每年有3亿~5亿的疟疾病例，其中90%发生在非洲，非洲每年有100万人死于疟疾，其中绝大多数是年龄不满5岁的儿童。人类一直在与疟疾进行着不屈的抗争，但沿用的药物始终是1820年发现的奎宁。奎宁的毒副作用较强，并且因疟原虫的抗药性越来越强而逐渐失效。世界抗疟专家从20世纪60年代开始寻找优于奎宁的特效药。1972~1973年间，我国科研工作者将青蒿素（artemisinin）从中药黄花蒿的提取物中分离出来，并被成功运用于临床救治恶性疟和脑型疟。这是抗疟药史上的重大突破。青蒿素是我国目前被世界卫生组织认可、按西药标准研究开发的中药材。1975年，青蒿素的化学结构得到确定；1986年，青蒿素被列入国际药典；1992年，青蒿素衍生物蒿甲醚被列入世界药典；1988年，国家科委、国家医药管理局、对外经济贸易部、农业部、卫生部联合发布《关于加快青蒿素类抗疟药物科研成果推广和出口创汇的通知》（国科发字〔1988〕第427号），要求加强青蒿素资源保护，加快青

\* 全书所有篇头署名人均系各篇文章的主要执笔者。



蒿素成药的开发和出口。目前我国医药界已经成功地研制开发出青蒿素系列衍生药物，被世界卫生组织（WHO）认定为治疗抗药性恶性疟的最有效治疗药物。WHO 当前推荐一组青蒿素衍生物的新药为蒿甲醚、青蒿琥酯、双氢青蒿素等。疟原虫对此种药物不具抗药性，单独使用 7 d（天）见效，加入奎宁类药物联合使用 3 d 即可见效。这种以青蒿素为基础的联合用药称为“ACTs 方案”，WHO 介绍的有以下几种：蒿甲醚—本苄醇疗法、青蒿琥酯和氨酚喹联合用药、青蒿琥酯和周效磺胺—乙嘧啶联合用药、青蒿琥酯和甲氟喹联合用药、氨酚喹和周效磺胺—乙嘧啶联合用药疗法。南非、赞比亚、肯尼亚、喀麦隆等非洲 10 几个国家已经开始使用 ACTs 方案。

青蒿素类药物药理研究结果还发现：青蒿素能够在不伤害周围健康细胞的前提下，有效对付血癌和乳腺癌细胞，具有抗孕及流产作用，但对母体子宫、卵巢和一般健康状况无明显影响，极有可能开发出新一代人工流产药物；在预防血吸虫病中具有高效、安全、方便的特点；与磺胺嘧啶钠联合用药可快速治疗弓形虫并有效防止停药后复发，具有减慢心率、抗心律失常、抑制心肌收缩力的作用以及抗肿瘤细胞毒的活性作用。另外有关医疗科研单位和专家对青蒿琥酯进行了抗癌、红斑狼疮、白血病、感冒以及黑热病的临床研究并且已经取得了初步进展。有专家预测，从青蒿素的衍生物中，极有可能开发出新的广谱抗病毒药物，这将有可能是人类医药史上继发现青霉素之后最重要的成就。由此可见，青蒿素类药物的深度开发前景广阔。随着青蒿素类药物的深度开发，将形成巨大的潜在市场。

### 1.1 植物来源及药用部位

《中华人民共和国药典》所载青蒿为菊科植物黄花蒿（*Artemisia annua* L.）的干燥地上部分。英文名为 Sweet Wormwood herb，别名香蒿、苦蒿、黄蒿。

### 1.2 黄花蒿的本草考证

黄花蒿的别名很多，如青蒿、黄蒿、草蒿、臭蒿等，很多地方都称其为“青蒿”。其实，黄花蒿和青蒿是同科同属不同种的植物。黄花蒿（*Artemisia annua* L.）是目前较为理想的抗疟药物的原材料，而青蒿（*Artemisia apiacea* Hance）则没有抗疟作用。

青蒿入药，最早见之于“马王堆三号”汉墓出土（公元前 168 年左右）的帛书《五十二病方》，其后见于《神农本草经》。《神农本草经》里记载有草蒿，别名青蒿，列于下品。宋代的《大观本草》和《重修政和经史证类备用本草》均有收录，《重修政和经史证类备用本草》所附两幅草蒿原图，其一略似菊科植物，但因图粗简，尚不能断定是青蒿还是黄花蒿。沈括在《梦溪笔谈》中谈到青蒿有两种：“青蒿一类，自有两种，一种黄色，一种青色。本草谓之青蒿，亦有所别也，陕西银绶之间，蒿丛中时有一两窠，迥然青色者，土人谓之香蒿，茎叶与常蒿现，但常蒿色淡青，此蒿深青，如松桧之色。至深秋余蒿并黄，此蒿犹青，其气芳香。恐古人所用，以深青者为胜，不然，诸蒿何尝不青？”沈括所指的青蒿有青、黄两种，可能就是指青蒿和黄花蒿而言。明代药物学家李时珍《本草纲目》则



明确将青蒿、黄花蒿分别列为两种草药。青蒿别名草蒿、香蒿，黄花蒿又名臭蒿，李时珍在叙述黄花蒿时谓“香蒿、臭蒿通可名草蒿，此蒿（指黄花蒿）与青蒿相似，但此蒿色绿带淡黄，气辛臭不可食，人家采之以菴酱、黄酒者是也”。清代植物学家吴其浚《植物名实图考》对青蒿和黄花蒿有清晰的附图。《本草纲目》记载的青蒿与黄花蒿，从茎叶颜色深浅，气味、形态描述，并参阅《植物名实图考》附图等可推知李时珍所述的青蒿为菊科蒿属植物青蒿（*A. apiacea* Hance），黄花蒿为同属植物黄花蒿（*A. annua* L.）。

综上所述，明代以前本草文献中有记载，香蒿、臭蒿两种植物统称为草蒿或青蒿，也就是说，明代以前所指青蒿包括了青蒿和黄花蒿两种。由此可见，青蒿与黄花蒿同名异物的混乱由来已久，直到李时珍《本草纲目》才将青蒿、黄花蒿两种不同药物分别开来。但由于李时珍医疗实践的局限性，对青蒿、黄花蒿仅区别了二者的植物形态，而没有对二者的功效彻底分清。《本草纲目》记载青蒿性苦寒，无毒，主治“疟疾寒热”等，根据现在研究青蒿并不含抗疟有效成分，此功效却完全符合黄花蒿的抗疟新用途。而《本草纲目》所记载黄花蒿性辛凉，无毒，主治“小儿风热惊热”，并没有记载“疟疾寒热”的功效。

青蒿与黄花蒿由于明代以前都是混乱应用，尽管李时珍《本草纲目》分别记载，但这种混乱现象仍延续至今。我国中药青蒿市场售品为菊科蒿属的多种植物，其中广泛应用的是黄花蒿。中药青蒿按《中华人民共和国药典》（1963年版）规定为菊科植物青蒿（*A. apiacea* Hance）和黄花蒿（*A. annua* L.）的干燥茎叶。

## 2 青蒿素

### 2.1 青蒿素的发现及历史

青蒿素（artemisinin; arteannuin; qinghaosu; QHS）是从中国传统药用植物菊科（*Artemisiaceae*）蒿属（*Artemisia*）的青蒿（*A. annua* L.）中提取的一种分子内含有过氧桥结构的新型倍半萜内酯。青蒿素类抗疟新药的发现是20世纪70~80年代中国多家研究单位的科研人员共同协作的杰出成果，被认为是抗疟药研究史上的重大突破。20世纪60年代的越南战争，疟疾蔓延流行，疟原虫对氯喹类抗疟药产生了抗药性，全球疟疾的年发病人数和病人死亡率急剧上升。寻找新结构类型的抗疟药成为全球研究的热点。1957年5月23日国务院成立“5·23”办公室，在全国范围内开展研究工作。研究人员经过系统地收集历代医籍、本草，1971年10月终于在历经多次失败后取得中药青蒿抗疟作用筛选的成功。1972年从中药青蒿中分离得到抗疟有效单体，命名为青蒿素，随之全世界掀起了研究青蒿及青蒿素的热潮。1973年经临床研究取得与实验室一致的结果，抗疟新药青蒿素由此诞生。1976年中国青蒿素结构研究协作组得到青蒿素的分子结构。随后，国内外研究人员在青蒿素化学结构基础上，开发了一系列衍生物，如蒿甲醚、蒿乙醚、双氢青蒿素和青蒿琥酯等。青蒿素类药物是与已知抗疟药作用方式完全不同的新型抗疟药。进入21世纪，世界上已经有51个国家和地区在WHO的推荐下将青蒿素衍生物列为抗疟指



定用药。

自青蒿素发现以来，人们进行了大量的药理学研究，结果表明青蒿素对疟原虫红细胞内期有直接的杀伤作用，而对组织期无效。青蒿素的毒性实验显示其毒性很低，在机体内分布快，分布广，排泄快。青蒿素作用于疟原虫的超微结构观察，在给药 8 h（小时）后，滋养体开始出现食物胞膜及线粒体的改变，12~14 h 发展到限制膜、核膜和内质网的改变，20~24 h 虫体内自噬泡增多、增大及至虫体结构全部瓦解。可见，青蒿素主要作用于膜系结构，其抗疟机理认为是干扰了疟原虫的表膜—线粒体功能，阻断了疟原虫以宿主红细胞浆为营养的供给。

在青蒿素药理实验的基础上，人们又进行了大量的药理和临床疗效研究。1973 年 9 月，青蒿素首次用于临床，在海南岛昌江地区对 8 例外来人口恶性疟疾及间日疟进行临床观察，发现其对间日疟显示出较好的疗效。1975 年在海南岛南岛农场及湖北武汉等地对青蒿素、青蒿素复方、青蒿素简易制剂进行临床观察，肯定了其抗疟疗效。1976~1977 年在湖北、河南、海南岛重点观察油剂注射剂等 4 种青蒿素制剂降低近期复发率的效果，但没有获得满意的结果。几年来的临床观察肯定了青蒿素治疗恶性疟疾、间日疟具有高效、低毒的特点，并对治疗抗氯喹株有特效，不少地方将青蒿素作为抢救凶险型疟疾病人的首选药物。但使用中存在近期复发率高的问题，为解决此问题，又从合理用药、改变剂型、复方配伍和结构改造等方面进行了探索。到目前为止，已有十几种衍生物的抗疟效果比青蒿素活性高出多倍。自从我国开展有关青蒿素的研究后，世界各国相继开展此方面的重复性研究，获得的结果显示了其抗疟的特效性。

青蒿素作为青蒿抗疟的主要药效成分，是我国唯一被列入世界卫生组织基本用药目录的药物。青蒿素的发现在中国当代中药发展史上具有特殊的地位，被国外专家誉为“20 世纪后半叶最伟大的发明”。从 1978 年我国向世界公布青蒿素研制成功至今，30 多年过去了，青蒿素及其衍生物仍是国际市场抗恶性疟疾首选药。它的问世，使数以千万计的疟疾病人免于死亡。

## 2.2 青蒿素的分子结构和理化性质

### 2.2.1 分子结构

青蒿素分子式为  $C_{15}H_{22}O_5$ ，相对分子质量 282.33，分子结构如图 1。本品为(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,12*S*,12*aR*)-八氢-3,6,9-三甲基-3,12-氧桥-12*H*-吡喃[4,3-*j*]-1,2-苯并二塞平-10(3*H*)-酮。青蒿素是一种新型倍半萜内酯，有一个包括过氧化物的 1,2,4-三恶烷结构单元，这在自然界中是十分罕见的，它的分子中包括有 7 个手性中心。它的生源关系属于 amorphane 类型，其特征是 A 环、B 环顺联，异丙基与桥头氢呈反式关系，青蒿素中 A 环碳架被一个氧原子打断（国家药典委员会，2005）。

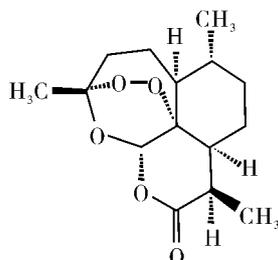


图 1 青蒿素

Fig. 1 Molecular formula of artemisinin

## 2.2.2 物理性质

青蒿素是一种无色针状晶体，味苦，在丙酮、乙酸乙酯、三氯甲烷或苯中易溶，在甲醇、乙醇、稀乙醇、乙醚及石油醚中溶解，在水中几乎不溶，在冰醋酸中易溶。熔点为 $150\sim 153\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，密度为 $1.30\text{ g/cm}^3$ ，比旋度为 $+75^{\circ}\sim +78^{\circ}$ （国家药典委员会，2005）。因其具有特殊的过氧基团，遇热不稳定，易受热、湿及还原性物质的影响而分解。

## 2.2.3 化学性质

### 2.2.3.1 色反应

是用以鉴定青蒿素的简便可行的方法，报导较多，主要有对二甲氨基苯甲醛缩合反应、异羟肟酸铁反应、2,4-二硝基苯肼反应、碱性间二硝基苯反应等。

### 2.2.3.2 过氧基团反应

青蒿素与三苯基磷反应可以证明青蒿素含有一个当量的过氧基，其做法是青蒿素在三苯基磷和二甲苯溶液中通氮气回流，再加甲醛及水搅拌，水洗有机层，合并水层及酸性溶液，加碱后，用无过氧化物乙醚提取，无水硫酸钠干燥，除去乙醚，测得三苯基磷重量，结果证明消耗三苯基磷克分子数与青蒿素相近。

### 2.2.3.3 还原反应

青蒿素溶于甲醇，在冰浴中（ $0\sim 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）搅拌并分次慢慢加入固体硼氢化钠，加完后继续搅拌 $0.5\text{ h}$ ，反应液用冰醋酸中和，减压除去溶媒，即得到半缩醛化合物的粗结晶产物。

### 2.2.3.4 氢解反应

青蒿素在含有钯-碳酸钙的甲醇溶液中。在常温、常压下催化氢化，过氧化物被还原成油状化合物。若将其溶于有少量丙酮的正己烷中，放置 $4\sim 5\text{ d}$ ，变为晶体化合物，而在重氮甲烷中则甲酯化得到甲酯化合物（王宗德，孙芳华，1999）。

### 2.2.3.5 与碱反应

将青蒿素溶于乙醇，加入 $0.2\%$ 氢氧化钠，在 $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的恒温水浴反应 $30\text{ min}$ ，可以定量地产生一种化合物（Q292），该物质在 $292\text{ nm}$ 处有最大吸收，在pH值为 $5.58\sim 6.04$



的条件下，又可定量地转化为另一种化合物（Q260），该物质在 260 nm 处有最大吸收峰（赵世善等，1986）。

#### 2.2.3.6 与酸反应

青蒿素加入到冰醋酸—浓硫酸混合液中摇匀，溶解，25 ℃放置 16~17 h，溶液呈浅棕黄色微带荧光，将反应液倒入等体积冰水中搅匀，用氯仿提取 3 次，氯仿层水洗至中性，无水硫酸钠干燥，减压除去有机溶剂，得粗结晶，重结晶 2 次，即得片状结晶化合物，熔点 144~146 ℃， $[\alpha]_D^{20} = -16.2$  (C=2.1 氯仿)。

### 3 黄花蒿中青蒿素及其衍生物的药用价值

#### 3.1 抗疟作用

在青蒿素类抗疟药物中，青蒿素是最早被发现具有抗疟作用的活性物质。后来人们对青蒿素化学结构进行了改造，人工合成了双氢青蒿素（dihydroartemisinin）、蒿甲醚（artemether）、青蒿琥酯（artesunate）、蒿乙醚（arteether）等青蒿素衍生物。这些衍生物保留了原有的过氧桥结构，但稳定性更好，杀伤疟原虫的作用更强，对耐药性的疟疾也有很好的治疗作用。青蒿素对疟原虫配子体有杀灭作用，其强度和剂量与配子体成熟度相关（翟自立等，2001）。该类衍生物的抗疟机制基本分为两步：首先，青蒿素及其衍生物在疟原虫体内的 Fe（II）或其他还原性物质作用下形成一些活性中间体；然后，这些中间体通过氧化膜脂质、干扰线粒体的功能、烷基化血红素或抑制蛋白质活性等途径表现出抗疟作用。青蒿素不仅单药治疗疟疾作用显著，而且联合治疗疟疾效果更佳。目前，青蒿素类药物的 7 d 疗程给药方案被 WHO 采纳为治疗恶性疟疾和体内敏感测定的标准方案。

#### 3.2 抗菌作用

青蒿水煎液对表皮葡萄球菌、卡他球菌、炭疽杆菌、白喉杆菌有较强的抑菌作用，对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、痢疾杆菌、结核杆菌等也有一定的抑制作用。青蒿挥发油在 0.25% 浓度时，对所有皮肤癣菌有抑菌作用，在 1% 浓度时，对所有皮肤癣菌有杀菌作用。青蒿素有抗流感病毒的作用。青蒿酯琥钠对金葡萄、福氏痢疾杆菌、大肠杆菌、卡他球菌、甲型和乙型副伤寒杆菌均有一定的抗菌作用，青蒿中的谷甾醇和豆甾醇亦有抗病毒作用。

#### 3.3 抗寄生虫作用

青蒿乙醚提取物、稀乙醇浸膏及青蒿素对鼠疟、猴疟、人疟均呈显著抗疟作用。体外培养提示，青蒿素对疟原虫有直接杀灭作用。电镜观察证明，青蒿素主要作用于疟原虫红细胞内期无性体的膜相结构。首先作用于食物色膜、表膜和线粒体膜；其次是核膜和内质网。此外对核内染色体亦有影响。由于食物胞膜发生变化，早期阻断了疟原虫摄取营养的使疟原虫迅速发生氨基酸饥饿，形成自噬泡，并不断排出体外，使泡浆大量损失，内部结构瓦解而死亡。青蒿素对间日疟、恶性疟及抗氯喹地区恶性疟均有疗效高、退热快、原虫转阴时间快的特点，尤其适于抢救凶险性疟疾，但复发率高。此外，青蒿尚有抗血吸虫及



钩端螺旋体作用。

### 3.4 解热作用

用蒸馏法制备的青蒿注射液，对百、白、破三联疫苗致热的家兔有明显的解热作用。青蒿与金银花组方，利用蒸馏法制备的青银注射液，对伤寒及副伤寒甲、乙三联菌苗致热的家兔，有比单味青蒿注射液更为显著的退热效果，其降温特点迅速而持久，优于柴胡和安痛定注射液对照组。显然金银花与青蒿有协同解热作用。

### 3.5 免疫作用

用小鼠足垫试验、淋巴细胞转化试验、免疫特异玫瑰花试验和溶血空斑试验等4项免疫指标观察青蒿素的免疫作用，发现青蒿素对体液免疫有明显的抑制作用，对细胞免疫有促进作用，可能具有免疫调节作用。青蒿素、蒿甲醚有促进脾  $T_s$  细胞增殖功能。肌肉注射蒿甲醚对 Begle 大外周血 T、B、 $T_u$  及  $T_r$  淋巴细胞亦有明显抑制作用，亦明显降低正常小鼠血清 IgG 含量、增加脾脏重量，降低鸡红细胞致敏小鼠血清 IgG 含量，静脉注射青蒿素 50~100 mg/kg 能显著提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬率 (50.2%~53.1%) 和吞噬指数 (1.58~1.91)。青蒿素还可提高淋巴细胞转化率，促进细胞免疫作用。青蒿琥酯可促进  $T_s$  细胞增殖，抑制 TE 细胞产生，阻止白细胞介素及各种炎症介质的释放，从而起到免疫调节作用。

### 3.6 对心血管系统的作用

兔心灌注表明，青蒿素可减慢心率，抑制心肌收缩力，降低冠脉流量。静脉注射有降压作用，但不影响去甲肾上腺素的升压反应，研究认为这主要是对心脏的直接抑制所致。静脉注射 20 mg/kg 青蒿素可抗乌头碱所致兔心律失常。

### 3.7 抗肿瘤作用

自 20 世纪 90 年代以来，青蒿素的抗肿瘤作用引起了广泛的关注。青蒿素及其衍生物对多种肿瘤细胞具有抑制、杀伤作用。实体瘤方面，青蒿素及其衍生物体外对小鼠艾氏腹水癌细胞、人鼻咽癌细胞 (SUNE1、CNE1)、人宫颈癌细胞 (Hela 细胞)、肝癌细胞 (BEL7402) 等有明显的抑制和杀伤作用。青蒿素类药物不仅可以选择性抑制和 (或) 杀灭多种肿瘤细胞，而且具有很好的耐受性，毒副反应也很小，且对多药耐药的肿瘤细胞具有活性。

### 3.8 其他作用

青蒿素类药物均有抗纤维化、抗孕等作用。青蒿琥酯能显著缩短小鼠戊巴比妥睡眠时间。蒿甲醚对小鼠有辐射防护作用。双氢青蒿素对杜氏利什曼原虫有显著抑制作用。青蒿提取物还可杀灭阴道毛滴虫和溶组织阿米巴滋养体。

## 4 黄花蒿的生态与分布

黄花蒿是世界广布种。亚洲的温带、寒温带及亚热带地区，欧洲的中部、东部、南部及亚洲北部、中部、东部分布最多，向南延伸分布到地中海及非洲北部，亚洲南、部西南