

引用:刘瑶怡,邱浩文,马虹露,胡灵娟,刘奕,李国庆.青蒿素及其衍生物在神经退行性疾病中的应用研究进展[J].中医药导报,2025,31(4):142-146.

青蒿素及其衍生物在神经退行性疾病中的应用研究进展^{*}

刘瑶怡,邱浩文,马虹露,胡灵娟,刘奕,李国庆
(南华大学,湖南 衡阳 421001)

[摘要] 随着全球人口老龄化加剧,神经退行性疾病造成的社会医疗和经济负担日益加重。青蒿素及其衍生物因其抗炎、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节和神经保护作用,展现出治疗神经退行性疾病的潜力。总结了青蒿素及其衍生物在阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症和亨廷顿病中的潜在应用,探讨了其通过调控淀粉样蛋白代谢、抗氧化应激、抗炎和修复神经元损伤等多重机制发挥的神经保护作用,分析了其临床应用仍面临生物利用度低和代谢快的挑战,提出未来需进一步研究长期安全性和疗效,开发新型剂型和衍生物以实现潜力。

[关键词] 神经退行性疾病;青蒿素;青蒿素衍生物;阿尔茨海默病;帕金森病;神经保护;综述

[中图分类号] R285.5;R741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)04-0142-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.04.024

Research Progress on the Application of Artemisinin and Its Derivatives in Neurodegenerative Diseases

LIU Yaoyi, QIU Haowen, MA Honglu, HU Lingjuan, LIU Yi, LI Guoqing
(Nanhua University, Hengyang Hunan 421001, China)

[Abstract] With the intensification of global population aging, the social medical and economic burdens caused by neurodegenerative diseases are steadily increasing. Artemisinin and its derivatives have shown potential in the treatment of neurodegenerative diseases due to their anti-inflammatory, antioxidant, anti-tumor, immunomodulatory, and neuroprotective effects. This paper summarizes the potential applications of artemisinin and its derivatives in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and Huntington's disease. It explores their neuroprotective effects through multiple mechanisms, such as regulating amyloid protein metabolism, anti-oxidative stress, anti-inflammation, and repairing neuronal damage. It also analyzes the challenges that their clinical applications still face, including low bioavailability and rapid metabolism. It is proposed that in the future, further research is needed on long-term safety and efficacy, and the development of new dosage forms and derivatives should be carried out to realize their potential.

[Keywords] neurodegenerative diseases; artemisinin; artemisinin derivatives; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; neuroprotection; review

神经退行性疾病(neurodegenerative disease)是一类异质性较高的复杂疾病,其主要特征为神经元的进行性丧失和中枢神经系统特定区域的退化^[1-2]。临幊上引起认知障碍最常见的神经退行性疾病是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)。全球AD的发病率从1990年到2019年增加了147.95%,而患

病率则增加了160.84%^[3]。其他神经退行性疾病如帕金森病(Parkinson's disease,PD)等也可引起认知障碍。中国PD的年龄标准化发病率自1990年以来男性每年增加了0.8%,女性则每年增加了0.2%。从2019年到2030年,预计中国的PD患者将增至478.7万^[4]。肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral scler-

*基金项目:湖南省教育厅科学研究项目(21A0268);湖南省研究生科研创新项目(LXBZZ2024238);湖南省自然科学基金项目(2024JJ6379,2025JJ50541)

通信作者:李国庆,男,副教授,研究方向为肿瘤细胞生物学

rosis, ALS)在全球的发病率也在上升,发病率呈上升趋势^[5]。亨廷顿病(Huntington's disease, HD)的患病率也成上升趋势,在欧洲和北美的发病率较高,而在亚洲则较低^[6]。此类疾病的发病率上升,对社会医疗体系和经济构成重大负担^[7-8]。青蒿素及其衍生物在抗炎、抗氧化、免疫调节等多个领域的作用,使其成为治疗神经退行性疾病的一个重要研究方向^[9-11]。笔者综述了青蒿素在AD、PD、ALS和HD的潜在应用和青蒿素衍生物的神经保护作用。

1 青蒿素及其衍生物

青蒿素(artemisinin, ART),一种从黄花蒿(*Artemisia annua* L.)中提取的天然化合物,以其抗疟疾效果而闻名^[12]。中国“523项目”于20世纪60年代启动,寻找新型抗疟疾药物,1971年成功分离出青蒿素^[13]。青蒿素的抗疟疾作用来源于其分子中的过氧桥结构,该结构能与体内的铁反应,产生自由基,从而杀死寄生虫^[14],在传统中医药中也有应用历史^[15]。

近年来,青蒿素及其衍生物的应用范围扩展至多种疾病领域,包括抗癌^[16-18]、炎症性疾病^[19]和免疫系统紊乱^[20-21]。如张薇等^[22]研究发现,青蒿琥酯(artesunate)可通过抑制Janus激酶2(JAK2)/信号传导和转录激活因子3(STAT3)信号通路,抑制淋巴瘤Raji细胞的增殖并促进其凋亡。此外,青蒿素及其衍生物还表现出显著的抗血管新生作用,这一特性使其在肿瘤治疗中具有潜在价值。刘妍君等^[23]的研究综述了青蒿素及其衍生物通过调控多种促血管新生因子抑制内皮细胞增殖、迁移和成管过程的作用机制。

作为抗疟疾的核心药物,青蒿素及其衍生物通过其独特的内过氧基团杀死疟原虫,是世界卫生组织推荐的一线疗法,且在青蒿素联合疗法中延缓了耐药性的扩散^[16,18]。近年来,青蒿素在抗肿瘤、自身免疫性疾病及其他感染性疾病治疗中表现出巨大潜力。其通过诱导铁死亡机制显著抑制多种癌症,包括脑胶质母细胞瘤等耐药肿瘤^[16-17];通过调节核因子κB(NF-κB)信号通路等机制,缓解类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮等免疫紊乱^[24-25]。此外,青蒿素在血吸虫病等寄生虫感染治疗中与传统药物联合使用显示出增强疗效的作用^[19-25]。

青蒿素的代表性衍生物有双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)、青蒿琥酯、青蒿乙醚(arteether)和青蒿烯(artemisitene)、青蒿甲醚(artemether)(见图1)。双氢青蒿素通过调节细胞内铁稳态,增强人类肺癌细胞、结直肠癌细胞和乳腺癌细胞对铁死亡的敏感^[21]。青蒿琥酯和青蒿乙醚成为抗疟疾的主要选择^[14]。

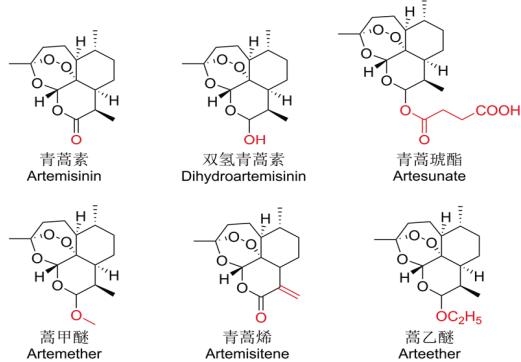


图1 青蒿素及其代表性衍生物的结构

2 青蒿素及其衍生物对神经退行性疾病的影响

2.1 青蒿素及其衍生物对AD的影响 AD是一种以认知功能逐步衰退为特征的神经退行性疾病,其主要病理特征包括淀粉样蛋白斑块沉积、神经原纤维缠结及神经炎症等^[9,26]。近年来,青蒿素及其衍生物因其抗炎、抗氧化和神经保护等特性,被广泛关注作为AD潜在治疗药物^[9,27]。

2.1.1 抗炎和抗氧化应激 神经炎症是AD病理的重要特征之一,由过度活化的胶质细胞介导,导致一系列促炎因子的释放,如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-1β(IL-1β)^[27-28]。青蒿素通过调控Toll样受体4(TLR4)/NF-κB信号通路,显著降低小胶质细胞的炎症反应,从而缓解AD小鼠的认知功能障碍^[9]。此外,青蒿素能够通过激活核因子E₂相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)抗氧化通路,上调抗氧化酶(如血红素氧化酶-1),从而减轻活性氧(ROS)对神经元的损害^[10]。

2.1.2 调控淀粉样蛋白和神经递质 AD的核心病理机制之一是淀粉样蛋白β(Aβ)的异常沉积。青蒿素被发现能够通过抑制β分泌酶(BACE1)的活性,减少Aβ的产生^[27]。在APP-PS1转基因小鼠模型中,青蒿素显著降低了神经斑块的负担,并抑制了NOD样受体家族含吡啶结构域蛋白3(NALP3)炎性小体的激活^[27]。同时,青蒿素还通过调节突触后抑制性神经递质γ-氨基丁酸(GABA)受体的密度,改善AD相关的突触功能紊乱^[29]。

2.1.3 修复神经元损伤 AD患者中,氧化应激和炎症导致神经元损伤和突触丢失。青蒿素在细胞和动物模型中表现出显著的神经保护作用。例如,在H₂O₂诱导的神经元损伤模型中,青蒿素通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路,恢复线粒体功能并抑制细胞凋亡^[26]。此外,青蒿素还能通过增强神经突触结构蛋白的表达,促进突触修复,从而改善学习和记忆能力^[29]。在AD小鼠模型中,青蒿素显著增加了突触蛋白表达,提高了突触的活性^[30]。

2.2 青蒿素及其衍生物对PD的影响 PD是一种常见的神经退行性疾病,主要表现为黑质致密部(SNPr)多巴胺能神经元的进行性丧失及多巴胺水平下降,导致运动障碍及非运动症状。氧化应激和炎症被认为是PD病理机制中的关键环节,这为基于抗氧化和抗炎策略的药物研发提供了理论依据^[31]。

2.2.1 抗炎和抗氧化应激 青蒿素及其衍生物具有显著的抗氧化和抗炎特性,这为其应用于神经保护奠定了基础。研究表明,青蒿素通过激活Nrf2信号通路,增强细胞内抗氧化酶[如血红素氧合酶1(HO-1)和醌氧化还原酶1(NQO1)]的表达,从而有效缓解1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的氧化应激和神经毒性^[31]。具体而言,青蒿素能显著降低多巴胺能神经元中的ROS水平,保护线粒体膜电位完整性,并抑制下游凋亡通路的激活。此外,在PD动物模型中,青蒿素显著减少神经炎症标志物的表达,改善运动行为^[11,31]。

2.2.2 修复多巴胺能神经元损伤 青蒿素在修复多巴胺能神经元损伤方面也表现出潜力。通过激活细胞外信号调节激酶(ERK1/2)信号通路,青蒿素增强神经保护作用,并促进多巴胺能神经元存活^[11,32]。研究^[11]发现,青蒿素能够在6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的神经损伤模型中显著提高细胞存活率,

减少乳酸脱氢酶(LDH)的释放,从而减少细胞毒性。在另一个研究^[34]中,青蒿素通过抑制线粒体凋亡通路和降低炎症因子水平,减少了多巴胺神经元的损伤,并恢复了动物的运动能力。

2.3 青蒿素及其衍生物在ALS中的作用 ALS是一种累及运动神经元的致命性神经退行性疾病,其特征是TAR DNA结合蛋白43(TDP-43)和超氧化物岐化酶1(SOD1)等蛋白的异常聚集和毒性。

青蒿素及其衍生物可能通过减少SOD1或TDP-43的异常磷酸化与聚集,抑制ALS中的神经毒性效应。例如,有研究^[33-34]指出,TDP-43在ALS模型中表现出多种磷酸化修饰,这与青蒿素的抗聚集特性可能产生协同作用。ALS的一个重要病理特征是O-GlcNAc修饰水平的降低,这会导致蛋白质过度磷酸化。青蒿素可能通过调控O-GlcNAc与磷酸化之间的“阴阳”平衡,从而改善ALS中的蛋白质稳态^[35]。青蒿素的抗炎和抗氧化作用在ALS中可能同样发挥关键作用。其通过抑制ROS生成和减少炎症反应,保护运动神经元免受氧化应激和炎症介导的损害^[36]。尽管当前关于青蒿素在ALS中的研究主要集中于动物模型和体外实验,其显示出潜在的神经保护作用。然而,临床应用仍需更深入的研究以评估长期疗效和安全性^[35-36]。

2.4 青蒿素及其衍生物在HD中的作用 HD是一种由亨廷顿基因(CAG重复扩展)突变引起的常染色体显性遗传神经退行性疾病^[37]。在亨廷顿病模型中,早期的磷酸化失调对突触功能、细胞骨架组织和神经系统发育造成了显著影响。青蒿素通过调节相关蛋白质磷酸化,可能缓解因Tau蛋白和亨廷顿蛋白(mutant huntingtin, mHTT)异常磷酸化引起的神经毒性效应。

青蒿素已被证明能够通过激活Nrf2/ARE信号通路抑制氧化应激,这在HD的病理进展中可能起到保护作用。此外,其抗炎特性可通过抑制促炎细胞因子释放来减少炎症对神经元的损害。当前针对HD的治疗方法有限,而青蒿素因其多功能性和较低的毒性被视为潜在的治疗候选药物。研究^[38]表明,青蒿素可能通过影响神经元代谢和细胞自噬清除mHTT聚集体,改善HD症状。

3 青蒿素衍生物的神经保护作用

双氢青蒿素作为青蒿素的主要衍生物,其神经保护特性已在多种神经退行性疾病研究中得到了验证。以下将从双氢青蒿素对神经炎症的影响及其对行为和记忆障碍的改善作用两个方面展开讨论。

3.1 双氢青蒿素对神经炎症的影响 神经炎症是多种神经退行性疾病的关键病理机制之一。双氢青蒿素具有显著的抗炎特性,可通过调节多种信号通路来抑制神经炎症。例如,研究^[39]表明双氢青蒿素能够抑制TLR4/MyD88/NF-κB信号通路中的关键蛋白激活,如白细胞介素1受体相关激酶1(IRAK1)和核因子κB抑制物激酶α/β(IKKα/β)的磷酸化,这些蛋白参与了NF-κB的活化及其下游促炎因子的表达。具体而言,双氢青蒿素通过抑制NF-κB p65的磷酸化显著减少了炎症因子如IL-1β和TNF-α的表达,从而降低了由炎症诱导的神经毒性^[40]。

此外,双氢青蒿素还能通过调节丝裂原活化蛋白激酶

(MAPK)信号通路进一步缓解神经炎症。虽然大麻二酚(CBD)-双氢青蒿素结合物未能显著抑制JNK、ERK或p38等MAPKs的激活,但双氢青蒿素单独应用时可以通过其他途径减轻炎症引起的神经损伤。这种多靶点的抗炎机制表明双氢青蒿素在缓解神经炎症方面具有独特的优势^[40]。

3.2 双氢青蒿素对行为和记忆障碍的改善作用 在神经退行性疾病模型中,双氢青蒿素显著改善认知和记忆功能。例如,在过表达Tau蛋白的小鼠模型中,双氢青蒿素通过诱导蛋白O-GlcNAcylation修饰,减少Tau蛋白过度磷酸化,显著改善小鼠空间学习和记忆能力^[39]。巴恩斯迷宫实验显示,双氢青蒿素治疗小鼠找到逃生盒的潜伏期和错误次数显著缩短,认知和空间记忆能力增强^[41]。

双氢青蒿素还通过调节自噬和线粒体功能促进神经保护。它增强自噬通路,促进Tau蛋白清除,降低Tau相关病理负担,改善记忆障碍^[40]。同时,双氢青蒿素减少铁依赖性脂质过氧化和铁死亡相关标志物,维持线粒体稳态,缓解认知功能障碍^[42]。双氢青蒿素的神经保护作用主要体现在显著的抗炎特性和改善认知障碍能力上。双氢青蒿素通过抑制促炎信号通路和增强Tau蛋白O-GlcNAcylation修饰,有效缓解神经炎症和行为障碍,调节自噬和线粒体功能的机制为神经退行性疾病治疗提供了新的潜在靶点和研究方向。

4 总结与展望

青蒿素及其衍生物通过多种机制显示出治疗AD的潜力,包括抗炎、抗氧化、调控淀粉样蛋白代谢和修复神经元功能等,未来需进一步研究其临床安全性和有效性^[11,31]。青蒿素及其衍生物在神经退行性疾病治疗中具有多靶点机制,是极具潜力的候选药物^[43-44]。在PD和AD模型中,通过调控信号通路发挥抗氧化、抗炎和神经保护作用,改善病理损害和功能障碍^[11,43,45]。尽管目前研究多集中于动物模型和体外实验,但其较低的毒性和良好的血脑屏障穿透能力使其特别适合神经系统疾病的治疗^[43]。青蒿素及其衍生物在治疗疟疾中安全性良好,但在神经退行性疾病治疗中安全性需进一步评估^[44-45]。现有研究表明,青蒿素在治疗PD和AD等疾病中的应用通常无严重副作用,但可能引发轻微的不良反应,如胃肠道不适和头痛^[45]。长期使用可能导致耐药性问题,尤其是在感染性疾病治疗中已观察到的耐药现象^[46]。需谨慎设计临床方案避免副作用和药物相互作用^[43]。

青蒿素及其衍生物在临床应用中面临快速代谢和有限生物利用度的挑战^[11,43]。青蒿素通过氧化代谢迅速清除,半衰期短,通常需联合其他药物延长药效并增强疗效,但快速代谢也减少了毒性风险^[45]。改进剂型和开发新型衍生物是关键,如脂质体包裹、纳米递送系统和缓释制剂可改善生物利用度和靶向性^[43,46]。而新型衍生物如青蒿乙醚和青蒿琥酯溶解性和活性更高^[11]。要充分实现其临床潜力,仍需进一步研究以评估其长期安全性和治疗效果。

总之,青蒿素及其衍生物在神经退行性疾病诊疗领域展现出巨大潜力,尽管目前研究多集中于动物模型和体外实验,但其较低的毒性和良好的血脑屏障穿透能力使其在神经系统疾病诊疗方面极具前景,未来需进一步深入研究以评估其

长期安全性和治疗效果,同时改进剂型和开发新型衍生物,从而充分实现其临床应用潜力。

参考文献

- [1] CECCALDI M. Editorial: Facing up to the complexity of neuro degenerative disorders in order to deal with them more effectively[J]. *Current Opinion in Neurology*, 2019, 32(2):253–254.
- [2] NIXON R A, RUBINSZTEIN D C. Mechanisms of autophagy –lysosome dysfunction in neurodegenerative diseases[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2024, 25(11):926–946.
- [3] LI X, FENG X J, SUN X D, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14:937486.
- [4] CHEN F Y, CHEN S Y, SI A M, et al. The long-term trend of Parkinson's disease incidence and mortality in China and a Bayesian projection from 2020 to 2030[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14:973310.
- [5] XU L, LIU T X, LIU L L, et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Neurology*, 2020, 267(4):944–953.
- [6] MEDINA A, MAHJOUR Y, SHAVER L, et al. Prevalence and incidence of Huntington's disease: An updated systematic review and meta-analysis[J]. *Movement Disorders*, 2022, 37(12):2327–2335.
- [7] AGNELLO L, CIACCIO M. Neurodegenerative diseases: From molecular basis to therapy [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(21):12854.
- [8] MALHOTRA R K. Neurodegenerative Disorders and Sleep[J]. *Sleep Medicine Clinics*, 2022, 17(2):307–314.
- [9] ZHAO X, HUANG X S, YANG C, et al. Artemisinin attenuates amyloid-induced brain inflammation and memory impairments by modulating TLR4/NF- κ B signaling [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(11): 6354.
- [10] LEE I-S, RYU D-K, LIM J, et al. Artesunate activates Nrf2 pathway–driven anti-inflammatory potential through ERK signaling in microglial BV2 cells[J]. *Neuroscience Letters*, 2012, 509(1):17–21.
- [11] LI Q, LI S, FANG J K, et al. Artemisinin confers neuroprotection against 6-OHDA-induced neuronal injury in vitro and in vivo through activation of the ERK1/2 pathway[J]. *Molecules*, 2023, 28(14):5527.
- [12] 梁艳,瞿水清,李玉,等.青蒿素及其衍生物对神经系统疾病的保护作用研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*,2024, 30(23):292–299.
- [13] MA N, ZHANG Z, LIAO F, et al. The birth of artemisinin[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 216: 107658.
- [14] FU C Q, SHI H N, CHEN H, et al. Oral bioavailability comparison of artemisinin, deoxyartemisinin, and 10–deoxoartemisinin based on computer simulations and pharmacokinetics in rats[J]. *ACS Omega*, 2020, 6(1): 889–899.
- [15] EFFERTH T, OESCH F. The immunosuppressive activity of artemisinin –type drugs towards inflammatory and autoimmune diseases[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2021, 41(6):3023–3061.
- [16] TAUBENSCHMID – STOWERS J, ORTHOFER M, LAEMMERER A, et al. A whole - genome scan for Artemisinin cytotoxicity reveals a novel therapy for human brain tumors[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2023, 15(3): e16959.
- [17] WANG Y K, YUAN X, REN M, et al. Ferroptosis: A new research direction of artemisinin and its derivatives in anti–cancer treatment[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2024, 52(1):161–181.
- [18] KONG X J, LIU K M, ZUO H L, et al. The changing global landscape in the development of artemisinin –based treatments: A clinical trial perspective[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2022, 50(3): 733–748.
- [19] ZOLEKO-MANEKO R, OKWU D G, HANDRICH C, et al. Effectiveness of antimalarial drug combinations in treating concomitant urogenital schistosomiasis in malaria patients in Lambaréne, Gabon: A non –randomised event –monitoring study [J]. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2022, 16(10):e0010899.
- [20] LIU K M, ZUO H L, LI G G, et al. Global research on artemisinin and its derivatives: Perspectives from patents[J]. *Pharmacological Research*, 2020, 159:105048.
- [21] CHEN G Q, BENTHANI F A, WU J, et al. Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2020, 27(1):242–254.
- [22] 张薇,陈姣敏,许卫星.基于JAK2/STAT3信号通路探讨青蒿琥酯对淋巴瘤Raji细胞生长及凋亡的影响[J].*中医药导报*,2022,28(12):17–21.
- [23] 刘妍君,李笑,刘芳,等.青蒿素及其衍生物抗血管新生机制和临床应用研究进展[J].*中医药导报*,2022,28(8):148–53.
- [24] LONG Z Y, XIANG W, XIAO W, et al. Advances in the study of artemisinin and its derivatives for the treatment of rheumatic skeletal disorders, autoimmune inflammatory diseases, and autoimmune disorders: A comprehensive review[J]. *Frontiers in Immunology*, 2024,

- 15:1432625.
- [25] GAO X, LIN X, WANG Q W, et al. Artemisinins: Promising drug candidates for the treatment of autoimmune diseases[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2024, 44(2):867–891.
- [26] ZHAO X, FANG J K, LI S, et al. Artemisinin attenuated hydrogen peroxide (H_2O_2)–induced oxidative injury in SH–SY5Y and hippocampal neurons via the activation of AMPK pathway[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(11):2680.
- [27] SHI J Q, ZHANG C C, SUN X L, et al. Antimalarial drug artemisinin attenuates amyloidogenesis and neuroinflammation in APPswe/PS1dE9 transgenic mice via inhibition of nuclear factor– κ B and NLRP3 inflammasome activation[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2013, 19(4):262–268.
- [28] THAL D R, WALTER J, SAIDO T C, et al. Neuropathology and biochemistry of $A\beta$ and its aggregates in Alzheimer’s disease[J]. *Acta Neuropathologica*, 2015, 129(2):167–182.
- [29] KISS E, KINS S, GORGAS K, et al. Artemisinin–treatment in pre-symptomatic APP–PS1 mice increases gephyrin phosphorylation at Ser270: A modification regulating postsynaptic GABA_AR density[J]. *Biological Chemistry*, 2021, 403(1):73–87.
- [30] PACIOS – MICHELENA A, KASARAGOD V B, SCHINDELIN H. Artemisinins and their impact on inhibitory neurotransmission[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2021, 59:19–25.
- [31] LIM H S, PARK G. Artemisinin protects dopaminergic neurons against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine–induced neurotoxicity in a mouse model of Parkinson’s disease[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024, 170:115972.
- [32] YAN F X, WANG H T, GAO Y, et al. Artemisinin protects retinal neuronal cells against oxidative stress and restores rat retinal physiological function from light exposed damage[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2017, 8(8):1713–1723.
- [33] FAY J M, ZHU C, PROCTOR E A, et al. A phosphomimetic mutation stabilizes SOD1 and rescues cell viability in the context of an ALS –associated mutation[J]. *Structure*, 2016, 24(11):1898–1906.
- [34] NEUMANN M, FRICK P, PARON F, et al. Antibody against TDP-43 phosphorylated at serine 375 suggests conformational differences of TDP-43 aggregates among FTLD–TDP subtypes[J]. *Acta Neuropathologica*, 2020, 140(5):645–658.
- [35] SHAN X Y, VOCADLO D J, KRIEGER C. Reduced protein O–glycosylation in the nervous system of the mutant SOD1 transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neuroscience Letters*, 2012, 516(2):296–301.
- [36] HJØRNEVIK L V, FISMEN L, YOUNG F M, et al. Nodularin exposure induces SOD1 phosphorylation and disrupts SOD1 co-localization with actin filaments [J]. *Toxins*, 2012, 4(12):1482–1499.
- [37] TABRIZI S J, SCHOBEL S, GANTMAN E C, et al. A biological classification of Huntington’s disease: The integrated staging system[J]. *The Lancet Neurology*, 2022, 21(7):632–644.
- [38] MEES I, TRAN H, ROBERTS A, et al. Quantitative phosphoproteomics reveals extensive protein phosphorylation dysregulation in the cerebral cortex of huntington’s disease mice prior to onset of symptoms [J]. *Molecular Neurobiology*, 2022, 59(4):2456–2471.
- [39] XIA L, PANG Y Y, LI J J, et al. Dihydroartemisinin induces O–GlcNAcylation and improves cognitive function in a mouse model of tauopathy[J]. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 2021, 84(1):239–248.
- [40] WANG F F, LI M, LIN C, et al. Cannabidiol–dihydroartemisinin conjugates for ameliorating neuroinflammation with reduced cytotoxicity[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2021, 39:116131.
- [41] XIA L, LI J J, PANG Y T, et al. Dihydroartemisinin promotes tau O–GlcNAcylation and improves cognitive function in hTau transgenic mice[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2024, 135:111105.
- [42] XIA L, QIU Y Q, LI J J, et al. The potential role of artemisinins against neurodegenerative diseases [J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2024, 52(6):1641–1660.
- [43] DENG P X, SILVA M, YANG N, et al. Artemisinin inhibits neuronal ferroptosis in Alzheimer’s disease models by targeting KEAP1[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2024, 46(2):326–337.
- [44] TIWARI M K, CHAUDHARY S. Artemisinin–derived antimalarial endoperoxides from bench–side to bed–side: Chronological advancements and future challenges [J]. *Medicinal Research Reviews*, 2020, 40(4):1220–1275.
- [45] QIN Y R, MA C Q, JIANG J H, et al. Artesunate restores mitochondrial fusion – fission dynamics and alleviates neuronal injury in Alzheimer’s disease models[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2022, 162(3):290–304.
- [46] BEHRENS H M, SCHMIDT S, SPIELMANN T. The newly discovered role of endocytosis in artemisinin resistance[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2021, 41(6):2998–3022.

(收稿日期:2025-01-20 编辑:李海洋)