

编者按:为了迎接党的二十大胜利召开,生动展现党的十八大以来以习近平同志为核心的党中央把维护人民健康摆在更加突出的位置、全面推进健康中国建设的光辉历程和辉煌成就,本刊特从2022年8月起开设“一切为了人民健康——我们这十年”专栏,从我刊实际出发,陆续推出一系列总结我国药学领域进展的文章,从而助力健康中国建设。本期专栏文章《以青蒿素类化合物为基础的抗疟联合疗法研究进展》强调了青蒿素在治疗疟疾方面不可替代的重要地位——至今仍是世界卫生组织推荐的临床抗疟一线用药,并总结了近年来国内外以青蒿素类化合物为基础的联合疗法(ACT)的应用现状及优缺点,可为后续筛选ACT中的长效辅助抗疟药物、解决耐药性问题提供重要参考。

以青蒿素类化合物为基础的抗疟联合疗法研究进展[△]

严莹莹^{1,2*},张会敏^{2#a},李晓晶²,杨宗统²,隋在云^{2#b}(1.山东中医药大学药学院,济南 250355;2.山东省中医药研究院,济南 250014)

中图分类号 R969;R978;R254.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)15-1905-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.15.22



摘要 疟疾是一种严重危及生命的传染病,对人类生活产生着深远影响。青蒿素至今仍是世界卫生组织推荐的临床抗疟一线用药,其抗疟活性主要体现在过氧桥结构上。以青蒿素类化合物为基础的联合疗法(ACT)是多国治疗疟疾的一线方法,主要包括蒿甲醚-本芴醇、青蒿琥酯-阿莫地喹和双氢青蒿素-哌喹等。相较于青蒿素单一疗法,ACT具有缩短患者住院时间、加快寄生虫清除速度、节约经济成本等优势,但目前存在耐药性等问题。本文对近年来国内外有关ACT的应用现状及优缺点作一综述,以期后续筛选ACT中的长效辅助抗疟药物、解决耐药性问题提供思路。

关键词 青蒿素;青蒿素类化合物;联合疗法;疟疾

Research progress on antimalarial combination therapy based on artemisinin-based compounds

YAN Yingying^{1,2}, ZHANG Huimin², LI Xiaojing², YANG Zongtong², SUI Zaiyun² (1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

ABSTRACT Malaria is a serious and life-threatening infectious disease that has a profound impact on human life. Artemisinin is still the first-line drug for clinical antimalarial treatment recommended by the World Health Organization. The antimalarial activity of artemisinin is mainly reflected in the peroxide bridge structure. Artemisinin-based combination therapy (ACT) is the first-line treatment for malaria in many countries. ACT mainly include artemether-lumefantrine, artesunate-amodiaquine and dihydroartemisinin-piperaquine, etc. Compared with artemisinin monotherapy, ACT has the advantages of shortening the length of hospital stay, speeding up parasite clearance, and saving economic costs, etc. However, there are still problems such as drug resistance. This article reviews the application status, advantages and disadvantages of ACT at home and abroad in recent years, in order to provide ideas for the subsequent screening of long-acting adjuvant antimalarial drugs in ACT and to solve the problem of drug resistance.

KEYWORDS artemisinin; artemisinin-based compounds; combination therapy; malaria

疟疾是一种严重危及生命的传染病,对人类生活产生着深远影响。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的《世界疟疾报告2021》表明,全球估计

[△] 基金项目 国家自然科学基金(青年科学基金)资助项目(No.82004037);齐鲁医派中医学学术流派传承项目

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中药及其有效成分作用机制及安全性评价。E-mail:1755933643@qq.com

#a 通信作者 副研究员,硕士生导师,博士。研究方向:中药成分分析及质量控制。E-mail:huiminzhang@163.com

#b 通信作者 研究员,硕士生导师,硕士。研究方向:中药及其有效成分作用机制及安全性评价。E-mail:zy_505@163.com

有2.41亿疟疾病例,有62.7万人死于疟疾^[1]。因此,对疟疾的治疗依然是全球关注的话题。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,最终发现了青蒿素。青蒿素的发现改写了人类抗疟药的历史,其问世以来挽救了数百万人的生命,在疟疾治疗方面发挥了不可替代的作用,并且至今仍是WHO推荐的临床抗疟一线用药。青蒿素是一种具有过氧桥结构的倍半萜内酯类化合物,其抗疟活性主要体现在过氧桥结构上^[2]。它对疟原虫的杀伤作用不是通过单一靶点进行的,而是通过大范围破坏疟原虫的代谢通路实现的,这

也是它对疟原虫杀伤作用如此高效的原因^[3]。尽管各种青蒿素衍生物的具体特性可能不同,但它们都有作用速度快、效力高、毒性低、半衰期短等共同特性,因而青蒿素类药物和长效辅助抗疟药物联用是非常理想和推荐的抗疟疗法。目前,有多种以青蒿素类化合物为基础的联合疗法(artemisinin-based combination therapy, ACT)在临床使用,例如蒿甲醚-本芴醇(artemether-lumefantrine, AL)、青蒿琥酯-阿莫地喹(artesunate-amodiaquine, AA)和双氢青蒿素-哌喹(dihydroartemisinin-piperaquine, DP)等^[4],均取得了非常不错疗效,但也出现了耐药性问题。鉴于此,本文对近年来国内外有关ACT的应用现状及优缺点作一综述,以期为后续筛选ACT中的长效辅助抗疟药物、解决耐药性问题提供思路。

1 ACT的抗疟机制及应用现状

1.1 ACT的抗疟机制及临床应用

恶性疟原虫是引起疟疾的主要病原体,99%非洲地区和66%东南亚地区的疟疾病例与其有关^[5]。研究发现,与非青蒿素类抗疟药物相比,ACT作为治疗无并发症恶性疟的一线方法十分有效^[6]。坦桑尼亚在引入ACT后,恶性疟的感染率、即时发病率和患者死亡率都大大降低^[7]。WHO推荐了5种ACT用于治疗无并发症的恶性疟,包括AL、AA、DP、青蒿琥酯-甲氟喹(artesunate-mefloquine, AM)和青蒿琥酯-磺胺多辛-乙胺嘧啶(artesunate-sulfadoxine-pyrimethamine, AS-SP)^[4],并在多个地区证明这些ACT中的抗疟药物是安全、有效的。

1.1.1 AL的抗疟机制及临床应用 青蒿素衍生物蒿甲醚有几种可能的作用机制,包括干扰疟原虫转运蛋白、干扰线粒体电子转运和产生自由基以减少血液中的抗氧化剂和谷胱甘肽^[8]。蒿甲醚虽能快速退热、清除寄生虫、改善临床症状,但作为单药治疗时,患者复发率较高。本芴醇的确切作用机制尚不清楚,但它被认为可以抑制 β -血红蛋白的形成,从而抑制疟原虫的解毒过程^[8]。

在多个国家和地区(肯尼亚、卢旺达、布基纳法索、科特迪瓦、加蓬、喀麦隆),即使AL已被引进数年,其对无并发症恶性疟的治疗也仍然有效^[9-15]。在莫桑比克,AL良好的有效性和耐受性使其一直是该国治疗无并发症恶性疟的一线方法^[16]。

AL的主要不良反应与胃肠道(腹痛、厌食、呕吐、恶心、腹泻)和中枢神经(头痛和头晕)系统有关,同时还应注意防范溶血性贫血^[8]和动眼神经危象^[17]的发生。此外,有研究表明,患者饮食中缺乏脂肪会影响AL中本芴醇的吸收^[18],因此建议将该药与牛奶或含脂肪的食物一起服用。

1.1.2 AA的抗疟机制及临床应用 青蒿琥酯的抗疟机制有3种——(1)自由基机制:青蒿琥酯的过氧桥结构在疟原虫体内活化后产生自由基,继而与疟原虫蛋白络合形成共价键,使蛋白失去功能,导致疟原虫死亡;或者转化为碳自由基,使疟原虫的蛋白烷基化。(2)直接杀灭红内期疟原虫:青蒿琥酯通过影响疟原虫表膜-线粒体的

功能,阻断宿主红细胞为其提供营养,从而选择性地杀灭红内期疟原虫;同时对疟原虫配子体也有杀灭作用。(3)抑制恶性疟原虫钙ATP蛋白6(plasmodium falciparumcalcium ATPase 6, PfATP6):青蒿素及其衍生物对该蛋白具有较强的特异性抑制作用,使疟原虫细胞质内钙离子浓度升高,引起细胞凋亡^[19]。AA联合疗法中的短效抗疟药青蒿琥酯可以消灭大部分疟原虫,而长效抗疟药阿莫地喹除了能消除剩余的疟原虫,还可以预防疟原虫对青蒿琥酯的耐药性以及疟疾的复发^[19]。

在厄立特里亚,AA的疗效仍符合WHO标准(至少具有95%的有效率),故仍继续作为当地治疗无并发症恶性疟的一线药物^[20]。在多个国家和地区(马达加斯加、布基纳法索、科特迪瓦、加蓬、喀麦隆、坦桑尼亚),即使AA已被引进数年,其对无并发症恶性疟的治疗也仍然非常有效^[11-15,21-22]。另据报道,AA和AL是尼日利亚治疗无并发症恶性疟的一线方法,Sowunmi等^[23]发现在为期7年(2008-2014年)的治疗后,AA和AL对非贫血和贫血儿童的无并发症恶性疟的治疗仍然有效,还可以在高寄生虫血症和贫血儿童中保持较好的血细胞比容。

AA最常见的不良反应是虚弱,它还可能导致心动过缓和肌张力障碍^[7]。儿童和青年患者还应当注意其锥体外系反应,这可能与药物蓄积以及患者体内多巴胺受体数量较多有关^[24]。

1.1.3 DP的抗疟机制及临床应用 双氢青蒿素是青蒿素衍生物(如蒿甲醚和青蒿琥酯)的主要活性代谢物,其抗疟活性也主要体现在过氧桥结构上。双氢青蒿素通过干扰线粒体电子运输和寄生虫运输蛋白,抑制疟原虫肌浆-内质网中的钙-腺苷三磷酸酶表达,干扰寄生虫线粒体功能,从而发挥抗疟作用^[25]。哌喹的确切作用机制尚不清楚,但目前认为与氯喹相似,即可以抑制疟原虫食物液泡中血红素的解毒过程,破坏和溶解疟原虫的细胞膜,最终引起疟原虫裂解^[25]。

目前,DP在多个国家和地区(巴布亚新几内亚、坦桑尼亚、马里、乌干达)仍是治疗无并发症疟疾非常有效的方法^[16,26-28]。尤其在缅甸显示出的良好疗效使其可以继续作为该国治疗无并发症恶性疟的一线方法^[29]。

DP常见的不良反应包括恶心、疲劳、呕吐和头痛,需要注意的是用药后不久呕吐可能会影响治疗效果^[25];此外,还应注意患者用药后可能会发生舞蹈样手足徐动症^[28]。

1.1.4 不同ACT的临床效果比较 Grandesso等^[29]在尼日尔马拉迪市对212名患有无并发症恶性疟的儿童进行治疗,发现3种治疗方法(AL、AA和DP)均能基本达到WHO标准(至少具有95%的有效率),且并未发现耐药性问题。另有研究发现,即使治疗疟疾数年后,ACT在尼日利亚和安哥拉也仍有较好的疗效和耐受性^[30-31]。此外,在巴基斯坦,AS-SP是治疗恶性疟的一线方法,自2007年引进后一直非常有效^[32]。

ACT还被建议作为治疗无并发症的诺氏疟的首选

方法^[33]。据报道,在马来西亚,AM治疗诺氏疟十分有效,这很可能也适用于其他流行病地区^[34]。但在使用AM时,需要注意甲氟喹可能会导致严重的神经精神不良反应,包括异梦、失眠、焦虑和抑郁症等^[34]。

1.2 特殊人群的ACT

与成人相比,儿童对ACT的耐受性可能会更好,未见严重不良反应或死亡的相关报道。儿童中最常见的不良反应与胃肠系统有关,但均会自动缓解,并且没有特定的年龄相关性^[35]。此外,大多数情况下,孕妇也被推荐使用ACT治疗疟疾^[36]。孕妇感染疟疾的风险较高且伴有严重的并发症,考虑到疗效、依从性和耐受性等因素,WHO建议使用ACT治疗妊娠前3个月确诊的疟疾^[37],并认为该方案不会提高低体质量儿和小于胎龄儿的发生率^[38]。WHO还允许在妊娠中、晚期使用ACT治疗疟疾^[37]。Nambozi等^[39]发现,在赞比亚,AL、DP和AM对妊娠中、晚期孕妇都有良好的治疗效果,但AM的耐受性不如其他2种治疗方案。由于ACT可以通过长效辅助抗疟药物预防新发感染,因此在疟疾传播强度高的地区可以首选DP治疗,而在传播强度较低的地区则可使用AL或AM治疗^[40]。有研究者对妊娠中、晚期患有恶性疟的孕妇采用AL、AA、AM或DP进行治疗,结果表明AL的不良不良反应最少,但患者再感染率最高;DP的疗效最佳,且安全性和患者可接受度较高^[40]。上述4种ACT都可以在妊娠中、晚期使用且安全性好,不会对胎儿产生不良影响^[41]。

1.3 三重联合疗法

为了尽量减少耐药的风险,目前ACT治疗疟疾一般采用3日疗法,但3d后长效辅助抗疟药物需要独自杀死100 000个左右的疟原虫,“压力”较大^[42]。以青蒿素类化合物为基础的三重联合疗法(triple artemisinin-based combination therapy, TACT)在这一方面显示出了优势。在三重联合疗法中,让2种消除速度缓慢的长效辅助抗疟药物一起对抗疟原虫,而2种辅助药物之间可以起到相互“保护”的作用,从而最大限度地减少残留疟原虫对单一药物的影响^[42]。

Schwartz等^[43]通过前瞻性随机研究比较了AA、阿托伐醌-氯胍(atovaquone-proguanil, AP)和青蒿琥酯-阿托伐醌-氯胍(artesunate-atovaquone-proguanil, AAP)3种抗疟联合方案治疗无并发症恶性疟儿童的有效性,结果发现,AAP显示出更高的治愈率、更快的临床和寄生虫学响应时间、更低的复发率和更少的再感染事件。有研究表明,AL与阿莫地喹、DP与甲氟喹联合治疗无并发症恶性疟均具有良好的耐受性、安全性和有效性^[44]。此外,Dini等^[45]研究发现,在柬埔寨、泰国和越南等单独使用DP复发率特别高的国家和地区,使用DP-甲氟喹就非常有效且患者复发率低。

TACT的优势在于有望延长几种抗疟药(双氢青蒿素、哌喹、甲氟喹、蒿甲醚、本芴醇和阿莫地喹等)的使用寿命,还可能是解决耐药性的有效途径。

2 ACT的优缺点

2.1 优点

ACT主要在2个方面比单一疗法更具有显著优势:(1)青蒿素类化合物与联用的长效辅助抗疟药物可能会在疟原虫的不同生化位点起作用。在治疗期间,若疟原虫自发产生耐药性突变,则该疟原虫将被辅助抗疟药物杀死,从而减少或延缓疟原虫对青蒿素耐药性的产生,并延长单个药物的使用寿命。(2)2种抗疟药物的协同作用可能是由于结合了相同的细胞靶标,或是药物A与细胞靶标结合引起的构象变化增强了药物B与细胞靶标的结合,或是药物A与转运蛋白的结合导致细胞或亚细胞室对药物B的摄取增加,或是在药物A和药物B之间形成了具有增强毒性的复合物,或是药物A刺激了药物B使其更具活性等^[46]。

研究发现,在疟疾非流行地区采用ACT治疗无并发症恶性疟可以缩短患者住院时间、加快寄生虫清除速度、节约经济成本;但要警惕不良反应的发生,如肝炎和迟发性溶血性贫血等^[47]。另外,ACT在重复治疗的情况下也有良好的安全性,但可能会增强恶性疟原虫群体的遗传耐药性^[48]。研究表明,患者无论种族如何,都可以服用推荐剂量的ACT,并能达到足够的血药浓度^[49],这为热带疟疾流行地区的卫生工作者提供了安全保证。

据报道,引入ACT后,刚果疟疾的临床患病率从36%下降到了10%^[50];坦桑尼亚姆贝亚市的恶性疟原虫感染率、即时发病率和患者死亡率均显著下降^[51];在巴布亚、印度尼西亚这些对抗疟药物产生高度耐药性的国家和地区,采用ACT治疗无并发症疟疾和严重疟疾时,均可以显著降低该病的总发病率和患者死亡率^[52]。

2.2 缺点

由于对青蒿素衍生物及其长效辅助抗疟药物具有耐药性(或部分耐药性)的寄生虫的出现和传播,ACT的疗效正日益受到损害。此处的耐药性通常是指在患者的耐受范围内给予和吸收的剂量等于或高于推荐剂量时,寄生虫存活和/或繁殖的能力。*Pf Kelch13*基因 β -螺旋桨结构域的突变是恶性疟原虫对青蒿素耐药的主要标志,其2条主要耐药机制分别为未折叠蛋白反应的激活和寄生虫磷脂酰肌醇-3-激酶的蛋白稳态失调^[53]。后续可以进一步研究寄生虫对ACT的耐药机制以减少或延缓耐药性。此外,在疟疾传播强度高的地区,静脉注射青蒿琥酯或奎宁后再采用ACT(AL或DP)治疗严重疟疾的疗效良好,但是患者再次感染疟疾的风险也非常高^[54]。因此,应建立耐药性标志物监测机制并采取相应措施,以避免高风险人群被疟原虫反复感染。

经ACT治疗后,患者还会发生病理生理的变化。感染恶性疟患者在接受ACT治疗后,可能会出现寄生虫遗传突变、细胞因子功能损害等^[55]。Silva-Pinto等^[56]研究发现,采用ACT治疗无并发症的恶性疟可能会在治疗的前几天引起患者无症状的肝药酶异常。Sowunmi等^[57]研究发现,采用ACT治疗无并发症恶性疟后,患者可能出现无明显症状的贫血。

3 结语

ACT的临床治疗效果良好,已经成为了WHO推荐的抗疟标准疗法。但目前存在疟原虫对其产生耐药性等问题,这给ACT的应用带来了挑战。针对此问题,可以更换ACT中已产生耐药性的长效辅助抗疟药物;或者适当延长用药时间,由通常的3日疗法增至5日或7日;或者采用TACT,以达到更好的治疗效果。已有文献报道,AL(5日疗法)在缅甸的治疗效果和患者耐受性良好,并能有效延长该治疗方案的使用寿命^[58]。此外,疟原虫对青蒿素的耐药性还会影响许多细胞靶点,而针对已知靶点开发新药也是解决该类药物耐药性的一种有效途径^[53]。综上,加强对ACT中抗疟药物的研发,深入研究ACT药物的抗疟和耐药机制,采用TACT等抗疟新方法将是今后抗疟工作的重点。

参考文献

- [1] World Health Organization. World malaria report 2021[EB/OL].[2022-06-30]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350147>.
- [2] 王继刚,徐承超,王彦钧,等.青蒿素:一种从中药中发现的神奇药物[J]. *Engineering*, 2019, 5(1): 72-88.
- [3] 王继刚,朱晓新.化学生物学在青蒿素靶标与作用机制中的研究进展[J]. *科学通报*, 2017, 62(18): 1973-1981.
- [4] PINHEIRO L C S, FEITOSA L M, SILVEIRA F F D, et al. Current antimalarial therapies and advances in the development of semi-synthetic artemisinin derivatives[J]. *An Acad Bras Cienc*, 2018, 90(1 Suppl 2): 1251-1271.
- [5] RATHMES G, RUMISHA S F, LUCAS T C D, et al. Global estimation of anti-malarial drug effectiveness for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria 1991-2019[J]. *Malar J*, 2020, 19(1): 374.
- [6] World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, 3rd ed[EB/OL]. [2022-04-30]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162441>.
- [7] FROESCHL G, SAATHOFF E, KROIDL I, et al. Reduction of malaria prevalence after introduction of artemisinin-combination-therapy in Mbeya Region, Tanzania: results from a cohort study with 6 773 participants[J]. *Malar J*, 2018, 17(1): 245.
- [8] STOVER K R, KING S T, ROBINSON J. Artemether-lumefantrine: an option for malaria[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(4): 567-577.
- [9] KISHOYIAN G, NJAGI E N M, ORINDA G O, et al. Efficacy of artemisinin-lumefantrine for treatment of uncomplicated malaria after more than a decade of its use in Kenya[J]. *Epidemiol Infect*, 2021, 149: e27.
- [10] UWIMANA A, PENKUNAS M J, NISINGIZWE M P, et al. Efficacy of artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated malaria among children in Rwanda: an open-label, randomized controlled trial[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2019, 113(6): 312-319.
- [11] ZONGO I, COMPAORÉ Y D, NIKIÉMA F, et al. Efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine as first line therapy of uncomplicated malaria in Burkina Faso, 11 years after policy change[J]. *Pan Afr Med J*, 2020, 35: 68.
- [12] TOURE O A, LANDRY T N, ASSI S B, et al. Malaria parasite clearance from patients following artemisinin-based combination therapy in Côte d'Ivoire[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 2031-2038.
- [13] TOURE O A, ASSI S B, KIKI-BARRO P M C, et al. Efficacy and safety of artesunate-amodiaquine and artemether lumefantrine, the first line malaria treatment in six sentinel sites of Côte d'Ivoire, West Africa[J]. *Ann Parasitol*, 2020, 66(4): 561-571.
- [14] NDONG NGOMO J M, ONDZAGHA MEGNIE G J, MOUTOMBI DITOMBI B, et al. Persistence of high *in vivo* efficacy and safety of artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine as the first- and second-line treatments for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria 10 years after their implementation in Gabon[J]. *Acta Parasitol*, 2019, 64(4): 898-902.
- [15] YUDDOM S W, CHIABI A, BASCO L K. Monitoring the efficacy and safety of artemisinin-based combination therapies: a review and network meta-analysis of antimalarial therapeutic efficacy trials in Cameroon[J]. *Drugs R D*, 2019, 19(1): 1-14.
- [16] SALVADOR C, RAFAEL B, MATSINHE F, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria at sentinel sites in Mozambique, 2015[J]. *Acta Trop*, 2017, 171: 146-150.
- [17] AMPONSAH E K, SODNOM-ISH B, ANYETEI-ANUM A S, et al. Adverse reaction to Coartem (artemether/lumefantrine) resulting in oculoerythric crisis[J]. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*, 2021, 43(1): 13.
- [18] 鄂东晓,许佑君.青蒿琥酯[J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(6): 487.
- [19] HERNANDEZ MALDONADO J, GRUNDMANN O. Drug-drug interactions of artemisinin-based combination therapies in malaria treatment: a narrative review of the literature[J/OL]. *J Clin Pharmacol*, 2022 (2022-05-11) [2022-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35543380/DOI:10.1002/jcph.2073>.
- [20] MOHAMMED A O, TEWOLDE S, ESTIFANOS D, et al. Therapeutic efficacy of artesunate-amodiaquine for treating uncomplicated falciparum malaria at Ghindae Zonal Referral Hospital, Eritrea[J]. *Acta Trop*, 2018, 177: 94-96.
- [21] RAOBELA O, ANDRIANTSOANIRINA V, RAJAONERA D G, et al. Efficacy of artesunate-amodiaquine in the treatment of falciparum uncomplicated malaria in Madagascar [J]. *Malar J*, 2018, 17(1): 284.
- [22] MANDARA C I, FRANCIS F, CHIDUO M G, et al. High cure rates and tolerability of artesunate-amodiaquine and

- dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Kibaha and Kigoma, Tanzania[J]. *Malar J*, 2019, 18(1):99.
- [23] SOWUNMI A, AKANO K, NTADOM G, et al. Therapeutic efficacy and effects of artemisinin-based combination treatments on uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria-associated anaemia in Nigerian children during seven years of adoption as first-line treatments[J]. *Infect Dis Poverty*, 2017, 6(1):36.
- [24] RUSSOM M, TESFAI D, GEBREGIORGIS S, et al. Artesunate/amodiaquine-induced acute extrapyramidal reactions in children and younger adults: case series assessment[J]. *Drug Saf*, 2016, 39(8):763-768.
- [25] KEATING G M. Dihydroartemisinin/piperaquine: a review of its use in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria[J]. *Drugs*, 2012, 72(7):937-961.
- [26] ASSEFA D G, ZELEKE E D, BEKELE D, et al. Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine versus artemether-lumefantrine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ugandan children: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials[J]. *Malar J*, 2021, 20(1):174.
- [27] HAN K T, LIN K, MYINT M K, et al. Artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine retain high efficacy for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Myanmar[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, 102(3):598-604.
- [28] KADIA B M, MORFAW C, SIMO A C G. Choreoathetosis: an unusual adverse effect of dihydroartemisinin-piperaquine: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2017, 11(1):360.
- [29] GRANDESSO F, GUINDO O, WOI MESSE L, et al. Efficacy of artesunate-amodiaquine, dihydroartemisinin-piperaquine and artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Maradi, Niger[J]. *Malar J*, 2018, 17(1):52.
- [30] BÉLARD S, RAMHARTER M, KURTH F. Paediatric formulations of artemisinin-based combination therapies for treating uncomplicated malaria in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12(12):CD009568.
- [31] DAVLANTES E, DIMBU P R, FERREIRA C M, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine, artesunate-amodiaquine, and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in three provinces in Angola, 2017[J]. *Malar J*, 2018, 17(1):144.
- [32] KAKAR Q, SHEIKH S, AHMED I, et al. Efficacy of artemisinin-based combination therapies for the treatment of falciparum malaria in Pakistan (2007-2015): *in vivo* response and dhfr and dhps mutations[J]. *Acta Trop*, 2016, 164:17-22.
- [33] BARBER B E, GRIGG M J, WILLIAM T, et al. The treatment of *Plasmodium knowlesi* malaria[J]. *Trends Parasitol*, 2017, 33(3):242-253.
- [34] RAMHARTER M. Artemisinin-based combination therapy for knowlesi malaria[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(2):134-136.
- [35] SHIBESHI W, ALEMKERE G, MULU A, et al. Efficacy and safety of artemisinin-based combination therapies for the treatment of uncomplicated malaria in pediatrics: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1):326.
- [36] ROGERSON S J. Management of malaria in pregnancy[J]. *Indian J Med Res*, 2017, 146(3):328-333.
- [37] WHO Malaria Policy Advisory Committee and Secretariat. Malaria Policy Advisory Committee to the WHO: conclusions and recommendations of eighth biannual meeting (September 2015)[J]. *Malar J*, 2016, 15:117.
- [38] AUGUSTO O, STERGACHIS A, DELLICOUR S, et al. First trimester use of artemisinin-based combination therapy and the risk of low birth weight and small for gestational age[J]. *Malar J*, 2020, 19(1):144.
- [39] NAMBOZI M, KABUYA J B B, HACHIZOVU S, et al. Artemisinin-based combination therapy in pregnant women in Zambia: efficacy, safety and risk of recurrent malaria[J]. *Malar J*, 2017, 16(1):199.
- [40] Pregact Study Group, PEKYI D, AMPROMFI A A, et al. Four artemisinin-based treatments in African pregnant women with malaria[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(10):913-927.
- [41] NAMBOZI M, TINTO H, MWAPASA V, et al. Artemisinin-based combination therapy during pregnancy: outcome of pregnancy and infant mortality: a cohort study[J]. *Malar J*, 2019, 18(1):105.
- [42] WHITE N J. Triple artemisinin-containing combination anti-malarial treatments should be implemented now to delay the emergence of resistance[J]. *Malar J*, 2019, 18(1):338.
- [43] SCHWARTZ E, LACHISH T. Artemisinin-based combination therapy (ACT) versus atovaquone-proguanil: do not choose between but, rather, combine them[J]. *Evid Based Med*, 2016, 21(2):64.
- [44] VAN DER PLUIJM R W, TRIPURA R, HOGLUND R M, et al. Triple artemisinin-based combination therapies versus artemisinin-based combination therapies for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a multicentre, open-label, randomised clinical trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10233):1345-1360.
- [45] DINI S, ZALOUMIS S, CAO P X, et al. Investigating the efficacy of triple artemisinin-based combination therapies for treating *Plasmodium falciparum* malaria patients using mathematical modeling[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(11):e01068-e01018.
- [46] AGARWAL D, SINGH S, GUPTA R D, et al. *In vitro* synergistic interaction of potent 4-aminoquinolines in combina-

- tion with dihydroartemisinin against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*[J]. Acta Trop, 2019, 199: 105109.
- [47] GOLDLUST S M, THUAN P D, GIANG D D H, et al. The decline of malaria in Vietnam, 1991-2014[J]. Malar J, 2018, 17(1): 226.
- [48] SUTHERLAND C J. Rescuing artemisinin combination therapy in Africa[J]. Lancet Glob Health, 2017, 5(1): e8-e9.
- [49] SUGIARTO S R, DAVIS T M E, SALMAN S. Pharmacokinetic considerations for use of artemisinin-based combination therapies against falciparum malaria in different ethnic populations[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017, 13(11): 1115-1133.
- [50] IBARA-OKABANDE R, KOUKOUKILA-KOUSSOUNDA F, NDOUNGA M, et al. Reduction of multiplicity of infections but no change in msp2 genetic diversity in *Plasmodium falciparum* isolates from Congolese children after introduction of artemisinin-combination therapy[J]. Malar J, 2012, 11: 410.
- [51] KENANGALEM E, POESPOPRODJO J R, DOUGLAS N M, et al. Malaria morbidity and mortality following introduction of a universal policy of artemisinin-based treatment for malaria in Papua, Indonesia: a longitudinal surveillance study[J]. PLoS Med, 2019, 16(5): e1002815.
- [52] LULANTAMBAY, MUHINDO MAVOKO H, KALABUANGA M, et al. Safety and tolerability of artesunate-amodiaquine, artemether-lumefantrine and quinine plus clindamycin in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Kinshasa, the Democratic Republic of the Congo[J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0222379.
- [53] HALDAR K, BHATTACHARJEE S, SAFEUKUI I. Drug resistance in *Plasmodium*[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(3): 156-170.
- [54] BYAKIKA-KIBWIKI P, ACHAN J, LAMORDE M, et al. Intravenous artesunate plus Artemisinin based Combination Therapy (ACT) or intravenous quinine plus ACT for treatment of severe malaria in Ugandan children; a randomized controlled clinical trial[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 794.
- [55] IDOWU A O, BHATTACHARYYA S, GRADUS S, et al. *Plasmodium falciparum* treated with artemisinin-based combined therapy exhibits enhanced mutation, heightened cortisol and TNF- α induction[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(13): 1449-1457.
- [56] SILVA-PINTO A, RUAS R, ALMEIDA F, et al. Artemether-lumefantrine and liver enzyme abnormalities in non-severe *Plasmodium falciparum* malaria in returned travellers: a retrospective comparative study with quinine-doxycycline in a Portuguese centre[J]. Malar J, 2017, 16(1): 43.
- [57] SOWUNMI A, AKANO K, AYEDE A I, et al. Clinical illness and outcomes in Nigerian children with late-appearing anaemia after artemisinin-based combination treatments of uncomplicated falciparum malaria[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 240.
- [58] TUN K M, JEEYAPANT A, MYINT A H, et al. Effectiveness and safety of 3 and 5 day courses of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in an area of emerging artemisinin resistance in Myanmar[J]. Malar J, 2018, 17(1): 258.
- (收稿日期:2022-01-19 修回日期:2022-07-15)
(编辑:胡晓霖)

(上接第1900页)

- [7] 董琬月, 柏如海, 陈晓彤, 等. 中国卫生人力资源配置水平的空间分析[J]. 中国卫生政策研究, 2019, 12(3): 72-77.
- [8] 魏娜娜, 鲍俊哲, 宇传华, 等. 中国卫生总费用空间分布特征与趋势分析[J]. 中国卫生资源, 2016, 19(1): 47-51.
- [9] 柏如海, 王玲玲, 章琦, 等. 2010—2013年陕西省出生缺陷空间分布及空间聚集性[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(4): 451-456.
- [10] 李朝辉, 孙利华. 完善执业药师注册管理制度的思考[J]. 中国执业药师, 2016, 13(10): 29-34.
- [11] SASEEN J J, RIPLEY T L, BONDI D, et al. ACCP clinical pharmacist competencies[J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(5): 630-636.
- [12] LEE G W, MATHUR A D, ANDRICK B J, et al. Pharmacist value-added to neuro-oncology subspecialty clinics: a pilot study uncovers opportunities for best practices and optimal time utilization[J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(8): 1937-1941.
- [13] FARMER E K, KOREN D E, CHA A, et al. The pharmacist's expanding role in HIV pre-exposure prophylaxis[J]. AIDS Patient Care STDS, 2019, 33(5): 207-213.
- [14] KIRKDALE C L, NEBOUT G, MEGERLIN F, et al. Benefits of pharmacist-led flu vaccination services in community pharmacy[J]. Ann Pharm Fr, 2017, 75(1): 3-8.
- [15] 吴闯云. 我国执业药师人才队伍建设战略研究[J]. 中国卫生政策研究, 2009, 2(3): 36-41.
- (收稿日期:2022-06-20 修回日期:2022-07-01)
(编辑:林 静)