

青蒿有效部位及其成分的解热作用研究

李兰芳, 郭淑英, 张畅斌, 杨 庆, 杜新亮, 杨 岚*, 张 东, 姜廷良
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 观察青蒿提取物有效部位及其主要成分对大鼠的解热作用。方法: 采用鲜酵母致大鼠体温升高的模型, 观察青蒿有效部位及其成分对大鼠体温的影响。结果: 青蒿中的有效部位(BJQH-A)及主要成分(青蒿乙素、青蒿酸、东莨菪内酯)对鲜酵母致大鼠体温升高具有明显的解热作用。结论: 青蒿中含有多个具有解热作用的成分, 它们的作用强度、起效时间和作用维持时间各有差别, 青蒿的解热作用可能是其活性成分群整合作用的结果。

[关键词] 青蒿; 解热; 青蒿酸; 青蒿乙素; 东莨菪内酯

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2009)12-0065-03

Study on the Antipyretic Effect of Active Fraction and Compounds Isolated from Herba Artemisiae Annuae

LI Lanfang, GUO Shu-ying, ZHANG Chang-bin, YANG Qing, DU Xin-liang,
YANG Lan*, ZHANG Dong, JIANG Ting-liang

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To identify chemical entity of antipyretic action in Herba Artemisiae Annuae. **Method:** Chemical fractions and compounds from leaves of Herba Artemisiae Annuae. were extracted and isolated systematically and tested on pyretic rats induced by yeast. Those antipyretic effects were determined and analysed. **Results:** A fraction and some compounds (arteannuinic acid, artemisinin B, scopoletin) from Herba Artemisiae Annuae. were of antipyretic effect. **Conclusion:** Antipyretic action of Herba Artemisiae Annuae. depends on the integration effect of its active ingredient group.

[Key words] Herba Artemisiae Annuae; antipyretic; arteannuinic acid; artemisinin B; scopoletin

中药青蒿具有清热、解暑、除蒸、截疟功能。自 20 世纪 70 年代初, 我所研究人员从青蒿中发现了抗疟活性成分-青蒿素以来, 国内外对青蒿的研究多是围绕青蒿素及其抗疟疗效展开的, 青蒿素本身是否具有解热作用又具有争议, 对中药青蒿的清热功效及其物质基础研究相对较少。虽有降温、解热和耐高温等实验研究表明, 青蒿水提物及水提物依次用乙酸乙酯和正丁醇提取部分可明显降低大鼠正常体

温、降低高温环境中的大鼠皮肤温, 以及对酵母致热大鼠有非常明显的解热作用^[1]。青蒿中东莨菪内酯 (scopoletin) 腹腔给药对正常体温及内毒素性发热家兔体温均有显著的降低作用^[2]。近来发现青蒿总香豆素静脉给予, 可降低血液、脑脊液中的中枢发热介质前列腺素 E₂ (PGE₂) 含量以及发热器官肝、腓肠肌中钠泵活性, 而抑制内生致热原所致家兔发热^[3,4]。但就其解热的化学物质仍有待进一步揭示。为此, 作者就青蒿的有效部位及其某些成分进行了解热作用的实验观察。

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠, SPF 级, 雄性, 体重 160~180 g, 购自中国人民解放军军事医学科学院实验动

[收稿日期] 2009-07-13

[基金项目] 北京市自然科学基金(707255)

[通讯作者] * 杨 岚, Tel: (010) 64014411-2973, E-mail: Ylan_66@yahoo.com.cn

物中心。合格证号: SCXK-(军) 2002-001。大鼠饲养于中国中医科学院中医基础理论研究所实验动物中心(清洁级), 室温 18~ 28 °C, 相对湿度 30%~ 50%, 自然光照, 自由进食与饮水。标准大鼠颗粒饲料, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。环境设施合格证号: SYXK(京) 2005-0024。

1.2 样品 青蒿于 2008 年 7 月采于北京房山区, 经我所生药室何希荣主管药师鉴定为菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L., 干燥后, 取叶。青蒿叶用 95% 乙醇提取, 提取物经溶剂法分离成 BJQH-A 和 BJQH-B 两部分, 用蒸馏水分别配成 40 生药 g·kg⁻¹ 的浓度, 供大鼠灌胃用。经反复硅胶柱层析, 从解热活性部分 BJQH-A 中分离得到 5 个单体成分, 即 QHS(青蒿素), QHA(青蒿酸), QHB(青蒿乙素), QHC(东莨菪内酯), QHD(紫花牡荆素)。每个样品各取 200 mg, 用蒸馏水配成 2.5 mg·mL⁻¹。

1.3 鲜酵母 购自北京啤酒厂, 置 -20 °C 冰箱保存, 临用前用生理盐水配制成所需浓度。

1.4 体温计 上海华辰医用仪表有限公司生产, WMY-01 数字温度计。

1.5 阳性对照药 阿斯匹林肠溶片, 合肥久联制药有限公司生产, 批号: 20060301, 临用时用蒸馏水配成 0.006 mg·mL⁻¹, 大鼠给药体积 20 mL·kg⁻¹。

2 方法

2.1 分组及给药 大鼠进实验室适应 2 d 后, 测大鼠肛温 4 次, 上、下午各 1 次, 第 5 次测温后, 选几次

测定肛温波动不超过 0.3 °C, 平均体温在 36.6~ 38.6 °C 的大鼠, 用 20% 的鲜酵母悬液 20 mL·kg⁻¹, 于大鼠背部皮下注射, 4 h 后根据大鼠体温分组灌胃给药, BJQH-A 和 BJQH-B 两部分, 用蒸馏水分别配成 40 生药 g·kg⁻¹, QHS(青蒿素), QHA(青蒿酸), QHB(青蒿乙素), QHC(东莨菪内酯), QHD(紫花牡荆素), 用蒸馏水配成 2.5 mg·mL⁻¹, 阿斯匹林肠溶片用蒸馏水配成 0.006 mg·mL⁻¹, 正常对照组和模型对照组给予蒸馏水。给药体积均为 2 mL·100 g⁻¹, 测定药后 1, 2, 3, 4 h 大鼠肛温, 并在药后 1 h 时再给药一次。

2.2 数据处理 以测定时间的肛温值(°C) 减去致热后给药前的肛温值之差表示, 正值表示肛温比给药前肛温的升高度数, 负值表示肛温降低的度数; 以 *t* 检验比较组间数据差异的显著性。

3 结果

3.1 青蒿叶醇提取物中 2 个化学部位的解热作用 实验结果见表 1。造模大鼠在皮下给予酵母致热后 4 h, 体温已显著上升, 第 6~ 7 小时达峰值, 持续 8 h 以上。在酵母致热 4 h 时 ig 给予 2 种青蒿叶的提取物, BJQH-A 在给药后检测的各时间点(药后 1, 2, 3, 4 h) 的肛温均较药前有显著性降低(*P* < 0.01); 而 BJQH-B 对鲜酵母致热大鼠的体温虽有一定程度降低, 但均无统计学上的显著性。提示 BJQH-A 为具有解热作用的活性部位。

表 1 北京青蒿提取物对酵母致大鼠发热的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	剂量 (生药 g·kg ⁻¹)	给药前体温 (°C)	体温升高值(Δ°C)			
				1 h	2 h	3 h	4 h
模型对照	14	—	39.4 ± 0.32	0.41 ± 0.58	0.63 ± 0.52	0.51 ± 0.47	0.44 ± 0.51
BJQH-A	10	40.0	39.25 ± 0.38	-0.28 ± 0.36 ²⁾	-0.95 ± 0.91 ²⁾	-0.38 ± 0.88 ²⁾	-0.20 ± 0.58 ²⁾
BJQH-B	11	40.0	39.25 ± 0.45	0.08 ± 0.37	0.38 ± 0.45	0.43 ± 0.51	0.14 ± 0.54

注: 与同时时间点模型对照比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01(下同)

3.2 青蒿叶活性部位 BJQH-A 的分离和活性成分的解热作用评价 对青蒿有效部分 BJQH-A 作了进一步分离提纯, 获得了多个化合物, 选择其中 5 个单体(即青蒿素、青蒿酸、青蒿乙素、东莨菪内酯、紫花牡荆素) 同时在鲜酵母致热大鼠作了解热试验。结果见表 2, 青蒿酸的解热作用强, 起效快, 维持时间较短; 青蒿乙素的解热作用较强, 起效较慢, 维持时间较长; 东莨菪内酯的解热作用较弱, 起效快, 维持时间长; 青蒿素仅在药后 3h 能显著降低肛温; 口饲紫

花牡荆素组动物肛温数值虽与模型对照组相比略有降低, 但均无统计学上的显著性。

4 讨论

近些年的临床实践和动物实验提供了青蒿解热的一些例证, 但对其药效物质基础的研究主要还停留在粗提物和有效部位上^{1,2)}。

本实验对北京产青蒿叶作了较系统的化学分离, 从醇溶部分中发现 BJQHA 为青蒿的解热活性部位, 并从中分离获得了倍半萜类主成分(青蒿酸、

表 2 北京青蒿提取物中主要成分对鲜酵母致大鼠发热的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	给药前体温 ($^{\circ}\text{C}$)	体温升高值($\Delta^{\circ}\text{C}$)			
				1 h	2 h	3 h	4 h
正常对照	10	—	37.77 \pm 0.33	0.15 \pm 0.49 ¹⁾	0.35 \pm 0.39 ¹⁾	0.28 \pm 0.36 ¹⁾	0.30 \pm 0.43 ¹⁾
模型对照	12	—	39.1 \pm 0.52	0.50 \pm 0.47	0.68 \pm 0.51	0.76 \pm 0.51	0.62 \pm 0.56
阿司匹林	10	120	39.32 \pm 0.44	- 0.27 \pm 0.45 ²⁾	0.26 \pm 0.42	0.49 \pm 0.40	0.37 \pm 0.39
青蒿素	10	100	39.12 \pm 0.30	0.16 \pm 0.43	0.40 \pm 0.49	0.28 \pm 0.43 ¹⁾	0.42 \pm 0.56
青蒿酸	11	100	39.37 \pm 0.33	- 0.10 \pm 0.39 ¹⁾	0.04 \pm 0.42 ²⁾	0.10 \pm 0.39 ¹⁾	0.09 \pm 0.37
青蒿乙素	10	100	39.31 \pm 0.25	0.20 \pm 0.39	0.11 \pm 0.47 ²⁾	0.11 \pm 0.46 ²⁾	0.08 \pm 0.44 ²⁾
东莨菪内酯	10	100	39.30 \pm 0.24	0.09 \pm 0.25 ¹⁾	0.18 \pm 0.46 ¹⁾	0.35 \pm 0.43	0.05 \pm 0.53 ¹⁾
紫花牡荆素	10	100	39.19 \pm 0.27	0.25 \pm 0.30	0.55 \pm 0.49	0.61 \pm 0.43	0.38 \pm 0.45

青蒿乙素、青蒿素)、香豆素类成分(东莨菪内酯)和黄酮类(紫花牡荆素)等成分,以口饲途径采用酵母致热大鼠模型进行解热作用评价。结果表明,所试的倍半萜类都有不同程度的解热作用,其中,青蒿酸和青蒿乙素的解热作用以往未见报导,青蒿素在本实验中退热作用较弱,其截疟中的退热作用可能是杀灭原虫的结果。所试的黄酮类成分紫花牡荆素无效。所试的香豆素类成分东莨菪内酯有一定效果,以口饲途径印证了其以往非口饲途径的作用。实验结果也表明,青蒿中含有解热作用的多个成分,它们的作用强度、起效和作用维持时间各有差别,青蒿的

解热作用可能是其活性成分群整合作用的结果。

[参考文献]

- [1] 黄黎,刘菊福,刘林祥,等. 中药青蒿的解热抗炎作用研究[J]. 中国中药杂志, 1993, 18(1): 44.
- [2] 杨柯,林启云,赵一,等. 东莨菪素对家兔体温的影响[J]. 广西中医药, 2005, 28(2): 62.
- [3] 宫毓静,阎寒,李爱媛,等. 青蒿总香豆素解热作用及其机理初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(12): 49-52.
- [4] 李沧海,赵一,林启云. 青蒿解热成分研究概况[J]. 广西中医药, 1997, 20(5): 53.