

## 黄花蒿的化学成分研究进展

王鸿博<sup>1</sup>, 肖 皖<sup>1</sup>, 华会明<sup>1,2\*</sup>, 李 宁<sup>1,2\*</sup>, 陈 靖<sup>3</sup>

1. 沈阳药科大学 中药学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 沈阳药科大学 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110016

3. 宁夏医科大学 药学院, 宁夏 银川 750004

**摘 要:** 黄花蒿为传统中药, 具有清热解毒、除蒸截疟的功效。近年来采用现代中药研究方法, 如 HPLC、GC-MS、LC-MS 等从黄花蒿中分离出多种有效成分。黄花蒿的化学成分主要有倍半萜类、黄酮类、香豆素类和挥发油类, 其中倍半萜类和甲氧基黄酮类成分较为丰富, 且甲氧基黄酮类对黄花蒿的抗疟活性具有促进作用。

**关键词:** 黄花蒿; 青蒿素; 倍半萜; 黄酮; 香豆素; 化学成分

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2011)06 - 0430 - 04

## Research progress on chemical constituents of *Artemisia annua*

WANG Hong-bo<sup>1</sup>, XIAO Wan<sup>1</sup>, HUA Hui-ming<sup>1,2</sup>, LI Ning<sup>1,2</sup>, CHEN Jing<sup>3</sup>

1. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Key Laboratory of Structure-Based Drug Design & Discovery, Ministry of Education, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

3. Pharmacy College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

**Abstract:** *Artemisia annua* is a Chinese materia medica with pharmacological functions of clearing away heat and toxic materials and antimalarial bioactivity. In recent years, with the adoption of modern research methods, such as HPLC, GC-MS and LC-MS, a lot of effective components have been separated from *A. annua*. *A. annua* contains many kinds of sesquiterpenes, such as flavonoids, coumarins, essential oils. *A. annua* is rich in sesquiterpenes and polymethoxy flavonoids, at the same time polymethoxyflavonoids have the effects on improving the antimalarial activity of *A. annua*.

**Key words:** *Artemisia annua* L.; artemisinin; sesquiterpenes; flavonoids; coumarins; chemical components

黄花蒿 *Artemisia annua* L. 又称青蒿、臭蒿、草蒿, 是菊科蒿属一年生草本植物, 干燥地上部分入药, 广泛分布于北美洲、欧洲、非洲和亚洲, 其中 70% 集中在我国。黄花蒿为传统抗疟中药, 性寒, 味苦、辛, 有清热解毒、除蒸截疟之功效, 用于暑邪发热、阴虚发热、夜热早凉、骨蒸劳热、疟疾寒热、湿热黄疸等症, 外用治蚊虫咬伤、疮肿、烫伤等。20 世纪 70 年代我国学者从黄花蒿中分离得到青蒿素, 这一发现突破了“抗疟药必须具有含氮杂环”的理论禁区, 它与以往的抗疟药相比更为高效、快速、低毒、安全<sup>[1]</sup>, 用于治疗恶性脑疟及抗氯喹株疟疾等疾病, 为进一步设计合成新的药物提供了方向。另外, 黄花蒿所含的甲氧基黄酮类成分对青蒿素的抗疟活性具有一定的促进作用。

### 1 倍半萜类

目前国内外共分离得到近 40 种倍半萜类成分<sup>[2]</sup>, 主要为青蒿素类化合物, 包括青蒿酸、青蒿醇、青蒿醚类和青蒿酯类。Brown 等<sup>[3-4]</sup>利用 HPLC 和硅胶柱色谱技术从英国产黄花蒿地上部分提取物中分离得到了 annulide、iso-annulide、dihydroxy-cadinolide-artemisia、secocadinane-artemisia。Sy 等<sup>[5-7]</sup>利用 HPLC 技术从中国产黄花蒿叶 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 提取物中分离得到了 11(R)二氢青蒿酸, 青蒿素 H、I、J、K、L、M、N, 青蒿酸甲醚, 环氧青蒿酸, 3- $\alpha$ -7- $\alpha$ -dihydroxy-4-ene-cardin, 5- $\alpha$ -hydroxy-4(15)-11-diene-eudesma, 表去氧青蒿素 B, 二氢-表去氧青蒿素 B。Woerdenbag 等<sup>[8-9]</sup>利用 GC-MS 法分别从产自荷兰和越南的黄花蒿叶和根提取物中分离得到了青蒿酸和 arteannuic

收稿日期: 2011-06-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30960465)

作者简介: 王鸿博 (1986—), 男, 硕士研究生, 研究方向为天然药物化学成分。E-mail: kamakurazukiike@sina.com

\*通讯作者 华会明, 女, 博士研究生导师。Tel: (024)23986465 E-mail: huimhua@163.com

李 宁, 女, 副教授, 硕士生导师。Tel: (024)23986475 E-mail: liningsypharm@163.com

alcohol。屠呦呦等<sup>[10-11]</sup>利用硅胶柱色谱法从中国产黄花蒿全草脂溶性部分分离得到了青蒿素 A、B，二氢青蒿素 B，青蒿素 D、E。Misra<sup>[12]</sup>利用硅胶柱色谱从印度产黄花蒿地上部分提取物中分离得到了青蒿素 C。朱大元等<sup>[13]</sup>利用硅胶柱色谱从中国产黄花蒿地上部分乙醇提取物的石油醚溶解部分分离得到了青蒿素 F。Wei 等<sup>[14]</sup>利用硅胶柱色谱从中国产黄花蒿叶提取物中分离得到了青蒿素 G。EL-Ferally 等<sup>[15]</sup>利用硅胶柱色谱从沙特阿拉伯产黄花蒿叶甲醇提取物中分离得到了 6,7-脱氢青蒿酸。Serykh 等<sup>[16]</sup>从中东产黄花蒿香精油中分离得到了青蒿醇。Ahmad 等<sup>[17]</sup>利用硅胶柱色谱法从印度产黄花蒿全草提取物中分离得到了 3-iso-butyryl-4-en-11-ol-cadin、4(15)-11-dien-9-one-cardina、4(7)-11-dien-12-al-cadina。另外，黄花蒿中还有一些量较低的成分

如脱氢青蒿素<sup>[18]</sup>和脱氧青蒿素<sup>[19]</sup>以及一些与黄花蒿本身的生物活性关联并不密切的成分如脱落酸及其酯类等。部分代表性化合物的结构见图 1 和表 1。

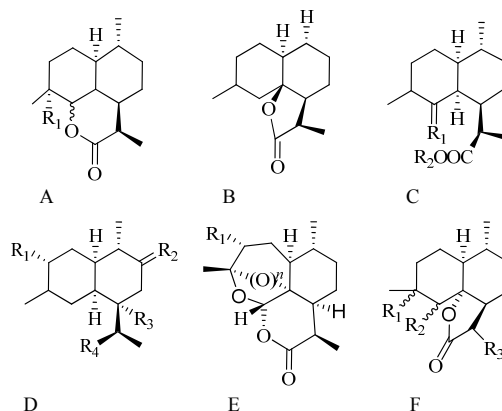


图 1 黄花蒿倍半萜类化合物的母核结构  
Fig. 1 Nucleus structures of sesquiterpenes from *A. annua*

表 1 黄花蒿中的倍半萜成分  
Table 1 Sesquiterpenes of *A. annua*

化合物	母核	取代基				备注
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	
annulide	A	H				5- $\alpha$ -O,4(15),11(13)-diene
iso-annulide	A	H				5- $\alpha$ -O,3(4),11(13)-diene
青蒿素 I	A	H				5- $\alpha$ -O,4(15)-ene
青蒿素 J	A	H				5- $\alpha$ -O,3(4)-ene
青蒿素 E	A	OH				5- $\beta$ -O,11(13)-diene
青蒿素 F	A	OH				5- $\alpha$ -O,11(13)-diene
表去氧青蒿素 B	B					4(5),11(13)-diene
二氢-表去氧青蒿素 B	B					4(5)-ene
青蒿素 K	B					5 $\beta$ -OH,3(4)-ene
青蒿素 L	B					5 $\beta$ -OH,4(5)-ene
青蒿素 M	B					5 $\beta$ -OH,4-OH
青蒿酸	C	HH	H			4(5),11(13)-diene
11(R)二氢青蒿酸	C	HH	H			4(5)-ene
青蒿素 N	C	O	H			3(4)-ene
青蒿酸甲醚	C	HH	CH <sub>3</sub>			4(5),11(13)-diene
环氧青蒿酸	C	HH	H			4,5 $\alpha$ -epoxy,11(13)-ene
6,7-脱氢-青蒿酸	C	HH	H			4(5),6(7),11(13)-triene
arteannuic alcohol	D	H	HH	H	CH <sub>2</sub> OH	4(5),11(13)diene
青蒿醇	D	H	HH	H	CH <sub>2</sub> OH	4(5)-ene
3- $\alpha$ -7- $\alpha$ -dihydroxy-cadin-4-ene	D	OH	HH	OH	H	4(5)-ene
cadina-4(15)-11-dien-9-one	D	H	O	H	CH <sub>3</sub>	4(15),11(13)diene
cadina-4(7)-11-dien-12-al	D	H	HH	H	CHO	4(5),7(11)diene
青蒿素 D	E	OH				n=1
青蒿素	E	H				n=2
脱氢青蒿素	E	H				n=2,11(13)-ene
脱氧青蒿素	E	H				n=1
青蒿素 B	F	$\alpha$ -epoxy	$\alpha$ -epoxy	CH <sub>2</sub>		
二氢青蒿素 B	F	$\alpha$ -epoxy	$\alpha$ -epoxy	CH <sub>3</sub>		
青蒿素 C	F	$\beta$ -epoxy	$\beta$ -epoxy	CH <sub>2</sub>		
dihydroxy-cadinolide-artemisia	F	OH	OH	CH <sub>2</sub>		

## 2 黄酮类

黄花蒿含有的黄酮类化合物甲氧基化程度很高,目前国内外共分离得到 40 余种黄酮类化合物。陈靖等<sup>[20]</sup>利用硅胶柱色谱法从沈阳产黄花蒿全草醋酸乙酯提取物中分离得到了蒿黄素、猫眼草黄素、猫眼草醇 D、3',4',3,7-四甲氧基槲皮万寿菊素。杨国恩等<sup>[21]</sup>利用硅胶柱色谱和 Sephadex LH-20 柱色谱从广西产黄花蒿全草乙醇提取物中分离得到了 5-羟基-3,7,4'-三甲氧基黄酮、3,5-二羟基-3',4',6,7-四甲氧基黄酮、艾纳香素、垂叶黄素、槲皮素。Yang 等<sup>[22-23]</sup>利用硅胶柱色谱法从英国产黄花蒿叶醋酸乙酯提取物中分离得到了芹菜素、紫云英苷、木犀草苷、山柰酚、木犀草素、7-甲氧基木犀草素、泽兰黄素、垂叶黄素、3',5,7,8-四羟基-3,4'-二甲氧基黄酮、5,4'-二羟基-3,7,3'-三甲氧基黄酮、4'-甲氧基槲皮万寿菊素、3-甲氧基槲皮万寿菊素、槲皮素-3'-O-β-D-葡萄糖苷、槲皮苷、3-甲氧基槲皮素、鼠李黄素、怪柳黄素、金圣草黄素、甲基寿菊素、蔓荆子黄素、金腰素、去甲金腰素、3'-甲氧基金圣草醇 D、甲基条叶蓟素、条叶蓟素、滨蓟黄素、泽兰林素、2',4',5-三羟基-5',6,7-三甲氧基黄酮、3,4'-二甲基-槲皮万寿菊素。Marco 等<sup>[24]</sup>利用硅胶柱色谱从西班牙产黄花蒿地上部分提取物中分离得到了 6-甲基山柰酚-3-O-β-D-葡萄糖苷、藤菊黄素、藤菊黄素-3-O-β-D-葡萄糖苷、芦丁。

## 3 挥发油类

黄花蒿的产地和采收条件都会影响到挥发油的组成成分。董岩等<sup>[25]</sup>利用 GC-MS 法对产于山东德州产青蒿与黄花蒿的挥发油成分进行了对比,结果显示在这两种植物中共有的成分仅包括蒎烯、桉油精、天然樟脑、桃金娘烯醛、法呢烯、雪松-8(15)-烯-9-醇和二十五烷。李瑞珍等<sup>[26]</sup>采用水蒸气蒸馏法从湖南雪峰山地区野生黄花蒿种子中提取挥发油,用 GC-MS 法对其化学成分进行了鉴定,同时用归一化法测定其质量分数,结果共鉴定出 39 个成分,占挥发油总成分的 52%,其中丁香烯环氧化物、丁香烯、1,6,10-dodecatriene、7,11-dimethyl-3-methylene-, (E)和 1,6-cyclodecadiene, 1-methyl-5-methylene-8-(1-methylethyl)-, [s-(E,E)]-4 种成分质量分数较高,约占鉴定出挥发油总成分的 47%。有研究表明黄花蒿与青蒿所含的挥发油成分也存在较大的差异。赵进等<sup>[27]</sup>利用 GC-MS 法对黄花蒿主产地重庆酉阳、四川泸州、安徽铜陵和山东临沂的黄花蒿的挥发油成

分进行了研究,其中质量分数普遍较高的成分包括:樟脑、β-石竹烯、氧化石竹烯、β-金合欢烯、大根香叶烯、芹子烯、α-葑烯、十六酸,其他还包括:茨烯、蒎烯、桉油精、蒿酮、龙脑、咕巴烯、杜松烯、异石竹烯、长叶醛、别香橙烯、喇叭烯、雪松烯醇、二十四烷、二十一烷、二十五烷、反叶绿醇等 40 余种。

## 4 香豆素类及其他

黄花蒿中香豆素类化合物的量较低,主要有七叶内酯、刺五加苷、秦皮啶、东莨菪内酯、东莨菪苷和 tomentin; 生物碱主要为玉米素<sup>[2]</sup>。另外还有量较少的二萜类成分植醇,单萜类成分茴香酮,还含有 β-谷甾醇、豆甾醇、胡萝卜苷、十八醇、苯骈呋喃衍生物等<sup>[28]</sup>。

## 5 结语

20 世纪 70 年代,青蒿素的发现是抗疟药史上的里程碑,随着对黄花蒿化学成分研究的逐渐深入,发现青蒿素及其诸多衍生物具有非常广泛的药理活性。目前以青蒿素及其衍生物为基础的 ACTs 治疗方案(使用含青蒿素副产品和另一种有效抗疟药物的联合化疗称为 ACTs 治疗方案)仍然是全世界抗恶性疟疾的首选,所以如何提高黄花蒿抗疟活性成分的质量分数或提高其生物利用度成为了关键。目前提高黄花蒿有效成分的方法很多,在人工种植栽培方面,可以通过研究高产黄花蒿地区的生态条件,总结经验,引种以有效提高青蒿素的量<sup>[29]</sup>;工业生产方面,目前也在逐步开发利用微生物大规模发酵培养青蒿素的技术<sup>[30]</sup>,从而弥补传统工艺的不足。与此同时,通过对黄花蒿其他化学成分的研究发现,含量可观的多甲氧基黄酮类除了本身具有抗肿瘤作用外,还可以有效提高青蒿素的抗疟活性,并可作为长效可控的生长调节剂来提高青蒿素的量,这也为日后对黄花蒿化学成分的进一步研究提供了新的思路 and 方向。由于除倍半萜类和甲氧基黄酮类之外的其他成分含量较低,且受植物本身生长环境影响较大,因而相关的研究较少。目前对于黄花蒿化学成分的研究重点已经从“青蒿素及其衍生物”向含量和种类非常丰富的“甲氧基黄酮类”转移,为今后更为高效的抗疟药物配伍方案提供实验依据。

## 参考文献

- [1] Meshnick S R. Artemisinin: mechanisms of action, resistance and toxicity [J]. *Int J Parasitol*, 2002, 32(13): 1655-1660.

- [2] Bhakuni R S, Jain D C, Sharma R P, *et al.* Secondary metabolites of *Artemisia annua* and their biological activity [J]. *Curr Sci*, 2001, 80(1): 35-48.
- [3] Brown G D. Annulide, a sesquiterpene lactone from *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 32(2): 391-393.
- [4] Brown G D. Cadinanes from *Artemisia annua* that may be intermediates in the biosynthesis of artemisinin [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36(3): 637-639.
- [5] Sy L K, Brown G D, Haynes R. A novel endoperoxide and related sesquiterpenes from *Artemisia annua* which are possibly derived from allylic hydroperoxides [J]. *Tetrahedron*, 1998, 54(17): 4345-4356.
- [6] Sy L K, Brown G D. Three sesquiterpenes from *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 48(7): 1207-1211.
- [7] Sy L K, Brown G D. Deoxyarteannuin B, dihydrodeoxyarteannuin B, and *trans*-5-hydroxy-2-isopropenyl-5-methylhex-3-en-1-ol from *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 58(8): 1159-1166.
- [8] Woerdenbag H J, Pras N, Bos R, *et al.* Analysis of artemisinin and related sesquiterpenoids from *Artemisia annua* L. by combined gas chromatography/mass spectrometry [J]. *Phytochem Anal*, 1991, 2(5): 215-219.
- [9] Woerdenbag H J, Bos R, Salomons M C, *et al.* Volatile constituents of *Artemisia annua* L. (Asteraceae) [J]. *Flav Fra J*, 1993, 8(3): 131-137.
- [10] 屠呦呦, 倪慕云, 钟裕亮, 等. 中药青蒿化学成分研究 I [J]. *药学报*, 1981, 16 (5): 366-370.
- [11] Tu Y Y, Ni M Y, Zhong Y R, *et al.* Studies on the constituents of *Artemisia annua* part II [J]. *Planta Med*, 1982, 48(3): 143-145.
- [12] Misra L N. Arteannuin-C, a sesquiterpene lactone from *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(12): 2892-2893.
- [13] 朱大元, 邓定安, 张顺贵, 等. 青蒿内酯的结构 [J]. *化学学报*, 1984, 42(9): 937-939.
- [14] Wei Z X, Pan J P, Li Y. Artemisinin G: a sesquiterpene from *Artemisia annua* [J]. *Planta Med*, 1992, 58(3): 300.
- [15] EL-Ferly F S, AL-Meshal I A, Khalifa S I. Epi-deoxyarteannuin B and 6,7-dehydroartemisinic acid from *Artemisia annua* [J]. *J Nat Prod*, 1989, 52(1): 196-198.
- [16] Serykh E A, Khanina M A, Berezovskaya T P, *et al.* *Artemisia lagocephala* essential oil [J]. *Khim Prir Soedin*, 1991, 27(3): 429-430.
- [17] Ahmad A, Misra L N. Terpenoids from *Artemisia annua* and constituents of its essential oil [J]. *Phytochemistry*, 1994, 37(1): 183-186.
- [18] Acton N, Klayman D L, Rollman I J, *et al.* Isolation of artemisinin (qinghaosu) and its separation from artemisitene using the ito multilayer coil separator- extractor and isolation of arteannuin B [J]. *J Chromatogr A*, 1986, 355: 448-450.
- [19] Zheng G Q. Cytotoxic terpenoids and flavonoids from *Artemisia annua* [J]. *Planta Med*, 1994, 60(1): 54-57.
- [20] 陈靖, 周玉波, 张欣, 等. 黄花蒿幼嫩叶的化学成分 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2008, 25(11): 866-870.
- [21] 杨国恩, 宝丽. 黄花蒿中的黄酮化合物及其抗氧化活性研究 [J]. *中药材*, 2009, 32(11): 1683-1686.
- [22] Yang S L, Roberts M F, Phillipson J D. Methoxylated flavones and coumarins from *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(5): 1509-1511.
- [23] Yang S L, Roberts M F, O'Neill M J, *et al.* Flavonoids and chromenes from *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 38(1): 255-257.
- [24] Marco J A, Sanz J F, Bea J F. Phenolic constituents from *Artemisia annua* [J]. *Pharmazie*, 1990, 45(5): 382-383.
- [25] 董岩, 刘洪玲. 青蒿与黄花蒿挥发油化学成分对比研究 [J]. *中药材*, 2004, 27(8): 568-571.
- [26] 李瑞珍, 王定勇, 廖华卫. 野生黄花蒿种子挥发油化学成分的研究 [J]. *中南药学*, 2007, 5(3): 230-232.
- [27] 赵进, 孙晔, 田丽娟. 不同产地黄花蒿挥发油成分的GC-MS研究 [J]. *陕西中医学学院学报*, 2009, 32(5): 72-73.
- [28] 陈靖. 黄花蒿化学成分调控及黄酮对青蒿素药代动力学影响研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [29] 范振涛, 马小军, 张明庆. 青蒿素产量影响因素的研究进展 [J]. *中草药*, 2008, 39(2): 313-316.
- [30] 卢文婕. 青蒿素生物合成的研究进展 [J]. *山西中医学学院学报*, 2009, 10(2): 69-70.