

不同来源黄芩炮制品的解热作用比较研究

杨志军¹, 杨秀娟¹, 张金保¹, 耿广琴¹, 杜弢^{1,2*} (1.甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2.甘肃中医药大学药用植物遗传育种研究所, 兰州 730000)

摘要: 目的 比较二倍体黄芩、四倍体黄芩、甘肃黄芩的解热作用。方法 将 Wistar 大鼠 110 只, 随机分为 11 组。药物组分别给予不同来源的黄芩生品、酒炙品水煎液灌胃, 连续给药 2 d。第 3 天, 除空白组外, 其余各组大鼠腹腔注射脂多糖 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 造模。2 h 后, 继续灌胃 1 次。造模 1, 2, 3, 4 h 分别检测大鼠肛温, 动物处死后采血, 检测大鼠血清中 IL-1 β 、PGE₂ 含量。结果 与模型组比较, 黄芩各药物组大鼠在造模 2, 3, 4 h 时 ΔT 显著低于模型组, 且大鼠血清中 IL-1 β 、PGE₂ 含量显著降低($P<0.05$); 与道地产区河北产黄芩组比较, 甘肃黄芩 I 组(生品)、II 组(酒炙品)大鼠 2, 3, 4 h 时 ΔT 均显著高于河北产黄芩组($P<0.05$); 同时, 二倍体黄芩、四倍体黄芩、甘肃黄芩的 I 组(生品)、II 组(酒炙品)大鼠血清中 IL-1 β 、PGE₂ 含量均显著高于河北产黄芩 I 组、II 组($P<0.05$)。结论 二倍体黄芩、四倍体黄芩、甘肃黄芩均有解热作用, 但甘肃黄芩解热作用与道地黄芩有一定差异。不同来源黄芩生品与酒炙品对发热大鼠的解热作用无显著性影响。

关键词: 黄芩; 来源; 炮制; 解热

中图分类号: R284.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)01-0016-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.01.005

Comparative Study on Antipyretic Effects of Processed Products of *Scutellariae Radix* from Different Origins

YANG Zhijun¹, YANG Xiujuan¹, ZHANG Jinbao¹, GENG Guangqin¹, DU Tao^{1,2*} (1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Institute of Medicinal Plant Genetics and Breeding, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare antipyretic effects of the root of tetraploid, diploid *Scutellaria baicalensis* and *Scutellaria rehderiana* cultivated in Gansu. **METHODS** The 110 Wistar rats were randomly divided into 11 groups. Drug intervention groups were given corresponding drugs for 2 d. On the third day, the rats were given peritoneal injection with 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ lipopolysaccharide to establish model except the blank group. Drugs were given 1 time again 2 h later. The temperature of the rats were detected after 1, 2, 3, 4 h, while the contents of IL-1 β , PGE₂ in blood serum were detected after the rats killed. **RESULTS** Compared with the model group, the change values of the rectal temperature(ΔT) after 2, 3, 4 h and the content of IL-1 β , PGE₂ of each drug intervention group were significantly decreased($P<0.05$). Compared with Hebei *Scutellaria baicalensis* group, the ΔT of rats in *Scutellariae Radix* I (crude product) and II (wine-product) group were remarkably higher ($P<0.05$). In the same time, the content of IL-1 β , PGE₂ of rats in I (crude product) and II (wine-product) group of tetraploid *Scutellaria baicalensis*, diploid *Scutellaria baicalensis* and *Scutellaria rehderiana* cultivated in Gansu were significantly increased($P<0.05$). **CONCLUSION** Tetraploid, diploid *Scutellaria baicalensis* and *Scutellaria rehderiana* cultivated in Gansu have antipyretic effects, but there is a significant difference between *Scutellaria rehderiana* and Hebei *Scutellaria baicalensis*. The antipyretic effects of *Scutellaria baicalensis* have no significant difference between crude product and wine-product.

KEY WORDS: *Scutellaria baicalensis*; origins; processing; antipyretic effect

黄芩始载于《神农本草经》, 药性苦寒, 具有泻火、解毒、燥湿等功效。正品黄芩为唇形科植物黄芩的根^[1], 在我国南北均有分布, 其中河北承德为道地产区, 甘肃亦为黄芩的主产区之一。目前, 黄芩在甘肃多地广泛种植, 且面积大、产量高, 药用黄芩来源主要有正品黄芩以及甘肃黄

芩。正品黄芩主栽品系多为二倍体, 另外, 还有新引进栽培的四倍体黄芩新品系 D20, 由于染色体加倍, 具有较高的增产潜力, 正在试验阶段。甘肃黄芩与正品黄芩同属唇形科黄芩属植物, 亲缘关系极近, 在甘肃及周边各省常作为黄芩替代品使用。本实验以甘肃渭源栽培的二倍体黄芩、

基金项目: 甘肃省高校基本科研业务费项目(BH2012-020); 甘肃省中药材产业科技攻关项目(GYC12-05)

作者简介: 杨志军, 女, 硕士, 副教授 Tel: (0931)8765389 E-mail: yangzhijun1971@yeah.net *通信作者: 杜弢, 男, 硕士, 教授 Tel: (0931)8765393 E-mail: gslzdt@163.com

四倍体黄芩、甘肃黄芩为研究对象,对3种不同来源药用黄芩的解热作用进行对比研究,并与河北产道地黄芩对照,以评价甘肃产黄芩的品质。

1 材料

1.1 动物

SPF级Wistar大鼠130只,♂,体质量(200±20)g,由甘肃中医药大学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(甘)2011-0001。大鼠自由摄食、饮水,喂标准饲料。

1.2 仪器与试剂

恒温水浴锅(江苏金坛大地仪器厂);BS110S型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);T101电子体温计(爱奥乐公司);80-2型离心机(江苏金坛市医疗仪器厂);MODEL680-酶标仪(美国伯乐公司)。

河北承德产黄芩购于河北安国药市;二倍体黄芩、四倍体黄芩、甘肃黄芩均于10月底在甘肃渭源采集,为两年生植物,经甘肃中医药大学杜弢教授鉴定,二倍体及四倍体黄芩为唇形科植物黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)的根,甘肃黄芩为唇形科植物甘肃黄芩(*Scutellaria rehderiana* Diels)的根;脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)(Sigma公司,批号:L2880);阿司匹林泡腾片(阿斯利康制药有限公司,批号:1304032);白细胞介素1-β(IL-1β)试剂盒,前列腺素E₂(PGE₂)试剂盒(南京建成生物工程研究所生产,批号:20130402B, 20130402B)。

1.3 药物的制备

分别将黄芩药材除去杂质,洗净,大小分档,置蒸制容器内隔水加热,蒸制“圆气”后0.5h,等质地软化,取出,晾干,切制成片,此为生黄芩。另将部分生黄芩加黄酒拌匀,闷润,待黄酒被吸尽后,用文火炒至药物表面微干,深黄色,嗅到药物与辅料的固有香气后取出晾凉,此为酒炙黄芩。以上饮片由甘肃中医药大学李芸教授鉴定。取适量炮制后的生黄芩、酒黄芩,第1次加10倍量水,浸泡30min,文火煎煮50min,过滤,第2次加8倍量水,文火煎煮40min,过滤,合并2次滤液,水浴浓缩为含生药1g·mL⁻¹的浓缩液,高压灭菌,4℃以下储存。

2 方法

2.1 分组与造模

将Wistar大鼠130只,于造模给药前每隔0.5h

测大鼠肛温1次,共测3次,取其平均值作为基础体温,将体温>38.3℃或相邻2次体温差值>0.5℃的大鼠淘汰。将筛选出的110只大鼠,随机分成11组,即空白组、模型组、阿司匹林对照组、河北产黄芩I组(河北承德产,生品)、河北产黄芩II组(河北承德产,酒炙)、二倍体黄芩I组(渭源产,生品)、二倍体黄芩II组(渭源产,酒炙)、四倍体黄芩I组(渭源产,生品)、四倍体黄芩II组(渭源产,酒炙)、甘肃黄芩I组(渭源产,生品)、甘肃黄芩II组(渭源产,酒炙)。

空白组、模型组大鼠给予生理盐水0.2mL·(10g)⁻¹灌胃,阿司匹林对照组给予阿司匹林100mg·kg⁻¹灌胃(阿司匹林研粉,用蒸馏水制成混悬液),其余各组分别给予生品、酒炙品水煎液,按每只10g·kg⁻¹灌胃(与空白组等容积灌胃给药)。连续给药2d,每天1次。

第3天造模前10h禁食不禁水,空白组大鼠腹腔注射0.9%氯化钠注射液2.5mL·kg⁻¹,其余各组大鼠均腹腔注射LPS100μg·kg⁻¹[2]。造模2h后,各组大鼠分别给予上述药物灌胃1次,剂量同前。

2.2 肛温检测

实验前10h禁食不禁水。于造模后1,2,3,4h时监测记录各组大鼠肛温。每次测温前电子体温计探头上涂凡士林,插入大鼠直肠3cm(可在3cm处用橡胶或胶布固定确保每次插入深度一致)。体温计插入直肠1min左右,待体温计发出提示音后读取数据。计算各组大鼠的升温值和体温抑制率。

升温值(ΔT)=实测体温-基础体温;

体温抑制率/%=(模型组ΔT-给药组ΔT)/模型组ΔT×100%。

2.3 血清中IL-1β、PGE₂的含量测定

肛温测定后,用10%水合氯醛0.3mL·(100g)⁻¹腹腔注射麻醉大鼠后,从股动脉取血,静置0.5h后,以3000r·min⁻¹离心10min,吸取血清备用。严格按照ELISA试剂盒说明检测血清中IL-1β、PGE₂含量。

2.4 统计方法

采用SPSS 19.0统计软件进行分析,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析和显著性检验。方差齐时,两两比较采用LSD检验,方差不齐时,采用Tamhance's T₂检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组药物对发热大鼠体温的影响

与空白组比较,模型组大鼠造模 1, 2, 3, 4 h ΔT 均显著高于空白组($P<0.01$)。与模型组比较,

造模 2, 3, 4 h 时各药物组大鼠 ΔT 显著低于模型组($P<0.05$)。分别与河北产黄芩 I、II 组比较,甘肃黄芩 I、II 组大鼠在 2, 3, 4 h 时 ΔT 显著高于河北产黄芩($P<0.05$)。结果见表 1。

表 1 各组药物对发热大鼠体温的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Effects of each drug on febrile rats's temperature ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组 别	给药量/ g·kg ⁻¹	平均基础 体温/℃	不同时间点升温值/℃			
			1 h	2 h	3 h	4 h
空白组	—	37.68	0.18±0.07	0.22±0.05	0.31±0.04	0.16±0.09
模型组	—	37.65	0.51±0.06 ¹⁾	1.27±0.08 ¹⁾	1.73±0.16 ¹⁾	1.80±0.18 ¹⁾
阿司匹林组	0.1	37.59	0.32±0.04 ³⁾	0.70±0.12 ³⁾	0.60±0.12 ³⁾	0.52±0.06 ³⁾
河北产黄芩 I 组	10	37.66	0.39±0.07 ²⁾	0.73±0.16 ³⁾	1.01±0.21 ²⁾	0.68±0.07 ³⁾
河北产黄芩 II 组	10	37.62	0.41±0.09	0.72±0.19 ³⁾	0.91±0.18 ²⁾	0.75±0.08 ³⁾
二倍体黄芩 I 组	10	37.64	0.45±0.10	0.80±0.14 ²⁾	1.03±0.10 ²⁾	0.79±0.12 ³⁾
二倍体黄芩 II 组	10	37.69	0.42±0.11	0.82±0.10 ²⁾	0.96±0.15 ²⁾	0.81±0.13 ²⁾
四倍体黄芩 I 组	10	37.70	0.39±0.12 ²⁾	0.85±0.15 ²⁾	1.02±0.14 ²⁾	0.92±0.23 ²⁾
四倍体黄芩 II 组	10	37.65	0.41±0.08	0.83±0.11 ²⁾	0.98±0.10 ²⁾	0.96±0.17 ²⁾
甘肃黄芩 I 组	10	37.63	0.46±0.05	0.98±0.10 ²⁾⁴⁾	1.24±0.09 ²⁾⁴⁾	1.01±0.15 ²⁾⁴⁾
甘肃黄芩 II 组	10	37.61	0.45±0.09	1.05±0.18 ²⁾⁵⁾	1.20±0.11 ²⁾⁵⁾	1.15±0.10 ²⁾⁵⁾

注:与空白组相比, ¹⁾ $P<0.01$;与模型组相比, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$;与河北产黄芩 I 组相比, ⁴⁾ $P<0.05$;与河北产黄芩 II 组相比, ⁵⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with blank group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$; compared with Hebei *Scutellaria baicalensis* I group, ⁴⁾ $P<0.05$; compared with Hebei *Scutellaria baicalensis* II group, ⁵⁾ $P<0.05$ 。

3.2 各组药物对大鼠血清中 IL-1 β 、PGE₂ 含量的影响

与空白组比较,模型组大鼠 IL-1 β 、PGE₂ 含量显著升高($P<0.01$)。与模型组比较,各药物组大鼠血清中 IL-1 β 、PGE₂ 含量显著降低($P<0.05$)。I 组(生品组)之间比较,二倍体黄芩 I 组、四倍体黄芩 I 组、甘肃黄芩 I 组大鼠血清中 IL-1 β 、PGE₂ 含量均显著高于河北产黄芩 I 组($P<0.05$)。II 组(酒炙组)之间比较,二倍体黄芩 II 组、四倍体黄芩 II 组、甘肃黄芩 II 组大鼠血清中 IL-1 β 、PGE₂ 含量均显著高于河北产黄芩 II 组($P<0.05$)。结果见表 2。

表 2 各组药物对大鼠血清中 IL-1 β 、PGE₂ 含量的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Effects of each group drug on IL-1 β and PGE₂ in febrile rats's serum ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组 别	给药量/ g·kg ⁻¹	IL-1 β /pg·mL ⁻¹	PGE ₂ /pg·mL ⁻¹
空白组	—	15.29±1.28	165.84±5.49
模型组	—	31.69±1.59 ¹⁾	213.57±6.52 ¹⁾
阿司匹林组	0.1	19.13±1.61 ²⁾	172.77±7.66 ²⁾
河北产黄芩 I 组	10	17.35±1.27 ²⁾	174.81±6.88 ²⁾
河北产黄芩 II 组	10	18.17±1.31 ²⁾	182.77±10.74 ²⁾
二倍体黄芩 I 组	10	22.80±1.68 ²⁾³⁾	197.81±15.84 ²⁾³⁾
二倍体黄芩 II 组	10	24.16±2.05 ²⁾⁴⁾	199.02±11.25 ²⁾⁴⁾
四倍体黄芩 I 组	10	23.65±1.55 ²⁾³⁾	195.46±12.30 ²⁾³⁾
四倍体黄芩 II 组	10	25.04±1.58 ²⁾⁴⁾	198.66±13.07 ²⁾⁴⁾
甘肃黄芩 I 组	10	25.33±2.18 ²⁾³⁾	200.54±15.46 ²⁾³⁾
甘肃黄芩 II 组	10	26.11±1.35 ²⁾⁴⁾	196.16±13.10 ²⁾⁴⁾

注:与空白组相比, ¹⁾ $P<0.01$;与模型组相比, ²⁾ $P<0.05$;与河北产黄芩 I 组相比, ³⁾ $P<0.05$;与河北产黄芩 II 组相比, ⁴⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with blank group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$; compared with Hebei *Scutellaria baicalensis* I group, ³⁾ $P<0.05$; compared with Hebei *Scutellaria baicalensis* II group, ⁴⁾ $P<0.05$ 。

4 讨论

黄芩主要分布于河北、内蒙古、甘肃等省,以河北承德产黄芩质量最好(俗称热河黄芩),为道地药材。甘肃虽非黄芩的道地产区,但早在《千金翼方》即记载甘肃的地理环境亦较适合黄芩的生长^[3]。目前,黄芩为甘肃“十大陇药”之一,而渭源成为黄芩主产区之一。

中国药典 2015 年版规定正品黄芩为唇形科植物黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)的根,正品黄芩的主栽品系多为二倍体黄芩,但由于当地农户长期自繁自种,导致群体内混杂,品种种性退化,

质量不稳,而同源四倍体黄芩具有植株高大,茎粗叶厚,生活力及抗逆性增强,增产潜力较高等

优势^[4]，因此甘肃中医药大学与甘肃神农文峰药业有限公司共同引入中国药科大学高山林教授培育的四倍体黄芩新品系 D20，目前正在进行种植试验。除正品黄芩，同属的一些植物也常作为黄芩入药，甘肃黄芩与正品黄芩同属于顶序黄芩组狭叶黄芩亚组，植物亲缘关系很近，在甘肃及周边各省亦常作为正品黄芩的替代品使用。

《本草经疏》曰：“黄芩，阴寒所以胜热，故主诸热”，《本草纲目》云：“黄芩得酒上行”，因此，用于解热时，黄芩常有生用、酒炙 2 种不同的用法。现代研究亦证实，黄芩水提物、醇提物以及黄芩苷等都具有显著的解热作用，不同的炮制方法对黄芩化学成分及药效会产生一定影响^[5-6]。

综上所述，本实验通过对二倍体黄芩、四倍体黄芩、甘肃黄芩与道地黄芩不同炮制品的解热作用进行对比研究，以判定甘肃产各品种品系黄芩的品质。

LPS 诱导的大鼠发热模型是目前考察药物解热作用较为常用的模型。LPS 是革兰氏阴性细菌的内毒素的活性成分，是效应很强的细菌致热原，微量的 LPS 即能引起剂量依赖性发热。由于该模型具有自限性和耐受性，因此在用于中药解热药效研究时，常在诱导发热模型前即开始给予中药干预^[7]。机体发热是由发热激活物作用于巨噬细胞、淋巴细胞、单核细胞等免疫活性细胞，刺激机体释放内生致热原(EP)，EP 作用于下丘脑前部的体温正调节中枢或作用于外周靶细胞，释放中枢正调节介质，使体温调定点上移，产热增加，散热减少，从而使体温在一个新的调定点达到平衡。IL-1 β 是重要的内生致热原之一，能够刺激多种细胞的花生四烯酸代谢，通过环氧化酶代谢途径，使前列腺素 PGE 生成增多，而 PGE₂ 被众多学者公认能够引起体温调定点升高，是致热原引起发热的主要升温介质^[8]。

实验结果表明，与模型组比较，黄芩各药物组大鼠在造模 2, 3, 4 h 时 ΔT 显著低于模型组，且大鼠血清中 IL-1 β 、PGE₂ 含量显著降低($P<0.05$)，说明不同品种品系的黄芩均有解热作用。同一品

种或品系的黄芩 I 组、II 组间比较，各指标无显著性差异，说明黄芩生品、酒炙品对 LPS 诱导的发热大鼠解热作用相当。与道地产区河北产黄芩组比较，甘肃黄芩 I 组、II 组大鼠 2, 3, 4 h 时 ΔT 显著高于河北产黄芩组；二倍体黄芩各组、四倍体黄芩各组、甘肃黄芩各组大鼠血清中 IL-1 β 、PGE₂ 含量均显著高于河北产黄芩各组($P<0.05$)，说明道地产区黄芩解热药效最优，二倍体黄芩与四倍体黄芩解热效果相当，甘肃黄芩解热效果最差。

综上所述，甘肃产二倍体黄芩、四倍体黄芩、甘肃黄芩均有解热作用，其解热机制可能与降低大鼠 ΔT ，降低血清中 IL-1 β 、PGE₂ 含量有关。不同来源黄芩生品与酒炙品对 LPS 诱导的发热大鼠解热作用相当。四倍体黄芩虽已证实在抗炎、止血、解热等方面与主栽品系二倍体黄芩药效相当^[9-10]，但由于尚处于试验阶段，其安全性有待进一步评价。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2015: 301.
- [2] LUO F L, ZHAO H G, ZHANG Z, et al. Antifebrile effect of tetrandrine on LPS-induced febris response in rats [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2010, 32(8): 1306.
- [3] 孙思邈. 千金翼方(影印本)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 51.
- [4] 杜弢, 林丽, 雍思龙, 等. 四倍体黄芩 D20 引种实验报告[J]. 中药材, 2008, 31(4): 479-481.
- [5] 王晓丽, 李晓明. 不同炮制方法对黄芩中黄芩苷的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(17): 2768-2769.
- [6] FAN Y L, LI H. The effect of different processing method on scutellaria root's function and curative result [J]. J Hebei Tradit Chin Med Pharm(河北中医药学报), 2000, 15(4): 35.
- [7] 李楚杰. 发热时体温的正调节和负调节[J]. 中国病理生理杂志, 1994, 10(5): 553-557.
- [8] ZUO Z P, WANG Z B, GAO Y, et al. The study of antipyretic mechanism of bupleurum injection on LPS-induced febris response in rats [J]. Pharm Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2012, 28(4): 59.
- [9] 杜弢, 李少海, 颜建胜, 等. 四倍体黄芩新品系 D20 与甘肃地产二倍体黄芩的抗炎作用比较[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 107-110.
- [10] YANG Z J, YANG X J, GENG G Q, et al. Comparison of hemostatic effects between tetraploid and diploid Scutellariae Radix cultivated in Gansu province [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(10): 1184-1187.

收稿日期: 2016-04-05