

# 基于液质联用技术探讨野艾蒿 (蒙药名童格勒格-1)降脂抗炎作用

常家乐<sup>1</sup>, 贾燕飞<sup>2\*</sup>, 张葆鑫<sup>2\*</sup>, 孔祥宇<sup>1</sup>, 阿日奔吉日嘎拉<sup>3</sup>, 郝廷<sup>2</sup>, 李斯琴<sup>3</sup>, 王兴<sup>3</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学, 研究生学院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古医科大学第二附属院, 创伤外科中心, 内蒙古 呼和浩特

<sup>3</sup>巴彦淖尔市医院, 脊柱外科, 内蒙古 巴彦淖尔

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月28日

## 摘要

蒙药童格勒格(TGLG-1)即野艾蒿是蒙古族人民降脂减肥的经典名方, 是蒙医药治疗高脂血症的智慧结晶。作为一种单味蒙药制剂, TGLG-1在临床应用上表现出减肥降脂、抗炎、降血糖、利胆和对抗肾上腺素和组胺对心血管系统引起的收缩等作用。本文基于液质联用技术对TGLG-1药材进行了分析, 通过查找文献和结合课题组目前研究, 总结了蒙药童格勒格(TGLG-1)主要化学成分及其降脂抗炎的药理学价值, 并针对其在治疗酒精性骨质疏松症(AOP)的潜在药理学价值, 做出展望。

## 关键词

野艾蒿, 童格勒格(TGLG-1), 液质联用技术, 抗炎, 高脂血症, 酒精性骨质疏松症

## Study on Lipid-Lowering and Anti-Inflammatory Effects of Wild Mugwort (Mongolian Medicine TGLG-1) Based on LC-MS

Jiale Chang<sup>1</sup>, Yanfei Jia<sup>2\*</sup>, Baoxin Zhang<sup>2\*</sup>, Xiangyu Kong<sup>1</sup>, Jirigala Ariben<sup>3</sup>, Ting Hao<sup>2</sup>,  
Siqin Li<sup>3</sup>, Xing Wang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Trauma Surgery Center, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>3</sup>Department of Spine Surgery, Bayannur Hospital, Bayannur Inner Mongolia

\*通讯作者。

文章引用: 常家乐, 贾燕飞, 张葆鑫, 孔祥宇, 阿日奔吉日嘎拉, 郝廷, 李斯琴, 王兴. 基于液质联用技术探讨野艾蒿(蒙药名童格勒格-1)降脂抗炎作用[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 20048-20061. DOI: 10.12677/acm.2023.13122824

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 28<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Mongolian medicine TGLG-1 is a classic famous prescription for Mongolian people to reduce lipid and lose weight, and is the intellectual crystal of Mongolian medicine in the treatment of hyperlipidemia. As a single Mongolian preparation, TGLG-1 has been shown to lose weight and reduce lipid, reduce blood glucose, and cholagogue and counteract the contraction caused by epinephrine and histamine on the cardiovascular system in clinical application. In this paper, the experimental research and clinical application of Mongolian medicine Tonggleger (TGLG-1) in lipid-lowering and weight-loss are summarized by searching the literature, and its potential pharmacological value in the treatment of alcoholic osteoporosis (AOP) is prospected.

## Keywords

Wild Mugwort, TGLG-1, LC-MS, Anti-Inflammation, Hyperlipidemia, Alcoholic Osteoporosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 背景

随着现代生活水平的不断改善,人们生活方式的转变,在过去几十年间,高脂血症已成为社会公认的心血管危害因素,高水平的胆固醇血症与动脉粥样硬化病程发展有关已成为人们的共识,多项研究表明过高的胆固醇与多种疾病的发病机制相关如肝脏疾病、糖尿病、骨质疏松症、慢性肾病、骨关节炎、阿尔兹海默症等[1],蒙药童格勒格(TGLG-1)是一种单味蒙药制剂,其主要制药来源是野艾蒿,它有着降脂减肥的功效,但是目前对其具体的降脂减肥的机制及其药理学作用研究有限,还潜藏着可观的药理学价值。除了降脂作用,有药理学研究表明 TGLG-1 还有着抗炎抑菌的作用[2]。艾蒿提取物中的黄酮类、多糖、挥发油类等均表现出抗炎抑菌活性[3]。炎症疾病的初期大多均伴有炎症反应,通常表现为局部发红、肿胀、发热、疼痛。最常用的非甾体类抗炎药(NSAIDs)是通过抑制环氧化酶,减少炎症介质前列腺素的生成,进而发挥镇痛、抗炎、解热的作用,但在其发挥治疗效果的同时,也会产生无关于治疗目的的不良反应,例如长期使用 NSAIDs 会对胃肠道、肝脏、神经等系统产生损害作用[4] [5],因此寻找更安全、更有效的抗炎药物具有重要的临床意义。有着 2 千年食用及用药史的野艾蒿,有着分布广泛,毒副作用小的天然优点。大量研究表明,野艾蒿的多种成分具有抗炎作用,因此,研究野艾蒿抗炎活性成分的作用和机制,有利于研发新的抗炎药物。本文结合课题组自主研究分析的蒙药 TGLG-1 成分概述了野艾蒿(蒙药名童格勒格-1)降脂抗炎国内外研究的最新进展。为此药临床应用,新药开发提供指导和借鉴。作为一种独特的文化形式中国的饮酒文化,有着悠久的历史,因为酒精饮品的多样性、不同地域饮酒存在的差异性,以及饮酒的人群不同的年龄、性别、遗传特性。酒精量化标准无法统一。但是长期大量饮酒对人体健康造成的危害已成为不争的事实[6]。Pek Keilm 等人的研究指出:酒精消费每年造成全世界约 300 万人死亡,中国男性饮酒史与 61 种疾病呈正相关,其中 33 种疾病未被世界卫生组织定义为与酒精有关,如白内障和痛风[7]。目前有研究表明,酒精性骨质疏松(AOP) [8]与酒精促进成骨分化减少,骨髓间充质干细胞(MSC)成脂分化增加有着密切的关系[9], TGLG-1 的降脂作用对 AOP 的改善有着潜在

的药用价值。而对 AOP 药物治疗方面此药一直未得到足够的重视,因此对于童格勒格-1 降脂作用的研究就显得极为必要,本文主要总结目前对蒙药童格勒格(TGLG-1)在减肥降脂方面的实验研究及临床应用,并针对其潜在药理学价值即其对酒精性骨质疏松症的治疗做出展望。

## 2. 童格勒格-1 (TGLG-1)简述及其化学成分分析

蒙药童格勒格-1 是一种单味蒙药制剂,多年来在蒙医中应用十分广泛,临床上主要表现为降脂,抗炎的作用。TGLG-1 的主要成分为菊科蒿属植物(野艾蒿)的茎、叶部分。以往对野艾蒿成分的研究主要集中在对其挥发性成分分析,如利用气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)对艾蒿的主要成分进行定量分析 [10] [11] [12] [13],这对艾蒿的质量评估提供了可靠依据。然而迄今的研究仅仅利用挥发性成分对艾蒿进行质量评估,不能够全面反映艾蒿的内在质量,结合前期对艾蒿挥发性成分的研究,将作为艾蒿重要活性成分的非挥发成分也纳入质量评估体系内,这不仅可以完善前期对艾蒿单一的挥发性成分评估及分析方法,也为反映童格勒格-1 这味药材的总体质量情况提供科研依据。

本课题组利用液质联用技术即液相色谱质谱联用技术对 TGLG-1 药材进行了分析,具体操作及分析如下:

### 一、实验材料

1. 待测样品: TGLG-1 药材。

2. 主要试剂: 甲醇(国药集团上海化学试剂有限公司, CAS: 67-56-1); 乙腈(国药集团上海化学试剂有限公司, CAS: 75-05-8); 甲酸(国药集团上海化学试剂有限公司, CAS: 64-18-6)。

3. 主要仪器设备: 超纯水仪(美国密理博公司, Milli-Q synthesis);

分析天平(瑞士 METTLER 公司, MS-TS);

超声仪(美国 Qsonica 公司, Q800R);

超高效液相色谱(waters HClass) (美国沃特世公司, ACQUITY H-Class, QDA);

高分辨质谱(美国沃特世公司, waters G2-XS Qtof)。

### 二、实验方法

#### 1. 供试品溶液制备

称取 TGLG-1 药材粉末 2 g, 加入 50 mL 甲醇, 称定重量。超声 30 min, 放至室温, 用甲醇补足失重, 摇匀, 过滤, 取滤液, 用 0.45  $\mu\text{m}$  的微孔滤膜滤过, 得到供试品溶液。

#### 2. 检测条件

流动相: A: 0.1% 甲酸 B: 0.1% 甲酸乙腈;

色谱柱: waters BEH C18 1.7  $\mu\text{m}$  2.1\*50 mm;

柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$ 。

洗脱梯度如下:

时间(min)	流速(mL/min)	A (%)	B (%)
0	0.4	95	5
1	0.4	95	5
27	0.4	2	98
28	0.4	2	98
29	0.4	95	5
30	0.4	95	5

#### 3. 质谱条件

正模式: 电压 2 kV

负模式: 电压 1.5 kV;



## 2. 定量分析结果

经液相色谱检测统计后 TGLG-1 正模式药物组分结果见表 1, 负模式药物组分结果见表 2。正模式下含量前三为: 1,3,5-三羟基-2-乙氧甲基-6-甲氧基蒽醌(38.20%)、异夏佛托昔(14.40%)、商路素(7.70%); 负模式下含量前三为 3,5-O-Dicaffeoylquinic acid (17.23%)、异夏佛托昔(8.52%)、Scopolin (6.13%)。

**Table 1.** Components of TGLG-1 liquid chromatography positive mode

**表 1.** TGLG-1 液相色谱正模式各组分组成

	组分名	百分比
1	1,3,5-三羟基-2-乙氧甲基-6-甲氧基蒽醌	38.20%
2	异夏佛托昔	14.40%
3	商路素	7.70%
4	焦脱镁叶绿 A	5.18%
5	野鸢尾黄素	4.14%
6	芹菜素-6,8-二-C-半乳糖苷	2.61%
7	Saurufuran A	2.46%
8	$\beta$ -香树脂酮	2.32%
9	蒙古蒲公英素 B	1.89%
10	水合橙皮内酯	1.68%
11	3,5-O-Dicaffeoylquinic acid	1.59%
12	粗毛豚草素 7-(6-E-对番豆酮- $\beta$ -D-葡萄糖苷)	1.43%
13	5,7,4'-三羟基黄酮-8-C- $\alpha$ -L-吡喃鼠李糖	1.40%
14	槲寄生新苷 VI	1.30%
15	芦荟大黄素 8-葡萄糖苷	0.98%
16	3-芸香糖槲皮素	0.95%
17	真菌甾酮 E	0.75%
18	棉黄苷	0.61%
19	红蓼素	0.49%
20	1,3,5-O-三咖啡酰奎宁酸	0.49%
21	十八碳四烯酸	0.48%
22	5-羟基-4',7-二甲氧基二氢黄酮	0.40%
23	鸢尾甲苷 A	0.36%
24	巴豆环氧素	0.35%
25	花生四烯酸	0.34%
26	去甲基吴茱萸酰胺	0.33%
27	黄芩苷	0.32%
28	Kadsurenin B	0.30%
29	络石苷	0.28%
30	Kadsurenin E	0.28%
31	1-羟基-3,7,8-三甲氧基吡酮	0.25%
32	牛蒡酚 H	0.24%
33	(E,E)-9-Oxo-octadeca-10,12-dienoic acid	0.24%

## Continued

34	泽泻醇	0.21%
35	白果酸	0.21%
36	益母草素	0.20%
37	3,3',5,5'-四甲氧基-反-芪	0.20%
38	茜根酸	0.17%
39	苦参新醇 V	0.17%
40	(+)-1-羟基松脂酚-4"-O-β-D 吡喃葡萄糖	0.17%
41	桑根素 K	0.16%
42	大麦芽碱-O-α-L-吡喃鼠李糖苷	0.16%
43	Episamarandin	0.15%
44	铁皮石斛素 A	0.15%
45	视黄醇	0.15%
46	金粟兰苷 A	0.13%
47	5,7-二羟基-3'-甲氧基黄酮-4'-O-β-D-葡萄糖苷	0.12%
48	2"-O-葡萄糖基异当药黄素	0.11%
49	山柰酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷-7-O-α-L-阿拉伯呋喃糖苷	0.10%
50	5-羟基-8-甲氧基补骨酯素	0.10%
51	槲皮素-3-O-(6"-O-乙酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷	0.10%
52	2'-脱氧水合橙皮内酯	0.10%
53	4-甲氧基-2,7-二羟基-9,10-二氢菲	0.09%
54	Scopolin	0.09%
55	山柰酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷-7-O-α-L-阿拉伯呋喃糖苷	0.09%
56	野鸢尾苷	0.08%
57	异丁香油酚	0.08%
58	苦参新醇 R	0.08%
59	6-O-苯甲酰戈米辛 O	0.08%
60	异乌药内酯	0.08%
61	Vitetrifolin B	0.07%
62	芦荟双氢异香豆素 A	0.07%
63	异鼠李素-7-O-鼠李糖-3-O-葡萄糖苷	0.07%
64	表没食子儿茶素(4β,8)-没食子儿茶素	0.07%
65	洋地黄内酯	0.07%
66	藏红花酸	0.06%
67	槲皮万寿菊素-3,4'-二甲基醚	0.06%
68	去乙酰土荆皮甲酸	0.06%
69	3β-乙酰氧齐墩果-12-烯-28-酸	0.06%
70	芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷	0.06%
71	28-Deacetylbelamcandal	0.06%
72	14-去氧-11,12-二去氢穿心莲内酯-19β-葡萄糖苷	0.06%
73	伪山道年	0.06%

## Continued

74	亚莫皂苷元	0.06%
75	19 $\alpha$ -羟基-3-乙酰乌索酸	0.06%
76	茵芋苷	0.05%
77	异鼠李素-3-葡萄糖苷	0.05%
78	刚果草澄茄脂素	0.05%
79	Bistortaside	0.05%
80	千层塔萜烯二醇	0.05%
81	$\alpha$ -雌二醇	0.05%
82	金粟兰内酯 A	0.05%
83	epi-Kansone	0.05%
84	猪去氧胆酸	0.05%
85	5-O-咖啡酰基 - 奎宁酸丁酯	0.05%
86	附子苷	0.05%
87	酸浆苦素 G	0.05%
88	鄂贝酸酯 D	0.05%
89	苦楝萜酮内酯	0.05%
90	水飞蓟亭	0.05%
	<b>总计</b>	<b>100.00%</b>

**Table 2.** Components of TGLG-1 liquid chromatography negative mode  
**表 2.** TGLG-1 液相色谱负模式各组分组成

	组分名	百分比
1	3,5-O-Dicaffeoylquinic acid	17.23%
2	异夏佛托苷	8.52%
3	Scopolin	6.13%
4	(E,E)-9-Oxo-octadeca-10,12-dienoic acid	5.40%
5	1,3,5-三羟基-2-乙氧甲基-6-甲氧基蒽醌	5.07%
6	Coronaric acid	4.73%
7	1,3,5-O-三咖啡酰奎宁酸	4.70%
8	络石苷	3.70%
9	野鸢尾黄素	3.07%
10	芹菜素-6,8-二-C-半乳糖苷	2.90%
11	3-芸香糖槲皮素	2.33%
12	商陆素	2.14%
13	迷迭香酸甲酯	1.81%
14	天师酸	1.79%
15	棉黄苷	1.61%
16	奎尼酸	1.36%
17	水合橙皮内酯	0.98%
18	5,7,8,4'-四羟基黄酮	0.94%



## Continued

19	3-羟基-7-甲氧基黄芩素	0.83%
20	茵陈色原酮	0.76%
21	真菌甾酮 E	0.71%
22	三白草醇 C	0.64%
23	红蓼素	0.63%
24	9,16-二羟基-10,12,14-三烯 - 十八碳酸	0.61%
25	9,12-十八碳二烯酸	0.57%
26	牡荆苷	0.56%
27	大黄素	0.54%
28	3 $\beta$ ydrosantamarine-1-O- $\beta$ -D-glucopyranoside	0.52%
29	苦木素苷 B	0.51%
30	莪术醇	0.49%
31	1,8-二羟基-3,5-二甲氧基吡酮	0.47%
32	橙皮苷	0.44%
33	Isosamarandin	0.42%
34	咖啡酸- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖酯苷	0.42%
35	尼泊尔鸢尾异黄酮	0.42%
36	$\gamma$ -亚麻酸	0.41%
37	Lobetyol	0.40%
38	槲皮万寿菊素-3,4'-二甲基醚	0.40%
39	4-O- $\beta$ -D 吡喃葡萄糖基反式苯丙烯酸	0.39%
40	新替告皂苷元乙酸酯	0.36%
41	蕨素 Y	0.36%
42	(Z)-(1S,5R)- $\beta$ -蒎-10-烯基- $\beta$ -巢菜糖苷	0.36%
43	5,7-二羟基-3'-甲氧基黄酮-4'-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷	0.35%
44	紫菀酮苷 B	0.32%
45	山柰酚-3-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷-7-O- $\alpha$ -L-阿拉伯呋喃糖苷	0.32%
46	金粟兰苷 A	0.32%
47	蟛蜞菊内酯	0.31%
48	金合欢素-7-O-(6"-O-乙酰)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷	0.30%
49	异鼠李素-3-葡萄糖苷	0.30%
50	灵芝酸 H	0.30%
51	5,7,4'-三羟基黄酮-8-C- $\alpha$ -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷	0.28%
52	茜根酸	0.27%
53	(-)-表儿茶素五乙酸酯	0.27%
54	5,7-二羟基色原酮-7- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷	0.26%
55	Medioresinol	0.25%
56	牛蒡酚 A	0.24%
57	藏黄连新苷 A	0.24%
58	十六(烷)酸	0.21%



## Continued

59	远志苷 D	0.21%
60	丹皮酚新苷	0.21%
61	1-羟基-3,7,8-三甲氧基吡酮	0.21%
62	灰毡毛忍冬素 G (3,5-O-双咖啡酰基奎宁酸甲酯)	0.19%
63	6-乙酰基山梗苷甲酯	0.19%
64	龙胆苦苷	0.19%
65	石吊兰素-7-O-[ $\alpha$ -L-鼠李糖基(1 $\rightarrow$ 6)]- $\beta$ -D-葡萄糖苷	0.19%
66	八角莽草毒素 A	0.16%
67	奇任醇	0.16%
68	苯甲醇吡喃木糖(1 $\rightarrow$ 6)吡喃葡萄糖苷	0.16%
69	蓖麻油酸	0.15%
70	异牛蒡酚 C	0.14%
71	十八碳四烯酸	0.14%
72	鸢尾甲苷 A	0.14%
73	7-O-甲基莫诺苷	0.14%
74	5-O-咖啡酰基-奎宁酸甲酯	0.14%
75	原苏木素 A	0.13%
76	Glecholone	0.13%
77	环氧脱水羌活酚	0.13%
78	10-O-乙酰基京尼平苷酸	0.13%
79	野鸢尾苷	0.13%
80	Melazolid A	0.13%
81	反油酸	0.12%
82	蝙蝠葛可林碱	0.12%
83	四氢堆心菊灵	0.12%
84	3-O-反式香豆酰基奎宁酸	0.12%
85	景天庚酮糖	0.12%
86	胡椒酚- $\beta$ -D-葡萄糖苷	0.11%
87	6'-O- $\beta$ -D-葡萄糖基龙胆苦苷	0.11%
88	黄芩苷	0.11%
89	锦葵色素-3-O-(6-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷)-5-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷	0.11%
90	洋地黄内酯	0.10%
91	丁香脂素-4-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷	0.10%
92	(-)-开环异落叶松树脂酚-4-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷	0.10%
	<b>总计</b>	<b>96.01%</b>

从我们的研究中可以得出 TGLG-1 经液质联用技术检测, 正模式共 90 种物质, 负模式共 92 种物质(未统计占比小于 0.1% 的物质), 正、负两种检测模式下异夏佛托苷含量均为第二, 含量前三的物质主要是黄酮类(异夏佛托苷、商陆素)、蒽醌类(1,3,5-三羟基-2-乙氧甲基-6-甲氧基蒽醌)、绿原酸(3,5-O-Dicaffeoylquinic acid)、东莨菪苷(Scopolin)。蒙药童格勒格-1 在临床应用十分广泛[14], 其主要成分经现代药理学研究表

明具有抗炎抑菌、降脂减肥、抗病毒、保肝利胆、抗肿瘤抗癌、抗过敏、降血糖、止咳平喘、止血等药理作用。结合我们实验研究结果本文将对童格勒格研究较多的抗炎、降脂作用展开综述。

### 3. 童格勒格-1 (TGLG-1)抗炎抑菌作用

#### 3.1. 抗炎抑菌作用的成分

野艾蒿因其显著的抑菌作用，兼具价格低廉、分布广泛的特点，被广泛应用于医疗领域中。其发挥抑菌作用的主要成分为多糖、黄酮、及挥发油类。

##### 3.1.1. 多糖类

在孙义玄等人的研究里艾蒿提取物中多糖因其较强的抗氧化能力，及氧自由基清除能力，通过滤纸片法测定多糖的抑菌活性及最低抑菌浓度，已被证实艾蒿多糖对革兰阳性菌抑制作用较强例如：金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌，而对革兰氏阴性菌如大肠杆菌的抑制作用较弱，此外他们还得出艾蒿多糖的抑菌活性对温度、紫外线垂直照射有着稳定性。在酸性环境处理艾蒿多糖时抑菌活性较强，在碱性条件下多糖抑菌活性则减弱。

##### 3.1.2. 黄酮类

作为艾蒿叶提取物中的重要化合物，艾蒿黄酮表现出优秀的抗炎抗氧化作用。李双等人在研究艾蒿提取物对酒精诱导的胃炎保护作用时发现，从艾蒿提取物分离出的黄酮类化合物可以下调 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞的促炎细胞因子水平，并在抗氧化试验中消除自由基[15]。体外实验也证明了艾蒿黄酮的抗炎作用。在一项验证艾蒿总黄酮体内外抗氧化应激实验中，研究人员将秀丽隐杆线虫与三种不同浓度的艾蒿总黄酮提取物共培养在过氧化氢和热刺激下，通过检测线虫体内相关抗氧化酶活力和丙二醛(MDA)的含量，发现艾蒿总黄酮提取物极显著的延长了线虫在热应激和过氧化氢氧化应激条件下的生存时间，并且极显著提高了线虫体内抗氧化产物超氧化物歧化(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活力。同时实验还发现艾蒿总黄酮提取物对各种自由基(羟自由基、ABTS+自由基和 DPPH 自由基)的清除能力呈剂量 - 效应关系[16]。利用艾蒿提取物黄酮类成分抗炎的特性，韩国一家公司开发出了一款名为 DA-9601 (stilen)®的药物，以艾蒿黄酮为主要成分，该药已被证明具有抗炎、胃黏膜保护的作用，现已经 FDA 批准上市[17]。

##### 3.1.3. 挥发油类

挥发油类(AEEO)是艾蒿的另一类主要活性成分提取物，艾蒿挥发油的有效成分主要为：单萜与其衍生物、倍半萜与其衍生物、酮(醛)类、醇(酚)类、酸(酯)类、烷(烯)烃类等化学成分[18]在 GE Y B 等人的研究中发现艾蒿挥发油能显著抑制由二甲苯、冰醋酸和卡拉胶引起的小鼠炎症。与此同时研究人员通过使用不同的给药途径，观察艾蒿挥发油抗炎效果得出艾蒿挥发油皮肤渗透性优于胃肠道吸收，与经口灌胃胃肠道吸收相比 AEEO 通过皮肤给药生物利用度更高，能发挥更好的药理作用[19]。作为艾蒿提取物的重要部分近些年对艾蒿挥发油类抗炎机制的研究也在逐渐深入，在感染和炎症的急性初级反应过程中信号传导及转录激活蛋白(STAT)信号通路与酪氨酸激酶 JAK 是参与其基因调控的重要一环，艾蒿挥发油可通过对上游 JAK2 的磷酸化和 STAT1 信号通路下游的 TYR701，STAT3 中的 TYR705 抑制作用，在不影响 JAK，STAT 蛋白总水平来达到抗炎作用[20]。曹谨玲团队在研究艾叶挥发油对革兰阴性杆菌细胞壁成分即脂多糖诱导的巨噬细胞抗炎作用时发现，艾叶挥发油能通过抑制细胞炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 MCP- 1)的分泌来体现其抗炎作用 LPS 组 RAW24.7 细胞 NO 含量比对照组显著升高，5、10、20  $\mu\text{g/mL}$  AEEO 组 RAW24.7 细胞 NO 含量比 LPS 组均显著降低，且呈现一定的剂量效应关系[21]。

## 4. 童格勒格-1 (TGLG-1)降脂作用的机制

野艾蒿在我国有着较广泛的分布,尤其在内蒙古地区,有着丰富的资源虽然 TGLG-1 的临床疗效在蒙医临床上得到了患者的肯定,但其具体的降脂减肥的机制还未达成共识,目前在国内外对 TGLG-1 减肥降脂的机制研究主要有以下 3 种。

### 4.1. 增强 LDL-R 的表达来达到降低血脂的作用[22]

在周成江等人的研究中,首先制备成大鼠肝细胞株然后又制备出蒙药 TGLG-1 的四种粗提物,包括乙酸乙酯、正丁醇、乙醇、石油醚的 TGLG-1 提取物。将大鼠肝细胞分成 5 组(一组对照组,四组实验组)。将四种粗提物按计算好的给药浓度与正常大鼠肝细胞混合培养 24 h 后,采用逆转录 PCR 法测定大鼠肝细胞低密度脂蛋白受体的 mRNA 表达水平。实验结果表明 TGLG-1 正丁醇组、乙酸乙酯组的大鼠正常肝细胞中低密度脂蛋白受体 mRNA 的相对含量高于对照组,经统计学分析具有显著性差异。这意味着 TGLG-1 正丁醇和乙酸乙酯的提取物能增强大鼠正常肝细胞低密度脂蛋白受体基因的表达,进而加快血浆中低密度脂蛋白的清除,达到调控血脂水平的药物作用。

### 4.2. 降低 TNF- $\alpha$ 表达来影响脂肪代谢[23]

在与张艳杰、王登奎等人的合作科研中,通过给高血脂小鼠模型用配制好的 TGLG-1 水煎液灌胃,在六周后成功检测老鼠身体各脏器体积和血脂水平的变化,并密切观测肝脏的形态变化情况;又利用免疫细胞化学法来测定脂肪组织 TNF- $\alpha$  的表达程度和脂肪细胞数量的改变情况。试验结果显示,用蒙药 TGLG-1 水煎液连续处理六周后,大鼠血清中的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平下降,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显升高( $P < 0.01$ ),肝组织脂肪变性有所缓解;免疫组织化学检测的结果表明,高脂大鼠的脂肪组织中 TNF- $\alpha$  表达要高于其它 3 组,而蒙药 TGLG-1 治疗组是表达最低的( $P < 0.01$ )。通过已有的研究成果 TNF- $\alpha$  可以通过促使脂类溶解,从而导致血浆游离脂肪酸(NEFA)的水平增加从而抑制胰岛素受体,具有降血浆中低胰岛素水平的效果,导致高脂血症和 II 型糖尿病的发生[24]。利用这项实验结果,张艳杰团队确定了 TGLG-1 不仅会影响肥胖症病人的正常血脂水平,还可以通过降低 TNF- $\alpha$  的表达与水平,来影响脂类代谢和与肥胖症有关的各种合并症的产生、进展等,但具体的分子机理目前还未完全清楚,还有待于进一步的深入研究。

### 4.3. 增强肝细胞 BRL 株 B 族 I 型清道夫受体表达[25]

周成江,和彦苓等通过和机制一相似的试验方法,将四种萃取物在对健康老鼠肝细菌培育二十四小时后,通过逆转录聚合酶链反射(RT-PCR)计算出健康老鼠肝细菌 SR-BI mRNA 的表达程度。试验结果表明,蒙药童格勒格-1 (TGLG-1)等 4 种提取物,均能使患者的肝细菌中 SR-BI mRNA 的浓度显著超过对照组。从而得出结论:蒙药童格勒格-1 的提取物中有能明显增强大鼠正常肝细胞 SR-BI 的基因表达的成分,进而促进高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)的选择性摄取,对动脉粥样硬化进程起抑制作用。

TGLG-1 的原材料野艾蒿在我国有着较广泛的分布,尤其在内蒙古地区,有着丰富的资源[26]。结合液质联用法检测结果和文献查找我们发现 TGLG-1 主要成分中包含有绿原酸(CGA)、朝鲜蓟酸。最近一项研究表明 CGA 可能通过抑制糖酵解和脂肪酸代谢水平,降低 M1 型巨噬细胞促炎症细胞因子的 mRNA 表达,使 M1 型巨噬细胞炎症极化过程负调控[27]。这一研究也为 TGLG-1 降脂抗炎的药物功效提供了强有力的分子学证据。TGLG-1 的其他成分还包括多种不饱和脂肪酸、亚油酸,其中以亚油酸的含量最高,而亚油酸已被证实具有预防动脉硬化、高胆固醇血症和高血脂症的作用[28] [29] [30]。李鹏超等人研究发现食用天然富含 CLA 的食物可能是控制肥胖的较好选择。且文中也强调了运动结合 CLA 补充减脂效果

最佳[31]。

TGLG-1 另一重要成分东莨菪苷(Scopolin)液质联用技术负模式检测含量第三的物质,有国外学者对其降脂作用及其机制进行过深入研究。在 Ahyoung Yoo 等人探究东莨菪苷对高脂饮食(HFD)诱导的小鼠肝脏脂肪变性是否有有益作用的实验中发现,东莨菪碱能显著缓解高脂饮食诱导下的小鼠肝脏脂肪变性,改善肝组织脂滴参数、肝脂水平、血浆 AST、ALT 活性及脂联素水平。Ahyoung Yoo 等人在随后的机制探索实验中发现东莨菪苷发挥上述降脂功效的机制可能与 SREBP1c 蛋白去乙酰化的增加和随后脂质生成基因(LXR $\alpha$ , ACC, LPL 和 FAS)的下调有关,以及 PGC-1 $\alpha$  蛋白去乙酰化的增加和脂肪酸氧化相关基因(PPAR $\alpha$  和 CPT1)的上调有关[32]。

## 5. TGLG-1 治疗酒精性骨质疏松(AOP)的潜在药理学价值

长期大量饮酒和与酒精有关的疾病会对心脏,大脑,肝脏,肌肉和骨骼等多个器官产生各种有害影响[26]而且有研究表明长期大量酗酒与骨骼重塑受损和骨折风险增加正相关[33]。酒精性骨质疏松在国际上被界定为一类渐进性的全身性骨质病变,其主要特点体现为骨质形成与骨吸收之间的失衡。与非酒精性骨质疏松患者相比 AOP 患者骨折风险和骨折延迟愈合风险更大[34]。受气候、历史、人文等因素的影响,在北方高寒地带如内蒙地区,喝酒群体的规模较大,喝酒时间比较频繁、单次酒精饮品用量高、酒精度数较高、且多以酒精度数高的白酒为主的特点,这些因素将极大地增加当地人民罹患 AOP 的风险。而一旦 AOP 患者发生骨折就会导致较高的致死致残率,这将给患者家庭及国家社会带来沉重的负担[9]。AOP 的产生、发展过程与骨骼代谢的相关激素、营养、遗传、生存环境等诸多因素相关,但目前对其更详细的发病机制尚不明确,多种机制参与其中,有待进一步研究。现代医学研究表明人体摄入的酒精主要通过改变 MSCs、成骨细胞、破骨细胞等的增殖、分化,进而引起骨组织形成减少的同时,脂肪组织不断增多,肠道微环境改变等一系列病理生理变化,最终形成骨质疏松[10] [35] [36]。针对 AOP 的治疗戒酒是首要治疗方案,但是有些酒精依赖患者难以戒断,仍需药物辅助治疗以延缓疾病进展。防治 AOP 的药物目前有促进骨骼钙化药、骨吸收抑制剂,中药等,但在服药期间应避免过度饮酒,保持良好的生活习惯[37]。近年来抗骨硬化蛋白(sclerostin)药物,组织蛋白酶 K 抑制剂、植物提取物异黄酮类物质等新药也受到研究重视[2] [7] [38]。根据现有的研究表明蒙药 TGLG-1 在治疗及延缓 AOP 病程方面有着良好的前景。其包含的有效成分通过对脂肪代谢进行调节来发挥降脂抗炎的作用,而上文提及的 AOP 进展过程中会促进 BMMSCs 的成脂向分化并上调炎症因子的表达,那么如果发挥 TGLG-1 的降脂抗炎作用进行对 AOP 的针对治疗,是否可以改善 AOP 疾病发展进程,鉴于目前对 TGLG-1 的研究仍停留在有效成分提取与分离、药理学作用研究等方面,随着现代科学技术的不断发展进步,建议在今后可采用网络药理学、分子生物学等多种研究方法展开对 TGLG-1 降脂抗炎作用及治疗 AOP 的潜在药理学价值的深入研究,明确药物核心药效成分的组成,为研发治疗 AOP 的更为有效的新药物奠定基础。

## 6. 小结与展望

作为蒙古族人民制作单味蒙药 TGLG 的原材料,野艾蒿具有分布广泛,资源量巨大的特点,自古就有药食同源[39]的优势,我们为明确其化学成分及生物学活性,采用液质联用的技术对其成分进行了分析,并通过查阅国内外文献的方式总结了目前对野艾蒿研究较多的抗炎、降脂的生物学作用。野艾蒿发挥抗炎作用的主要成分包括多糖、黄酮、挥发油类物质。其中艾蒿多糖对格兰阳性菌抑制作用较强,利用艾蒿黄酮抗炎的特性已经开发出经 FDA 批准的新药;艾蒿挥发油类中发挥抗炎作用的主要为萜类化合物,通过不同给药方式发挥不同强度的抗炎作用,目前研究显示对上述三类物质抗炎的机制还在不断探索验证。此外蒙药童格勒格(TGLG-1)的减肥降脂疗效显著,在蒙医临床已经应用多年,大多数有降脂作用的



天然中草药主要是因为其包含不饱和脂肪酸和黄酮类物质,通过这些成分来达到调节血脂,改善动脉粥样硬化水平的[40],前一阶段的研究已证实 TGLG-1 降脂的有效成分包括绿原酸(CGA)、朝鲜蓟酸,其他成分如不饱和脂肪酸、亚油酸也有一定的降脂功效。近些年的动物实验研究表明 TGLG-1 的乙酸乙酯粗提物中是降脂效果最明显的,而且在国内的研究中其降脂作用的机制主要是通过 1) 增强 LDL-R 的表达从而降低血脂; 2) 降低 TNF- $\alpha$  的表达来影响脂肪代谢; 3) 增强肝细胞 BRL 株 B 族 I 型清道夫受体表达进而促进高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)的选择性摄取,对动脉粥样硬化病程进展起抑制性作用。因为未予以 TGLG-1 足够的重视,对其研究还十分欠缺。TGLG-1 的药理学及分子生物学研究亟待开展。AOP 在疾病进展过程中会促进 BMMSCs 成脂向分化并上调炎症因子表达,1965 年有学者首先发现过度饮酒者尸体标本中非脂肪骨量明显降低[41]。那么,如果发挥 TGLG-1 降脂和抗炎的作用进行 AOP 的针对性治疗,是否可以改善 AOP 病程,延缓其病情发展?目前利用 TGLG-1 治疗 AOP 尚未见文献报道。TGLG-1 此方面的潜在药理学价值有待进一步发掘。

## 基金项目

1) 内蒙古科技厅科技计划项目(2021GG0174); 2) 内蒙古自治区科技计划项目(2022YFSH0022); 3) 内蒙古科技厅计划项目(2020GG0195); 4) 内蒙古自治区自然科学基金项目(2019MS08158); 5) 内蒙古科技厅科技计划项目(2022YFSH0020); 6) 内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZZ22665)。

## 参考文献

- [1] 高效液相色谱法对艾蒿及艾的分析[J]. 国外医学(中医中药分册), 1994(1): 47-48.
- [2] Engelke, K., et al. (2015) Odenacatib Treatment Affects Trabecular and Cortical Bone in the Femur of Postmenopausal Women: Results of a Two-Year Placebo-Controlled Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, **30**, 30-38. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2292>
- [3] 曹玲, 等. 艾叶的化学成分、药理作用及产品开发生研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 918-923.
- [4] 王璐. 艾蒿的抑菌作用研究进展[J]. 山东化工, 2021, 50(24): 103-105.
- [5] Jones, P., Lamdin, R. and Dalziel, S.R. (2020) Oral Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs versus Other Oral Analgesic Agents for Acute Soft Tissue Injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **8**, CD007789. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007789.pub3>
- [6] 胡锦涛, 等. 口服非甾体抗炎药临床镇痛综合评价与遴选标准专家共识[J]. 医药导报, 2023, 42(9): 1270-1280.
- [7] Xu, Z.W., Li, N.H., Wooley, P.H., Yang, S.Y. and Jiang, Y.P. (2013) Naringin Promotes Osteoblast Differentiation and Effectively Reverses Ovariectomy-Associated Osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Science*, **18**, 478-485. <https://doi.org/10.1007/s00776-013-0362-9>
- [8] Im, P.K., et al. (2023) Alcohol Consumption and Risks of More than 200 Diseases in Chinese Men. *Nature Medicine*, **29**, 1476-1486. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02383-8>
- [9] Liu, H., Li, W., Liu, Y.S., Zhang, X. and Zhou, Y.S. (2015) Co-Administration of Aspirin and Allogeneic Adipose-Derived Stromal Cells Attenuates Bone Loss in Ovariectomized Rats through the Anti-Inflammatory and Chemotactic Abilities of Aspirin. *Stem Cell Research & Therapy*, **6**, Article No. 200. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0195-x>
- [10] Luo, Z., et al. (2017) Cellular and Molecular Mechanisms of Alcohol-Induced Osteopenia. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **74**, 4443-4453. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2585-y>
- [11] 陈昌婕, 罗丹丹, 苗玉焕, 等. 艾种质资源挥发性成分分析与评价[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(15): 3814-3823.
- [12] 王宇卿, 耿榕徽, 张须学. 宛艾及其他产地艾叶 GC-MS 比较分析[J]. 国医论坛, 2018, 33(4): 58-61.
- [13] Liu, Y., et al. (2021) From Longevity Grass to Contemporary Soft Gold: Explore the Chemical Constituents, Pharmacology, and Toxicology of *Artemisia argyi* H.Lév. & Vaniot Essential Oil. *Journal of Ethnopharmacology*, **279**, Article ID: 114404. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114404>
- [14] 梁欢, 卢金清, 戴艺, 等. HS-SPME-GC-MS 结合化学计量法对不同产地艾叶药材挥发性成分的比较分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(18): 85-90.

- [15] Li, S., Zhou, S.B., Yang, W. and Meng, D.L. (2018) Gastro-Protective Effect of Edible Plant *Artemisia argyi* in Ethanol-Induced Rats via Normalizing Inflammatory Responses and Oxidative Stress. *Journal of Ethnopharmacology*, **214**, 207-217. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.023>
- [16] 胡倩, 李静, 刘大会, 等. 艾叶总黄酮提取物体内抗氧化活性研究[J]. 食品工业科技, 2021, 42(6): 304-309.
- [17] Seol, S.Y., et al. (2004) DA-9601 for Erosive Gastritis: Results of a Double-Blind Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial. *World Journal of Gastroenterology*, **10**, 2379-2382. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i16.2379>
- [18] 张雪琳, 陈新旺, 吴毅明. 近 10 年来艾叶挥发油的化学成分及药理活性研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 111-118.
- [19] Ge, Y.B., et al. (2016) Anti-Inflammatory and Blood Stasis Activities of Essential Oil Extracted from *Artemisia argyi* Leaf in Animals. *Journal of Natural Medicines*, **70**, 531-538. <https://doi.org/10.1007/s11418-016-0972-6>
- [20] Stark, G.R. and Darnell Jr., J.E. (2012) The JAK-STAT Pathway at Twenty. *Immunity*, **36**, 503-514. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.03.013>
- [21] 曹谨玲, 陈剑杰, 李丽娟, 等. 艾叶挥发油对脂多糖诱导的巨噬细胞的抗炎作用[J]. 动物营养学报, 2021, 33(6): 3479-3486.
- [22] 周成江, 和彦苓, 周立社, 等. 蒙药童格勒格-1 四种粗提物对大鼠肝细胞 BRL 株低密度脂蛋白受体基因表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2008, 25(3): 186-189.
- [23] 张艳杰, 王登奎, 吴刚, 等. 蒙药童格勒格-1 对高脂大鼠的降脂作用及其机制研究[J]. 包头医学院学报, 2014(5): 5-8.
- [24] 卢东晖, 张帆, 阴慧清, 等. 2 型糖尿病胰岛素抵抗与 TNF- $\alpha$ 、肥胖的关系[J]. 中华全科医学, 2008, 6(11): 1113-1114.
- [25] 张智燕, 周立社, 和彦苓, 等. 蒙药童格勒格-1 对大鼠肝细胞 BRL 株 B 族 I 型清道夫受体表达的影响[J]. 内蒙古中医药, 2008(24): 24-25.
- [26] Miranda, R.C., et al. (2010) MicroRNAs: Master Regulators of Ethanol Abuse and Toxicity? *Alcohol: Clinical and Experimental Research*, **34**, 575-587. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01126.x>
- [27] 蓝春花, 孟玲, 陈成英, 等. 绿原酸抑制糖酵解及脂肪酸代谢调控 M1 型巨噬细胞极化[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(20): 2440-2444.
- [28] 张曦, 朱明芳, 吴淑辉, 等. 基于 TRPV1/AMPK 通路探讨石榴皮总多酚对亚油酸诱导的人皮脂腺细胞脂质合成的影响[J]. 中草药, 2023, 54(14): 4538-4547.
- [29] 左波, 钟国廷, 任杰, 等. 循环亚油酸水平与动脉粥样硬化风险的因果关联: 一项两样本孟德尔随机化研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(11): 2046-2052.
- [30] 徐晚秋, 曾位森, 白杨, 等. 共轭亚油酸生物合成及生理功能机制研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(11): 1371-1375.
- [31] 李鹏超, 顾学艳. 共轭亚油酸对脂质代谢和身体成分组成影响的研究进展[J]. 食品科学, 2022, 43(7): 373-380.
- [32] Yoo, A., et al. (2017) Scopolin Ameliorates High-Fat Diet Induced Hepatic Steatosis in Mice: Potential Involvement of SIRT1-Mediated Signaling Cascades in the Liver. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 2251. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02416-6>
- [33] Sampson, H.W. (2002) Alcohol and Other Factors Affecting Osteoporosis Risk in Women. *Alcohol Research & Health*, **26**, 292-298.
- [34] 胡细连. 酒精性骨质疏松的研究现状分析[J]. 中外医学研究, 2017, 15(17): 162-164.
- [35] 韦丽霞, 范冰冰, 吴涤. 酒精性骨质疏松发病机制的研究进展[J]. 包头医学院学报, 2022, 38(4): 81-85.
- [36] 杨亚锋, 高伟, 徐培福, 等. 肠道微生态与酒精性骨质疏松症发病机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(7): 1073-1076.
- [37] 黄宏兴, 王广伟, 王高峰. 饮酒与骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(7): 533-537.
- [38] Recker, R.R., et al. (2015) A Randomized, Double-Blind Phase 2 Clinical Trial of Bloszumab, a Sclerostin Antibody, in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *Journal of Bone and Mineral Research*, **30**, 216-224. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2351>
- [39] 王广林, 刘辉, 王春生, 等. 野艾蒿主要营养及其食用安全性研究[J]. 合肥师范学院学报, 2021, 39(3): 1-6.
- [40] Lu, J.L., Li, Z., Guo, L.M. and Zhang, L.B. (2018) Sesquiterpene Lactones with COX-2 Inhibition Activity from *Artemisia lavandulaefolia*. *Chemistry & Biodiversity*, **15**, e1700548. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700548>
- [41] Saville, P.D. (1965) Changes in Bone Mass with Age and Alcoholism. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **47**, 492-499. <https://doi.org/10.2106/00004623-196547030-00005>