

青蒿素及其衍生物在肉鸡生产中的应用

金瑶瑶^{1,2}, 丁冉冉^{1,2}, 袁艳枝^{1,2}, 席燕燕², 李绍钰^{2*}

(1. 河南农业大学动物科技学院, 河南郑州 450002;

2. 河南省农业科学院畜牧兽医研究所, 河南郑州 450002)

摘要:青蒿素是从中药青蒿中提取的一种具有抗寄生虫、抗氧化、抗炎等生理功能的倍半萜内酯类化合物,系天然的饲料添加剂。在饲料中添加青蒿素及其衍生物可抗鸡球虫、缓解热应激对肉仔鸡造成的损伤、改善生产性能等。文章阐述了青蒿素及其衍生物的生理功能和作用机制,在肉鸡生产中的应用,为更好地研究和应用青蒿素及其衍生物提供参考依据。

关键词:青蒿素;青蒿素衍生物;生理功能;肉鸡生产

中图分类号:S816.7

文献标识码:A

文章编号:1004-6364(2021)04-83-06

Application of Artemisinin and Its Derivatives in Poultry Production

JIN Yaoyao^{1,2}, DING Ranran^{1,2}, YUAN Yanzhi^{1,2}, XI Yanyan², LI Shaoyu^{2*}

(1.College of Animal Science and Technology,

Henan Agricultural University, Zhengzhou, Henan 450002;

2.Institute of Animal Husbandry and Veterinary Science,

Henan Academy of Agricultural Sciences, Zhengzhou, Henan 450002)

Abstract: Artemisinin is a sesquiterpene lactone compound extracted from the traditional Chinese medicine *Artemisia annua* with antiparasitic, antioxidant, anti-inflammatory and other physiological functions. It is a natural feed additive. Adding artemisinin and its derivatives to the diet can resist chicken coccidia, relieve the damage caused by heat stress to broilers, and improve the production performance. The article described the physiological functions and mechanism of artemisinin and its derivatives, and its application in broiler production, providing a reference for further study and application of artemisinin and its derivatives.

Key words: artemisinin; artemisinin derivatives; physiological function; broiler production

随着我国经济的发展,人们对禽产品质量、家禽生态安全等越来越重视,畜禽饲料中的抗生素的长期使用而带来的负面问题也越来越明显。许多国家出台了禁止促生长类抗生素在畜禽生产中使用的政策,我国于2020年12月31日全面禁用饲用抗生素,因此,寻找天然绿色的抗生素替代品成为大势所趋。青蒿是我国的传统中药,其在世界

范围内被广泛种植,两千多年前就发现其有抗疟作用^[1]。青蒿经过复杂处理,可提取青蒿素,后者是一种倍半萜内酯类化合物。随着科技进步,我国科学家又研制出多种高效的青蒿素衍生物,如蒿甲醚、蒿乙醚、双氢青蒿素、青蒿琥酯等。青蒿素及其衍生物都具有抗疟^[2,3]、抗球虫^[4]、抗炎^[5]和抗肿瘤^[6]等生理功能,可成为天然绿色的抗生素

收稿日期:2020-09-22;修回日期:2020-11-02

基金项目:现代农业产业技术体系建设专项资金(CARS-41-G19)

作者简介:金瑶瑶(1996-),女,硕士研究生,研究方向为动物营养与饲料科学,E-mail:1298242440@qq.com

*通讯作者:李绍钰(1965-),男,博士,研究员,主要从事动物营养与畜禽生产过程控制研究,E-mail:lsy9617@aliyun.com

http://www.cnki.net

替代品。目前,青蒿素及其衍生物在家禽生产中的应用、作用机制尚处于探索阶段。本文以近年来国内外相关研究为背景,总结了青蒿素及其衍生物的生理功能,其在肉鸡生产中的应用,以供参考。

1 青蒿素及其衍生物的理化性质

青蒿素(分子式 $C_{15}H_{22}O_5$),具有过氧键和 δ -内酯环的倍半萜内酯类化合物,分子中有7个手性中心(见图1),分子量282.33,无色针状结晶,熔点 $156\sim 157\text{ }^\circ\text{C}$,易溶于氯仿、丙酮和冰醋酸,溶于甲醇、乙醇和乙醚,难溶于水。我国科学家在对青蒿素的官能团进行一系列修饰后得到其衍生物,衍生物分子中均具有过氧桥键,也属倍半萜内酯类化合物。将青蒿素C10位上羧基还原为羟基即可得到双氢青蒿素,进一步烷基化得到蒿甲醚,若进一步酯化便可得到青蒿琥酯。蒿甲醚、双氢青蒿素和青蒿琥酯均为白色结晶,易溶于三氯甲烷、丙酮,微溶于甲醇、乙醇,几乎不溶于水或微溶于水。并且青蒿素及其衍生物中均含有特殊的过氧键,使其表现出对热不稳定,易受还原性物质、湿热环境的作用而分解^[7]。

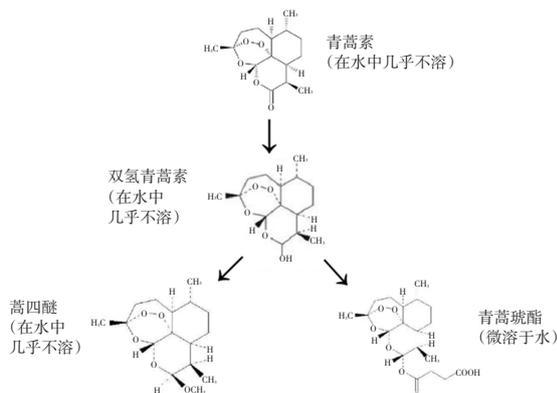


图1 青蒿素及其衍生物结构式

2 青蒿素及其衍生物的生理功能及其作用机制

2.1 抗球虫作用

球虫病是危害家禽养殖业的急性流行性寄生虫病,感染球虫的鸡群死亡率可达80%。因抗球虫药的不合理使用或长期滥用,使得鸡球虫对常规抗球虫药出现了耐药性,寻找新的抗球虫药迫在眉睫。青蒿素及其衍生物除对疟原虫有疗效外,也可用于防治鸡球虫病。

球虫的发育过程离不开 Ca^{2+} 的作用。Cacho等^[9]发现在鸡的日粮中添加 $10\sim 17\text{ mg/kg}$ 青蒿素,

能降低柔嫩艾美耳球虫卵囊的排出量和肠道病变指数,降低卵囊孢子化率;超微结构分析显示,青蒿素抑制球虫卵囊壁的形成,使正在发育的卵囊死亡,降低卵囊孢子化率;免疫荧光试验显示,青蒿素可抑制球虫大配子肌浆内质网钙ATP酶的表达,影响球虫卵囊壁的形成,从而造成球虫体内 Ca^{2+} 稳态失衡,损伤球虫配子的发育,达到抗球虫作用。线粒体存在于球虫发育的各个阶段,尤其是在裂殖生殖阶段,此时细胞中线粒体也最为活跃^[9]。Mo等^[10]试验发现,应用青蒿素可显著降低柔嫩艾美耳球虫第二代裂殖子线粒体膜电位,升高病鸡盲肠组织中促凋亡相关的蛋白酶caspase-3表达,降低凋亡抑制蛋白Bcl-2的表达,提高第二代裂殖子的凋亡率,从而发挥抗球虫效果。提示,青蒿素可以通过干扰裂殖子线粒体膜电位、增加促凋亡蛋白的表达,达到抗球虫效果。此外,莫平华等^[11]研究还显示,鸡饲料中添加 125 mg/kg 青蒿素,球虫第二代裂殖子微线基因(*EtMIC1*、*EtMIC2*、*EtMIC3*、*EtMIC4*、*EtMIC5*)mRNA转录量显著下降,减少侵入盲肠组织中的裂殖子数量,缓解盲肠组织病变。表明青蒿素可以通过减少入侵肠道第二代裂殖子的数量来达到抗球虫的作用。

综上,青蒿素及其衍生物发挥抗球虫作用主要有3个途径:①通过使球虫细胞 Ca^{2+} 稳态失衡抑制球虫配子发育;②降低球虫第二代裂殖子线粒体膜电位,增加促凋亡蛋白表达量,提高第二代裂殖子凋亡率;③抑制球虫第二代裂殖子微线基因mRNA转录,减少侵入肠道组织的第二代裂殖子数量。

2.2 抗氧化作用

Nrf2可激活抗氧化反应元件ARE,以调控机体生成各类抗氧化蛋白,从而减轻ROS对机体造成的损伤^[12]。机体正常时,Nrf2与其阻抑蛋白Keap1结合,在细胞质中被蛋白酶快速降解。但当机体受到氧化应激时,Nrf2被诱导,改变其核心构象,进入细胞核中,并结合ARE,激活抗氧化酶和II相解毒酶的mRNA和蛋白表达,从而增强机体的抗氧化能力。

青蒿素及其衍生物可通过提高机体抗氧化酶活、Nrf2的基因和蛋白表达,缓解氧化应激。青蒿素和双氢青蒿素能通过上调Nrf2和HO-1蛋白表达;激活与抗氧化相关的Nrf2/HO-1信号通路,显

著提升下游抗氧化酶SOD和GSH活性,降低MDA含量^[13,14];对热应激状态下爱拔益加肉鸡的饲料中添加1.00 g/kg酶处理的青蒿,可提高肉鸡肝细胞中*Nrf2*和*HO-1* mRNA水平,降低机体中MDA含量^[15];在断奶仔猪的饲料中添加80 mg/kg双氢青蒿素,可使被LPS处理的仔猪体内*Nrf2*基因表达含量增加,显著增高与抗氧化相关的酶类(CAT和GPx)mRNA和蛋白表达^[16]。综上,青蒿素及其衍生物通过将其自身作为诱导剂,促进抗氧化信号通路中相关基因*Nrf2*的表达,促进其下游抗氧化酶类的表达,提高机体抗氧化能力。

2.3 抗炎作用

NF- κ B是机体重要的转录元件,参与*iNOS*、*COX-2*、*IL-1*、*IL-6*、*TNF- α* 等炎症相关基因的转录和表达,故在机体炎症反应、自身免疫系统中具有重要作用^[17]。青蒿素类药物通过抑制NF- κ B的核转录,阻止其抑制蛋白I- κ B的降解,进而影响受NF- κ B调控的炎症因子的转录表达^[18]。青蒿琥酯通过抑制TLR4、TLR9表达和NF- κ B活性,从而减少NF- κ B调控的IL-6、TNF- α 炎症因子的释放^[19];青蒿素能通过抑制NF- κ B p65蛋白以及NF- κ B基因表达,从而使TNF- α 、IL-6水平降低^[20],同时青蒿素也能抑制感染柔嫩艾美耳球虫的肉鸡盲肠组织中NF- κ B和*IL-17* mRNA表达^[4];双氢青蒿素通过有效降低NF- κ B p65、p-p88的表达,阻拦NF- κ B通路的活化,从而使炎症因子IL-1 β 在体内的水平降低^[21]。

另外研究表明,青蒿素可通过降低STAT3途径,减少Th17的分泌,减少由Th17分化的炎症因子的表达,从而降低体内IL-6的含量,提高TGF- β 水平;并且青蒿素还可通过诱导调节性T细胞(Tregs)的产生,发挥其抗炎效果^[22]。

此外,青蒿素及其衍生物还可通过抑制诱导型一氧化氮合酶(*iNOS*)和环氧化酶-2(*COX-2*)基因的表达,降低体内炎症因子含量,减轻炎症反应。*iNOS*和*COX-2*通常伴随与炎症反应,其通过合成NO和前列腺素E2(PGE2),参与炎症反应。青蒿素可抑制LPS诱导的*iNOS*基因表达^[23];青蒿素类化合物SM905能抑制*iNOS*和*COX-2*的转录和表达^[24];青蒿琥酯可抑制*iNOS* mRNA和*iNOS*蛋白表达,降低NO、TNF- α 含量^[25]。

综上,青蒿素发挥抗炎作用主要有3个途径:

①通过抑制NF- κ B的活化,影响受NF- κ B调控的炎症因子表达;②通过调节Th/Treg,减少炎症因子的释放,发挥抗炎作用;③通过抑制具有诱导炎症反应发生的酶类活性,例如抑制*iNOS*和*COX-2*的基因表达和活性,减少机体炎症物质的生成,从而改善炎症反应。

3 青蒿素及其衍生物在肉鸡生产中的应用

过往的研究中,青蒿素及其衍生物主要集中于抗疟疾、抗鸡球虫等方面。随着科技的进步,青蒿素及其衍生物的更多生理功能被发现,添加在肉鸡饲料中,除了抗球虫外,还可以抗热应激,改善肠道形态和生产性能等。

3.1 防控鸡球虫病

在家禽生产中,球虫病严重影响鸡的生长发育,青蒿素及其衍生物对鸡球虫病具有良好的防治效果。黄杰等^[26]以柔嫩艾美耳球虫感染黄羽肉鸡,用20 mg/kg青蒿素+60 mg/kg癸氧喹酯治疗试验鸡,试验鸡体重有所增加,精神状态良好、未出现血便等球虫病症状,粪便未见球虫卵囊;盲肠肠绒毛结构正常,肠黏膜损伤不明显,且无球虫虫体,表明青蒿素与癸氧喹酯联用具有强大的抗球虫效果。陈永亮等^[27]也发现150 mg/kg青蒿素+150 mg/kg二甲氧苄啶联用处理感染柔嫩艾美耳球虫的黄羽肉鸡,其在改善病鸡精神状态、存活率、卵囊排出量等方面存在优势。0.5~1.0 mg/kg青蒿石油醚提取物颗粒,显著降低艾美耳球虫对肉仔鸡死亡率、腹泻率的影响,抑制肠道组织的炎症,减轻艾美耳球虫对肠道造成的损伤,显著降低卵囊排出量^[28];饮水或饲料中添加青蒿水提液和青蒿素,能显著降低感染柔嫩艾美耳球虫肉鸡血清中NO和NOS的含量,减轻肠道损伤,降低鸡只死亡率^[29];青蒿乙醇提取物与姜黄混合物,对感染堆型艾美耳球虫和巨型艾美耳球虫生长后期肉仔鸡死亡率有降低趋势^[30]。提示,青蒿素及其衍生物的抗球虫效果可能与球虫细菌分型和青蒿素及其衍生物添加剂量、给药方式和给药时间有关。

3.2 缓解肉鸡热应激

我国肉鸡一般采用集约化养殖,肉鸡羽毛覆盖全身且无汗腺,在炎热夏季,易出现热应激,严重影响鸡的生长性能,甚至会出现大量死亡,不利于肉鸡养殖业的发展^[31]。在爱拔益加肉鸡饲料中添加0.75~1.25 g/kg酶处理青蒿,可缓解热应激对

肉仔鸡造成的损害,提高肉仔鸡血液中抗氧化酶活性、T₃的含量,促进肉仔鸡生长^[32];提高肉仔鸡对饲料中EE、CP、OM的表观利用率,缓解热应激对肉仔鸡小肠中麦芽糖酶和蔗糖酶的抑制;提高热应激状态下肉仔鸡空肠中脂肪酶、胰蛋白酶含量,提高了空肠SIgA和IgG浓度,增加了空肠绒毛高度、绒毛高度与隐窝比,改善了热应激状态下肉仔鸡的肠道形态,减轻了热应激对肉仔鸡造成的生长性能下降和肠道损伤^[33,34];热应激状态下,向科宝肉鸡饲料中加入0.005%青蒿油和1%青蒿粉混合制剂,具有提高肉鸡脾脏、法氏囊等趋势,抑制肉仔鸡盲肠内容物中的大肠杆菌和葡萄球菌等有害菌,促进乳酸杆菌的生长^[35]。青蒿素及其衍生物能缓解热应激对肉仔鸡造成的损伤可能是因为其提高热应激状态下肉仔鸡肠道中消化酶的含量,促进肠道绒毛发育,抑制肠道有害菌的产生,促进有益菌的增殖,改善肠道内环境;发挥了抗氧化抗炎作用,减轻热应激对肉仔鸡带来的负面损伤,改善生长性能。

3.3 改善肉鸡生长性能

青蒿素及其衍生物能改善肉鸡生长性能。Sani等^[36]研究表明科宝肉鸡饲料中添加青蒿乙醇提取物(2、4 g/kg)和青蒿叶粉(0.5%、1%和1.5%),均能显著提升肉仔鸡平均日增重和降低料肉比。Guo等^[37]研究发现爱拔益加肉鸡饲料中加入不同剂量青蒿水提物(500、1 000、1 500、2 000 mg/kg),21日龄,肉仔鸡的平均日增重随青蒿水提物添加量的增加呈现线性增加,1 500 mg/kg达到最大,2 000 mg/kg则降低了肉仔鸡平均日增重;料重比随青蒿水提物的添加量呈二次曲线,在1 500 mg/kg最低,推荐剂量1 500 mg/kg青蒿水提物。Pop等^[38]研究表明罗斯308肉鸡饲料中加入不同剂量青蒿素(5、50、500 mg/kg),5 mg/kg青蒿素可显著提高肉鸡生长性能,50 mg/kg对肉鸡无显著影响,500 mg/kg对肉仔鸡生长性能有负面影响。但也有研究表明在家禽饲料中加入青蒿素及其衍生物对家禽生长性能没有提升作用。如Wan等^[39]研究发现科宝肉鸡饲料中添加1.0 g/kg酶处理过的青蒿,试验组与对照组在生长性能方面没有显著差异;宋志华等^[40]也发现爱拔益加肉鸡饲料中加入青蒿叶(5、10 g/kg),虽有提高肉仔鸡平均日增重的趋势,但对其全期生长性能并无显著

影响。这可能与试验动物品种、青蒿素及其衍生物的添加量和添加类型有关。

4 结语

大量的研究表明,青蒿素及其衍生物具有重要的生理功能,且其在肉鸡饲料中添加具有抗球虫、抗氧化、促生长等作用。但是,目前青蒿素及其衍生物因加工方法和提取工艺的不同,其在家禽饲料中的适宜添加剂量、具体作用机制尚不十分明确,还需深入研究,以期青蒿素及其衍生物更合理科学的应用于家禽生产中提供理论依据。

参考文献:

- [1] 蔡天宇. 基于药物代谢研究黄花蒿中青蒿素的抗疟增效成分及其机制[D]. 济南:山东大学,2017.
- [2] JOAQUIN P P, JOAQUIN S C, ALICIA S C, et al. Impact of using artemisinin-based combination therapy (ACT) in the treatment of uncomplicated malaria from *Plasmodium falciparum* in a non-endemic zone [J]. Malaria journal, 2016, 15(1): 1-7.
- [3] MAGBOOL F A R, HUSSEIN S E O. Pharmacological aspect of artemisinin and artesunate as potent anti malarial agents- overview [J]. European journal of pharmaceutical and medical research, 2018, 5(2): 101-108.
- [4] JIAO J Y, YANG Y Q, LIU M J, et al. Artemisinin and *Artemisia annua* leaves alleviate *Eimeria tenella* infection by facilitating apoptosis of host cells and suppressing inflammatory response [J]. Veterinary parasitology, 2018, 254: 172-177.
- [5] YANG D X, YUAN W D, LÜ C J, et al. Dihydroartemisinin suppresses inflammation and fibrosis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. International journal of clinical and experimental pathology, 2015, 8(2): 1270-1281.
- [6] ZHANG Y Q, XU G W, ZHANG S Q, et al. Antitumor research on artemisinin and its bioactive derivatives [J]. Natural products and bioprospecting, 2018, 8(4): 303-319.
- [7] 王宗德,孙芳华. 青蒿素理化性质及其测定方法的研究进展[J]. 江西农业大学学报,1999(4):606-611.
- [8] CACHO E D, GALLEGO M, MARA F, et al. Effect of artemisinin on oocyst wall formation and sporulation during *Eimeria tenella* infection [J]. Parasitology international, 2010, 59(4): 506-511.
- [9] 黄鑫,郭文柱,高旭东,等. 青蒿素的来源及其抗鸡球虫作



- 用机制研究进展[J]. 中国预防兽医学报, 2016, 38(6): 503-506.
- [10] MO P H, MA Q T, ZHAO X, et al. Apoptotic effects of antimalarial artemisinin on the second generation merozoites of *Eimeria tenella* and parasitized host cells[J]. Veterinary parasitology, 2014, 206(3-4): 297-303.
- [11] 莫平华, 马庆涛, 纪小霞, 等. 青蒿素对鸡柔嫩艾美耳球虫第二代裂殖子微线基因 mRNA 转录及鸡盲肠组织结构的影响[J]. 畜牧兽医学报, 2014, 45(5): 833-838.
- [12] ITOH K, WAKABAYASHI N, KATOH Y, et al. Keap1 regulates both cytoplasmic-nuclear shuttling and degradation of Nrf2 in response to electrophiles [J]. Genes to cells, 2003, 8(4): 379-391.
- [13] YANG D X, QIU J, ZHOU H H, et al. Dihydroartemisinin alleviates oxidative stress in bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. Life sciences, 2018, 50(10): 2139-2146.
- [14] 苏永兴, 马争飞, 张蕾, 等. 青蒿素通过 Nrf2/HO-1 通路改善 A β 1-42 对 SH-SY5Y 细胞的细胞毒性作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(7): 591-594.
- [15] WAN X L, ZHANG J F, HE J T, et al. Dietary enzymatically treated *Artemisia annua* L. supplementation alleviates liver oxidative injury of broilers reared under high ambient temperature [J]. International journal of biometeorology, 2017, 61(9): 1629-1636.
- [16] 赵永伟, 牛玉, 何进田, 等. 双氢青蒿素对脂多糖诱导的断奶仔猪肝氧化应激的影响[J]. 畜牧兽医学报, 2019, 50(10): 2139-2146.
- [17] GOLDMINZ A M, AU S C, KIM N, et al. NF- κ B: an essential transcription factor in psoriasis [J]. Journal dermatological ence, 2013, 69(2): 89-94.
- [18] CAO Q, JIANG Y, SHI J, et al. Artemisinin inhibits the proliferation, migration, and inflammatory reaction induced by tumor necrosis factor- α in vascular smooth muscle cells through nuclear factor kappa B pathway [J]. Journal of surgical research, 2015, 194(2): 667-678.
- [19] 李斌. 青蒿琥酯抗炎与抗菌增敏作用在其保护细菌脓毒症模型小鼠中的作用及机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2008.
- [20] WU X L, ZHANG W G, SHI X M, et al. Therapeutic effect of artemisinin on lupus nephritis mice and its mechanisms [J]. Acta biochimica et biophysica sinica, 2010, 42(12): 916-923.
- [21] 魏强, 金权鑫, 金琳博, 等. 双氢青蒿素通过抑制角质形成细胞的增殖和促炎因子的产生改善小鼠银屑病样皮肤炎症[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(5): 543-548.
- [22] LI T, CHEN H, WEI N, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of artemisinin on contact hypersensitivity [J]. International immunopharmacology, 2012, 12(1): 144-150.
- [23] ALDIERI E, ATRAGENE D, BERGANDI L, et al. Artemisinin inhibits inducible nitric oxide synthase and nuclear factor NF- κ B activation [J]. FEBS Letters, 2003, 552(2): 141-144.
- [24] WANG J X, HOU L F, YANG Y, et al. SM905, an artemisinin derivative, inhibited NO and proinflammatory cytokine production by suppressing MAPK and NF- κ B pathways in RAW 264.7 macrophages [J]. Acta pharmacologica sinica, 2009, 30(10): 1428-1435.
- [25] 梁爱华, 薛宝云. 青蒿琥酯对内毒素诱导的炎症反应的抑制作用[J]. 中国药理通讯, 2003, 20(1): 35-36.
- [26] 黄杰, 江燕, 王安源, 等. 青蒿素与癸氧喹酯联用对鸡柔嫩艾美耳球虫感染的预防作用[J]. 畜牧与兽医, 2018, 50(6): 80-84.
- [27] 陈永亮, 刘丹丹, 汪飞燕. 青蒿素与二甲氧苄啶联合抗鸡球虫的试验研究[J]. 家畜生态学报, 2020, 41(4): 65-68.
- [28] KABOUTARI J, HOSSIEN A A, KAMBIZ E, et al. Prophylactic and therapeutic effects of a novel granulated formulation of artemisia extract on broiler coccidiosis [J]. Tropical animal health and production, 2014, 46(1): 43-48.
- [29] 郭红斌, 弓素梅. 青蒿素与青蒿水提液对感染柔嫩艾美耳球虫肉鸡的疗效评价[J]. 动物医学进展, 2011, 32(3): 82-85.
- [30] ALMEIDA G F D, THAMSBORG S M, MADEIRA A M B N, et al. The effects of combining *Artemisia annua* and *Curcuma longa* ethanolic extracts in broilers challenged with infective oocysts of *Eimeria acervulina* and *E. maxima* [J]. Parasitology, 2014, 141(3): 347-355.
- [31] HU H, BAI X, SHAH A A, et al. Dietary supplementation with glutamine and γ -minobutyric acid improves growth performance and serum parameters in 22 to 35 day-old broilers exposed to hot environment [J]. Journal of animal physiology and animal nutrition, 2016, 100(2): 199-202.



- 361-370.
- [32] WAN X L, JIANG L Y, ZHONG H R, et al. Effects of enzymatically treated *Artemisia annua* L. on growth performance and some blood parameters of broilers exposed to heat stress[J]. Animal science journal, 2017, 88(8): 1239-1246.
- [33] 宋志华,程康,张婧菲,等. 酶解青蒿对热应激肉鸡消化功能的影响[J]. 南京农业大学学报, 2018, 41(1):126-131.
- [34] SONG Z H, CHENG K, ZHENG X C, et al. Effects of dietary supplementation with enzymatically treated *Artemisia annua* on growth performance, intestinal morphology, digestive enzyme activities, immunity, and antioxidant capacity of heat-stressed broilers[J]. Poultry science, 2018, 97(2): 430-437.
- [35] SARACILA M, CRISTE R, PANAIT T, et al. *Artemisia annua* as phytogetic feed additive in the diet of broilers (14-35 Days) reared under heat stress (32 °C)[J]. Brazilian journal of poultry science. 2018, 20(4): 825-832.
- [36] SANI G L, MOHAMMADI, SENDI J J, et al. Extract and leaf powder effect of *Artemisia annua* on performance, cellular and humoral immunity in broilers[J]. Iranian journal of veterinary research, 2013, 14(1): 15-20.
- [37] GUO S W, MA J X, XING Y Y, et al. *Artemisia annua* L. aqueous extract as an alternative to antibiotics improving growth performance and antioxidant function in broilers[J]. Italian journal of animal science, 2020, 19(1): 399-409.
- [38] POP L M, STEFANUT I C, TABARAN, et al. Influence of dietary artemisinin supplementation on productive performance and haematological parameters of broiler chickens[J]. Revista brasileira de zootecnia, 2017, 46(2): 130-137.
- [39] WAN X. L, SONG Z H, NIU Y, et al. Evaluation of enzymatically treated *Artemisia annua* L. on growth performance, meat quality, and oxidative stability of breast and thigh muscles in broilers[J]. Poultry science, 2017, 96(4): 844-850.
- [40] 宋志华,程康,万晓莉,等. 青蒿叶对肉鸡生产性能和血清生化指标及消化酶活性的影响[J]. 中国畜牧杂志, 2016, 52(21):45-49. 