

中药狼毒化学成分与药理作用概述

夏青 徐柯心 张文婷 王雨彤 黄碗贞 罗隽 樊娇娇 王宝丽 马志强
林瑞超

【摘要】 中药狼毒为大戟科植物狼毒大戟和月腺大戟的干燥根,主要含有萜类、鞣质、苯乙酮类、植物甾醇类、挥发油、糖类等成分。现代药理研究表明其具有抗癌、抗白血病、抗菌、抗病毒、抗痛风、杀虫和抗氧化等作用。本文通过检索国内外文献,对狼毒的化学成分、药理作用和毒性等方面的研究进展进行综述,为狼毒的进一步开发利用提供参考。

【关键词】 狼毒; 化学成分; 药理作用; 毒性

【中图分类号】 R282 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.08.039

Overview on chemical compounds and pharmacological effects of radix euphorbiae lantu XIA Qing, XU Kexin, ZHANG Wenting, et al. School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Corresponding author: LIN Ruichao, E-mail: linrch307@sina.com

【Abstract】 The radix of euphorbia fischeriana and euphorbia pekinensis are used as radix euphorbiae lantu. Researches showed that terpene, tannin, acetophenone, sterol, volatile oil and saccharide has been isolated from this plant. Modern pharmacological researches showed that radix

基金项目:北京市科学研究与研究生培养共建项目(2050205)

作者单位:100102 北京中医药大学中药学院 中药品质评价北京市重点实验室[夏青(博士研究生)、徐柯心(硕士研究生)、张文婷(博士研究生)、王雨彤(硕士研究生)、黄碗贞(硕士研究生)、罗隽(硕士研究生)、樊娇娇(硕士研究生)、王宝丽(硕士研究生)、马志强、林瑞超]

作者简介:夏青(1988-),2014级在读博士研究生。研究方向:中药、民族药品品质评价。E-mail:sdqx1021@163.com

通信作者:林瑞超(1954-),博士,教授,博士生导师。研究方向:中药、民族药品品质评价。E-mail:linrch307@sina.com

euphorbiae lantu has been widely used for anticancer, anti-leukemia, antibacterial, antiviral, anti-gout, insecticide and antioxidant. In order to provide a reference for the further research, the chemical compounds, pharmacological effects, and toxicity of radix euphorbiae lantu was summarized in this review.

【Key words】 Radix euphorbiae lantu; Chemical compounds; Pharmacological effects; Toxicity

中药狼毒始载于《神农本草经》，历代本草多有记载。然而，其植物基源较为混乱。本草考证结果表明，瑞香狼毒根为狼毒的原始正品，大戟科植物根属于唐代记载错误^[1]。《中华人民共和国药典》1997 年版至 2015 年版收录的狼毒基源为大戟科植物狼毒大戟和月腺大戟的干燥根。本文以 2015 版《中华人民共和国药典》中收录的狼毒大戟和月腺大戟为中药狼毒的基源进行综述。目前，狼毒大戟为中药狼毒的主流商品。狼毒因其在抗肿瘤等方面良好活性而受到广泛关注。近年来，狼毒大戟和月腺大戟在化学成分、药理作用和毒性等方面均取得了一定的研究进展，本文对上述研究内容进行综述，以期对狼毒的进一步开发利用提供参考。

1 化学成分

中药狼毒中主要含有萜类、鞣质、苯乙酮类、植物甾醇类、挥发油、糖类成分，另含有少量黄酮类、香豆素、蒽醌苷类、二肽、有机酸等化合物。

1.1 萜类

1.1.1 倍半萜类 Yin 等^[2]2005 年从月腺大戟中分离得到两个倍半萜成分，分别为 Decahydro-1 α ,4 α ,7,7-tetramethyl-1H-cycloprop- $[e]$ azulene-2,5-diol 和 Clovandiol。

1.1.2 二萜类化合物 刘桂芳等^[3]从狼毒大戟的干燥根中分离鉴定了岩大戟内酯 A (Jolkinolide A)、岩大戟内酯 B (Jolkinolide B)、17-羟基岩大戟内酯 B (17-Hydroxyjolkinolide B)、狼毒大戟甲素 (Fischeriana A)、狼毒大戟乙素 (Fischeriana B)。Che^[4]从狼毒大戟中分离得到 Langduin B、17-Acetoxyjolkinolide A、Ent-11 β -hydroxyabieta-8 (14), 13 (15)-dien-16, 12 β -olide。刘文桀等^[5]分离得 16-Hydroxypseudojolkinolide B。Pei 等^[6]从狼毒大戟根部分离出了降二萜内酯 Fischeria A。吴起成等^[7]从狼毒大戟根的乙酸乙酯部位首次分离得到了 Ent-kaurane-3-oxo-16 α , 17-diol, Antiquorin, Neriifolene, Ent-atisane-3 β , 16 α , 17-triol。王玉波等^[8]从狼毒大戟根乙醇提取物中分到 7 个新的二萜类化合物和两个已知二萜化合物，并鉴定为狼毒素 D、松脂烷-8 (14), 15-二烯-3 α , 17-二醇 (2), 13-羟基-8 (14)-松

香烯-7-酮、8 β , 14 α -二羟基-13 (15)-松香烯-16, 12-内酯、7 β , 11 β , 12 β -三羟基-松香烷-8 (14), 13 (15)-二烯-16, 12-内酯、12-去氧大戟烷-20-醛-13-乙酸酯、12-去氧大戟烷-20-醛-13-十六碳酸酯、12-去氧大戟烷-13-(9E)-十八碳酸酯-20-乙酸酯、12-去氧大戟烷-20-羟基-13-十六碳酸酯。潘丽丽^[9]从狼毒大戟全草的乙酸乙酯部位分离得到了五个新的二萜类化合物，分别为 16 β , 17-Dihydroxy-ent-kaur-3-one 16, 17-acetonide、3 β , 16, 17-Trihydroxy-ent-kaurane 16, 17-acetonide、Fischerosides A-C，另分离得到 17-Hydroxyjolkinolide B、Langduin A、Prostratin 和狼毒丙素。王金兰等^[10]从新鲜狼毒大戟根中分离得到 12-Deoxyphorbol-13-hexadecanoate、12-Deoxyphorbol-13, 20-diacetate 和 Langduin C。赵明等^[11]从新鲜狼毒大戟地上部分甲醇浸提液正己烷萃取物中首次分离得到叶绿醇。王文祥等^[12]从月腺大戟干燥根的脂溶性部位分得 2 种新的二萜内酯，分别命名为月腺大戟甲素 (Ebracteolatanolide A) 和月腺大戟乙素 (Ebracteolatanolide B)。徐娇^[13]从月腺大戟中分离得到 14 β -Hydroxy-11-oxo-ent-abieta-8 (9), 13 (15)-dien-12 α , 16-olide (EE-14)、8 β , 14 β -Epoxy-13, 15-abiaterene-12, 16-olide、8 β , 14 α -Dihydroxy-13, 15-abiaterene-12 α , 16-olide (EE-20) 8 β , 11 α , 14 α -trihydroxy-13, 15-abiaterene-12 α , 16-olide、Jolkinolide E。另有报道从月腺大戟中分离得到了以下二萜类化合物：月腺大戟素 D、月腺大戟素 E、Ent-11 β -hydroxyabieta-8 (14), 13 (15)-dien-16, 12 β -olide、Ent-(13S)-hydroxyatis-16-ene-3, 14-dione、Ent-3 β (13S)-hydroxyatis-16-ene-14-one、Ent-atisane-3-oxo-16 β , 17-diol、Ent-kaurane-3 β , 16 α , 17-triol、Yuexiandajisu F、3 β , 19-dihydroxy-1 (10), 15-rosadien-2-one、Ingenol-5 β , 20-O, O-isopropylidene-3 β -palmitate、Ingenol-5 β , 20-O, O-isopropylidene-3 β -myrsinitate、巨大戟二萜-20-肉豆蔻酸酯、巨大戟二萜-3-肉豆蔻酸酯、巨大戟二萜-20-棕榈酸酯、巨大戟二萜-3-棕榈酸酯、15-Rosadien-2-one 等。

1.1.3 三萜类化合物 刘文桀等^[14-17]从狼毒大戟中分离得到了 Boehmerone、羽扇豆酮、羽扇豆醇、羽扇豆醇乙酯、乙酰羽扇豆醇、乙酰木油树酸、24-亚甲

基环木菠萝烷醇、 β -香树脂醇乙酸酯、24-亚甲基-9,19-环-3-羊毛甾酮、环阿屯醇乙酸酯、异降香醇基乙酸酯等三萜类化合物。赵明等^[11]从新鲜狼毒大戟地上部分甲醇浸提液正己烷萃取物中分离得到 23 (E)-25-Methoxycycloart-23-en-3 β -ol、24-Hydroperoxycycloart-25-en-3 β -ol、25-Hydroperoxycycloart-23-en-3 β -ol、大戟醇、24-Methylenecycloartane-3,28-diol、Butyrospermol。吴起成等^[7]从狼毒大戟根乙酸乙酯部位中分离得到 Kauranoic acid、24-Methylenecycloartanol。孙增玉等^[18]从狼毒大戟干燥根 95% 乙醇渗漉物氯仿部位分离到 24-亚甲环阿尔廷醇。王文祥等^[12]从月腺大戟中分离得到了 3-乙酰 α 香树脂醇。Shi 等^[19]从月腺大戟中分离得到 Baccatin。Deng 等^[20]首次从月腺大戟中分离得到 9,19-环阿尔廷-23E-稀-3 β ,25-二醇。浮光苗等^[21]从月腺大戟干燥根中分离得到 β -香树脂醇(β -amyrin)。另报道狼毒中还含有 24-亚甲基环阿尔廷-3-O-正十七烷烃、24-亚甲基环阿尔廷-3-醇等三萜类化合物^[13]。

1.2 鞣质

Lee^[22]从狼毒大戟中分离鉴定了鞣云实素、Tercatain、Sanguin H-5、Corilagin、3,4,6-三氧-没食子酰-D-葡萄糖、1,2,6-三氧-没食子酰- β -D-阿洛吡喃糖、1,3,6-三氧-没食子酰- β -D-阿洛吡喃糖、1,2,3,6-四氧-没食子酰- β -D-阿洛吡喃糖。裴月湖等^[23]从狼毒大戟干燥根茎不溶于乙醇的沉淀物中分离得到没食子酸。王金兰等^[10]从新鲜狼毒大戟根中分离得到没食子酸乙酯和没食子酸甲酯。Ahan^[24-25]从月腺大戟地上部分分离得到 3-氧-没食子酰-莽草酸、1,3,4,6-四氧没食子酰- β -D-葡萄糖、1,2,3,4,6-五氧没食子酰- β -D-葡萄糖、Punicafolin、老鹳草素、鞣花酸 5-氧-咖啡酰-奎宁酸等可水解鞣质。

1.3 苯乙酮类

简丽等^[26]从狼毒大戟水提物中分离得到苯乙酮类化合物,鉴定为狼毒甲素、狼毒乙素、2,4-二羟基-6-甲氧基-3-甲基苯乙酮、3,3'-二乙酰基-4,4'-二甲氧基-2,2',6,6'-四羟基二苯甲烷。王金兰等^[10]从新鲜狼毒大戟根中分离得到 2,6-二羟基-4-甲氧基苯乙酮、2,4-二羟基-6-甲氧基乙酰苯。

近年在月腺大戟中也发现了多种苯乙酮类化合物。张涵庆^[27-28]分离得到了 2,4-二羟基-6-甲氧基-3-甲基苯乙酮-2- β -葡萄糖苷和 2-羟基-6-甲氧基-3-甲基苯乙酮-4- β -葡萄糖苷。董云发等^[29]分离得到了新的二苯甲烷化合物,命名为双去甲基伪绵马

素-AA。王文祥等^[30]分离得到了 3,3-二乙酰基-4,4-二甲氧基-2,2',6,6'-四羟基二苯甲烷-6-O- β -D-葡萄糖苷(月腺大戟苷 B)、2,4-二羟基-6-甲氧基-3-甲基苯乙酮-4-O- β -D-葡萄糖苷、2,4-二羟基-6-甲氧基-3-甲基苯乙酮-4-O- β -D-木糖基(1 \rightarrow 6)-O- β -D-葡萄糖苷(月腺大戟苷 C)。Yin 等^[2]分离得到 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-6,6'-dimethoxy-3,3'-dimethyl-7,5'-bisacetophenone、2,4-Dihydroxy-6-methoxy-3-methylacetophenone-4-O- α -L-arabinofurano-syl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside。Zhang 等^[31]分离得到两个有毒的苯乙酮类衍生物,分别是 2,4-Dihydroxy-6-methoxymethylene-3-methylacetophenone 和 2-dihydroxy-6-methoxymethylene-3-methylacetophenone-4-O- β -D-Glucopyranoside。Fu 等^[32]分离得到两个新颖的间苯三酚衍生物,命名为 3,3'-diacetyl-2,4,4'-dimethoxy-2',4,6,6'-tetrahydroxy-5'-methyl diphenylmethane 和 1-[3,5-bis-(3-acetyl-2,6-dihydroxy-4-methoxy-benzyl)-2,4,6-trihydroxy-phenyl]-ethanone。

1.4 黄酮类

Liu 等^[33]从月腺大戟中分离得到一个黄酮醇糖苷类物质 Quercetin-3-O-6''-(3-hydroxyl-3-methylglutaryl)- β -D-glucopyranoside。Ahan^[25]分离得到一个新的黄酮苷并命名为槲皮素-3-氧-(2''-氧-酰)-芸香糖苷,另分得山奈酚-3-氧-(2''-氧-酰)- β -D-葡萄糖苷。Lee^[34]从月腺大戟地上部分首次分离鉴定了异槲皮苷、芦丁、山奈酚-3-氧-芸香糖苷和槲皮素-3-氧-(2''-氧-酰)- β -D-葡萄糖苷等黄酮类化合物。邢有权^[35]的研究表明狼毒大戟含有黄酮类化合物,但目前相关报道较少。

1.5 甾醇类化合物

狼毒大戟和月腺大戟中均含有胡萝卜苷、谷甾醇、豆甾醇、菜油甾醇及其各自的 7-O,7 α -羟基-或 7 β -羟基衍生物^[36-37]。赵明等^[11]在狼毒大戟发现了钝叶甾醇、12-去氧佛波醇-13-十六酸酯。

1.6 挥发油

狼毒大戟的挥发油成分主要有 3,7,11-三甲基-14-丙基-十四环烯、狼毒大戟酮、2,6-二甲基-9-异丙基烯基-1,5-十四烷烯、3,7,11-十三烯酸、4,8,12-三甲基甲酯、邻苯二甲酸二丁酯等^[37]。目前,已从月腺大戟精油中鉴定了己酸、2-呋喃羧酸、苯甲醛、乙醛等成分^[38]。

1.7 其他化合物

王金兰等^[10]首次从新鲜狼毒大戟根中分离得

到 3-甲氧基对羟基苯甲酸、七叶内酯。另有学者分离得到大黄素甲醚、O-乙酰基-N-(N'-苯甲酰-L-苯丙氨酸、阿魏酸二十八酯、蔗糖等^[37]。

2 药理作用

2.1 抗癌作用

诸多学者探索了狼毒的抑瘤谱和作用机制。狼毒提取物以及从中分离得到的单体化合物对多种癌细胞具有显著的抑制作用,包括 Lewis 肺癌细胞、肺癌 A549 细胞、人鼻咽癌 CNE2 细胞、肝癌 HepG-2 细胞、人肝癌 BEL-7402 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞、宫颈癌 HeLa 细胞、胃癌 SGC-7901 细胞、人结肠癌 HT-29 细胞、结肠癌 LOVO 细胞、口腔鳞癌 CAL-27 细胞、黑色素瘤 B16 细胞等,其作用机制多为促进癌细胞凋亡。

杨柯等^[39]发现狼毒大戟可以明显促进 Lewis 肺癌细胞的凋亡,将细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期。另外,王莹莹^[40]发现狼毒乙醇提取物可降低 Lewis 肺癌细胞黏附、迁移和运动的能力,促进肺癌细胞的自噬程度。体内实验证实狼毒乙醇提取物呈剂量依赖性减缓肿瘤生长速度、阻止肿瘤转移、延长荷瘤小鼠存活时间。章振东^[41]发现狼毒大戟的 95% 乙醇浸膏石油醚部位和乙酸乙酯部位对 SGC-7901、HeLa、HT-29 细胞有较强的抑制作用,并从乙酸乙酯部位分离出 β -谷甾醇和羽扇豆醇,且两个化合物对三种肿瘤细胞的抑制率较粗提物均有明显提高。程林兵等^[42]的研究也正是狼毒的抗癌活性部位为石油醚部位和乙酸乙酯部位。徐平等^[43]的研究表明中药狼毒可抑制 HPV-18 感染的 HeLa 细胞增殖,并诱导其凋亡。相关研究还发现没食子酸乙酯对结肠癌 LOVO 细胞、肺癌 A549 细胞、口腔鳞癌 CAL-27 细胞、乳腺癌细胞的生长均具有抑制作用^[44-45]。胡蓉蓉^[46]发现狼毒大戟提取液对荷肝癌小鼠的 H₂₂ 实体瘤有明显的抑制作用,且具有明显的促凋亡作用。此外,狼毒大戟提取液联合微波热疗的抑瘤作用更强。王园园等^[47]发现狼毒大戟提取液以时间和剂量依赖方式抑制小鼠恶性黑色素瘤 B16 细胞生长和转移,并诱导 B16 细胞凋亡及 G₀/G₁ 期细胞阻滞。狼毒大戟可能通过上调恶性黑色素瘤 B16 细胞 PTEN 及下调 p-Akt 的表达,抑制 PI3K/Akt 信号转导通路的活化,进而抑制恶性黑色素瘤 B16 细胞体内外生长及转移。孟明静等^[48]发现狼毒水煎液对人类非小细胞型肺癌有一定的抑

制作用。

另外,从狼毒中分离得到的单体化合物也具有有良好的抑制癌细胞生长的作用。刘文桀等^[49]发现 16-hydroxypseudojolkinolide B 和 jolkinolide B 对人鼻咽癌 CNE2 细胞的生长具有较强的抑制作用,前者的 IC₅₀ 与阿霉素相当。王蒙等^[50-51]发现 Prostratin 对肝癌和乳腺癌有显著抑制作用,Langduin A 对胃癌和乳腺癌有显著抑制作用,13-O-Acetylphorbol 对乳腺癌有显著抑制作用,Jolkinolide B 显著抑制 HepG-2、MCF-7、Hela 细胞的增殖,17-Hydroxyjolkinolide B 显著抑制 MCF-7 增殖。蒋丽艳等^[52]发现狼毒多糖能够抑制肿瘤细胞与内皮细胞的黏附,可能具有抑制肿瘤细胞转移的作用。

2.2 抗白血病作用

姚莘等^[53]发现狼毒大戟能抑制 L₆₁₅ 小鼠白血病外周血白细胞增殖,诱导外周血淋巴细胞凋亡,并抑制肿瘤细胞 c-myc 和 ras 基因表达。杜鹃等^[54]通过研究发现月腺大戟高剂量时可通过诱导细胞凋亡明显抑制 P₃₈₈ 白血病瘤细胞的恶性增殖。刘文桀等^[49]发现 16-Hydroxypseudojolkinolide B 和 Jolkinolide B 可以抑制人红白血病 K562 细胞。

2.3 抗菌抗病毒作用

狼毒的抗菌抗病毒作用也受到广泛的关注。王学林等^[55]发现狼毒对大肠杆菌、沙门氏杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌、金黄色葡萄球菌具有一定抑制作用。李秀青等^[56]发现狼毒大戟提取物不同组分对结核杆菌有程度不同的抑制作用,乙酸乙酯热提、乙醚冷提组分抑菌作用最强。赵奎君等^[57]发现狼毒大戟的乙醚、醋酸乙酯提取物对耐药型和非耐药型结核杆菌有不同程度的抑制作用,醋酸乙酯提取物作用最强。另发现狼毒大戟中的狼毒乙素、狼毒乙素-4-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、大黄素甲醚和没食子酸对耐药型和非耐药型结核杆菌具有显著的抑制作用。庞丽纹等^[58]的研究结果表明除狼毒大戟生药的石油醚部位外,其他不同提取部位及水提取液对不同的菌种均有不同程度的抑制作用。

孟娜等^[59]发现月腺大戟根丙酮提取物对小麦赤霉病菌、油菜菌核病菌、棉花黄萎病菌、苹果炭疽病菌、甜瓜蔓枯病菌表现出很强的抑菌作用。此外,月腺大戟根总黄酮对番茄枯萎病菌^[60]、尖孢镰刀菌^[61]菌丝生长和分生孢子萌发均有显著的抑制作用。

2.4 其他药理作用

除上述药理作用外,狼毒还具有抗痛风、杀虫、抗氧化等作用。徐娇等^[62]发现月腺大戟乙醇提取物具有一定的抗痛风作用。吕全等^[63]发现不同狼毒根提取物都能表现出一定的杀虫作用,狼毒根水浸液与乙醇提取物对舞毒蛾幼虫的拒食作用最高达 99%,7 天的校正死亡率最高达 100%,室内毒力测定中防后 5 天的校正死亡率最高达 100%。胡蓉蓉^[46]发现狼毒大戟提取液能够明显提高荷 H₂₂ 小鼠的抗氧化能力。杨柯等^[64]通过体内实验也显示狼毒大戟可以明显提高 Lewis 小鼠机体抗氧化能力。

3 毒性

2015 版《中华人民共和国药典》将狼毒归为有毒药,然而其主要毒性成分与毒性靶器官并不明确。蔡珍珍等^[65]以昆明种近交系小鼠为实验对象,测得狼毒大戟石油醚和乙酸乙酯提取物对小鼠的半数致死量分别为 31.03 mg/kg、1538.58 mg/kg,说明狼毒大戟石油醚和乙酸乙酯提取物具有一定的毒性。杨景峰等^[66]用各种炮制方法染毒斑马鱼胚胎,在尾鳍部位都出现锯齿状缺失,通过 TUNEL 染色检测确认为大量细胞凋亡。居学海等^[67]研究结果表明月腺大戟水提物在较高剂量下有致突变和生殖毒性,但在低剂量下未发现明显毒性。

4 讨论

综上所述,狼毒两种基源均具有多种药效作用,尤其是抗癌活性与抗病毒活性。萜类成分是目前狼毒大戟和月腺大戟化学成分研究的热点,从中分离得到的多数萜类成分具有显著的抗肿瘤活性,且抑瘤谱广,具备进一步开发的价值。狼毒的毒性研究相对较少,应进一步明确其毒性强弱、毒性成分、炮制减毒与毒性作用机制,以保证临床用药安全。建立合适的生物评价方法,能够更直观准确地描述狼毒的活性与毒性。另外,狼毒提取物具有良好的杀虫活性,可进一步开发为高效、环保的生物农药。

参 考 文 献

- [1] 卓兆莲,高英,李卫民,等. 中药狼毒的本草考证——为“瑞香狼毒”正名[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12): 3119-3122.
- [2] Yin ZQ, Fan CL, Ye WC, et al. Acetophenone Derivatives and Sesquiterpene Form Euphorbia ebracteolata[J]. Planta medicine,

- 2005, 71:979-982.
- [3] 刘桂芳,付玉琴,杨志强,等. 狼毒大戟抗癌活性成分二萜内酯的分离鉴定[J]. 中药通报, 1988, 13(5):35-36.
- [4] Che Chuntao. Diterpenes and aromatic compounds from Euphorbia fischeriana [J]. Phytochemistry, 1999, 52(1):117.
- [5] 刘文桢,何风雷,阮子镛,等. 狼毒大戟二萜内酯对人癌细胞体外抑制作用的研究[J]. 中药材, 2000, (10):623-625.
- [6] Pei Y, Koike K, Bing H, et al. Fischeria A, a novel norditerpene lactone from Euphorbia fischeriana[J]. Tetrahedron Letters, 1999, 40(5):951-952.
- [7] 吴起成,唐于平,丁安伟,等. 狼毒大戟中二萜和三萜类成分[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2010, 8(2): 101-103.
- [8] 王玉波,王红兵,金慧子,等. 狼毒大戟根中二萜成分研究[C]//第八届全国中药和天然药物学术研讨会与第五届全国药用植物和植物药学术研讨会论文集, 2005:64.
- [9] 潘丽. 狼毒大戟化学成分及其生物活性研究[D]. 长春:吉林农业大学, 2011.
- [10] 王金兰,王玉起,李涛,等. 新鲜狼毒大戟根化学成分研究[J]. 中药材, 2010, 33(9):1406-1409.
- [11] 赵明,孙伟健,陈丽杰,等. 狼毒大戟地上部分化学成分研究[J]. 中草药, 2014, 45(19):2752-2756.
- [12] 王文祥,丁杏苞. 月腺大戟中二萜化学成分的研究[J]. 药学报, 1998, (2):49-52.
- [13] 徐娇. 月腺大戟的化学成分及抗痛风活性研究[D]. 泉州:华侨大学, 2014.
- [14] 刘文桢. 狼毒大戟的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(3):180.
- [15] 刘文桢,马晴高,顾熊飞,等. 狼毒大戟三萜类和酸类化合物的分离鉴定[J]. 天然产物研究与开发, 2003, 15(5): 396-397.
- [16] 刘文桢,何风雷,阮子镛,等. 狼毒大戟萜类和萜醌类化合物的分离鉴定[J]. 中药材, 1997, (7):351-353.
- [17] 刘文桢,马晴高,秦国伟,等. 狼毒大戟的化学成分研究(II)[J]. 中草药, 2004, (3):26.
- [18] 孙增玉,张秋梅. 狼毒大戟的化学成分研究[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 10(1):141-143.
- [19] Shi HM, Min ZD. Chemical Constituents of Euphorbia ebracteolata [J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2004, 13(3):155-157.
- [20] Deng B, Mu SZ, Hao XJ. Chemical Constituents from Euphorbia ebracteolata [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2010, 8(3):183-185.
- [21] 浮光苗,余伯阳,朱丹妮. 月腺大戟化学成分的研究[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(4):377-379.
- [22] Lee SH. Tannins and related compounds. Part 104. Allogallates from Euphorbia fischeriana [J]. Phytochemistry, 1991, 30(4): 1251.
- [23] 裴月湖,韩冰,冯宝民,等. 狼毒大戟化学成分的研究[J]. 中草药, 2002, 33(7):591-592.
- [24] Ahan BT. Pharmacognostic study on Euphorbia ebracteolata. (II). On the chemical study of the tannins and related compounds [J]. Saengyak Hakhoechi, 1992, 23(4):211.
- [25] Ahan BT. Phenolic compounds from Euphorbia ebracteolata [J].

- Saengyak Hakhoechi, 1996, 27(2):136.
- [26] 简丽, 丁立军, 庞丽纹, 等. 狼毒大戟水提取物中化学成分分离与鉴定[J]. 精细化工, 2005, 22(9):675-677.
- [27] 张涵庆. 月腺大戟根中有效成分的研究[J]. 植物学报, 1987, 29(4):429.
- [28] 张涵庆. 月腺大戟根中有效成分乙素和丙素的结构研究[J]. 植物资源与环境, 1992, 1(3):6.
- [29] 董云发, 丁云梅. 月腺大戟根中乙酰基间苯三酚衍生物[J]. 植物资源与环境, 1992, 1(2):1-3.
- [30] 王文祥, 丁杏苞. 月腺大戟根中的乙酰间苯三酚类衍生物[J]. 药学学报, 1999, 34(7):514-517.
- [31] Zhang N, Cai H, Cai B, et al. Two new cytotoxic acetophenone derivatives from *Euphorbia ebracteolata* Hayata[J]. Fitoterapia, 2010, 81(5):385-388.
- [32] Fu GM, Yu BY, Zhu DN. Two Novel Phloroglucinol Derivatives from *Euphorbia ebracteolata* Hayata[J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2006, 8(1):149-153.
- [33] Liu X, Ye W, Yu B, et al. Two new flavonol glycosides from *Gymnema sylvestre* and *Euphorbia ebracteolata*[J]. Carbohydrate Research, 2004, 339(4):891-895.
- [34] Lee SC. Pharmacognostic study on *Euphorbia ebracteolata* (I). Flavonoid constituents [J]. Saengyak Hakhoechi, 1992, 23(3):126.
- [35] 邢有权. 狼毒大戟化学成分分析[J]. 现代应用药学, 1992, 9(2):60.
- [36] 章振东, 徐德昌. 狼毒大戟的研究进展[J]. 中国甜菜糖业, 2007, (4):26-28.
- [37] 么焕开, 张文婷, 郑雪晶. 狼毒大戟化学成分及药理作用研究进展[J]. 中成药, 2010, 32(8):1404-1407.
- [38] 颜秉强, 张永清. 月腺大戟研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2008, (5):432-435.
- [39] 杨柯, 王义善, 赵腾达. 狼毒大戟对小鼠 Lewis 肺癌细胞凋亡影响及其机制的初步探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(9):652-654.
- [40] 王莹莹. 狼毒乙醇提取物对 Lewis 肺癌治疗作用及其机制研究[D]. 开封:河南大学, 2014.
- [41] 章振东. 狼毒大戟抗肿瘤活性成分的提取分离及结构鉴定[D]. 哈尔滨:哈尔滨工业大学, 2007.
- [42] 程林兵, 杨光明, 李俊松, 等. 狼毒生品及炮制品的体外抗肿瘤活性研究[J]. 西北药学杂志, 2014, (2):152-156.
- [43] 徐平, 何翔, 章晓鹰, 等. 中药狼毒对人乳头瘤病毒-18 感染的 HeLa 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2015, (6):529-531.
- [44] 崔红霞, 孙永旭, 岳丽玲, 等. 狼毒大戟提取成分 Ethyl Gallate 对乳腺癌细胞生长侵袭的抑制作用[C]//2011 医学科学前沿论坛全国肿瘤药理与化疗学术会议, 2011.
- [45] 简白羽, 郭丽娜, 马立威, 等. 狼毒大戟中没食子酸乙酯的提取分离及抗肿瘤活性[J]. 中医药信息, 2014, (3):7-9.
- [46] 胡蓉蓉. 狼毒大戟提取液对荷 H22 小鼠的抑瘤作用及抗氧化能力的影响[D]. 烟台:滨州医学院, 2011.
- [47] 王园园, 王义善, 杨桂青, 等. 狼毒提取液对小鼠恶性黑色素瘤 B16 细胞体内转移能力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1):195-198.
- [48] 孟明静, 耿胜男, 郑亚秋, 等. 狼毒水煎液对 A549 细胞增殖及迁移的影响[J]. 河南大学学报:医学版, 2016, (1):1-4.
- [49] 刘文案, 吴晓云. 狼毒大戟二萜内酯对人癌细胞体外抑制作用的研究[J]. 中药材, 2000, 23(10):623-625.
- [50] 王蒙, 魏晴, 王秋红, 等. 狼毒大戟中巴豆烷型二萜的抗肿瘤活性研究[J]. 中医药学报, 2013, 41(4):11-14.
- [51] 王蒙, 李静, 魏晴, 等. 狼毒大戟中松香烷型二萜内酯的抗肿瘤活性研究[J]. 中国药师, 2015, (8):1260-1262.
- [52] 蒋丽艳, 张威, 于智浦, 等. 狼毒多糖对肿瘤细胞与内皮细胞粘附的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(5):628-629.
- [53] 姚苹, 崔晞, 刘萍, 等. 狼毒大戟对病毒性 T 细胞白血病的抑制作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2003, 23(3):183-187.
- [54] 杜娟, 徐瑞军, 崔晞, 等. 月腺大戟水提物诱导 P388 白血病细胞的凋亡[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(4):454-458.
- [55] 王学林, 邓旭明, 袁书智, 等. 狼毒大戟抗菌抗病毒作用初步研究[J]. 中兽医医药杂志, 2001, 20(6):5-7.
- [56] 李秀青, 陈珊珊, 刘锁兰, 等. 狼毒大戟提取物不同组分对结核杆菌抑制作用的比较[J]. 解放军药学报, 2006, 22(2):153-155.
- [57] 赵奎君, 刘锁兰, 李洪敏. 狼毒大戟中不同组分和成分抗结核杆菌作用的研究[J]. 中国药师, 2007, 10(11):1063-1065.
- [58] 庞丽纹, 丁立军, 简丽, 等. 狼毒大戟生药提取物抑菌活性的初步研究[J]. 内蒙古农业大学学报:自然科学版, 2012, (Z1):253-256.
- [59] 孟娜, 周守标, 蒋继宏. 月腺大戟(*Euphorbia ebracteolata*)根部提取物抑菌作用的测定[J]. 生物学杂志, 2005, 22(4):16-17.
- [60] 高骊. 月腺大戟根总黄酮对番茄枯萎病诱导抗性的研究[D]. 合肥:安徽农业大学, 2008.
- [61] 高骊, 万赛罗, 蔡永萍, 等. 月腺大戟根总黄酮对尖孢镰刀菌抑制作用的研究[J]. 激光生物学报, 2008, 17(2):213-219.
- [62] 徐娇, 易立涛, 翁连进, 等. 月腺大戟乙醇提取物的抗痛风活性研究[J]. 中药材, 2014, 37(2):315-317.
- [63] 吕全, 贾秀贞, 梁军, 等. 狼毒根提取物的生物活性测定[J]. 林业科学研究, 2004, 17(4):447-452.
- [64] 杨柯, 王义善, 林思祥, 等. 狼毒大戟提取液治疗 Lewis 肺癌机制的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(18):652-654.
- [65] 蔡珍珍, 金铭, 温宪春, 等. 狼毒大戟石油醚提取物和乙酸乙酯提取物的半数致死量测定[J]. 中国医学创新, 2013, (2):158-159.
- [66] 杨景峰, 董文静, 宗俊成, 等. 斑马鱼胚胎检测狼毒不同炮制方法毒性[J]. 内蒙古民族大学学报(自然汉文版), 2016, 31(3):236-239.
- [67] 居学海, 崔晞, 陈鸣岳, 等. 月腺大戟水提物对小鼠的毒性作用[J]. 山东大学学报(医学版), 2007, (1):62-64, 67.

(收稿日期: 2016-06-11)

(本文编辑: 韩虹娟)