

千金子二萜类成分及其生物活性研究进展

张 瑶, 王思雨, 高 慧, 王新杰, 张景珍, 崔曰新, 王英姿*

北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

摘要: 千金子为常见中药, 含有二萜类、甾醇类、香豆素类、黄酮类、挥发油、脂肪油等丰富的化学成分和广泛的药物活性。二萜类化合物为其主要成分和活性成分, 其中续随子烷二萜型和巨大戟烷二萜型两种骨架构成了千金子中的主要二萜类成分, 具有致泻、抗肿瘤、抗肿瘤多药耐药、调节肠道菌群、祛斑美白等多种生物活性。通过整理、分析相关文献, 全面综述了从千金子中分离出的二萜醇酯类成分及其生物活性, 并对部分生物活性作用机制以及构效关系加以介绍, 为千金子二萜醇酯类成分及其生物活性方面的研究提供文献参考, 以期为更好地开发利用千金子提供科学依据。

关键词: 千金子; 二萜醇酯类; 大戟因子; 续随子烷型二萜; 巨大戟烷型二萜; 生物活性

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 12-2464-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.034

Research progress on diterpenoid components and their biological activities of *Euphorbiae Semen*

ZHANG Yao, WANG Siyu, GAO Hui, WANG Xinjie, ZHANG Jingzhen, CUI Yuexin, WANG Yingzi

College of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: *Euphorbiae Semen* is a common Chinese medicine, containing diterpenoids, sterols, coumarins, flavonoids, volatile oils, fatty oils and many other chemical components with a wide range of pharmaceutical activities. Diterpenoids are the main component and active ingredient, among which the two types of Lathyrene and Ingenane take the major part, with diarrhea, anti-tumor, anti-tumor multi-drug resistance, regulation of intestinal flora, ecchymosis and other biological activities. This paper comprehensively reviews the diterpenoid esters isolated from *Euphorbiae Semen* and their biological activities, and introduces the mechanisms of some biological activities and structure-activity relationships by collating and analyzing relevant literatures. It will provide a literature reference for the research on the constituents of diterpenoid esters and their biological activities, expectedly provide a scientific basis for better development and utilization of *Euphorbiae Semen*.

Key words: *Euphorbiae Semen*; diterpenoid esters; euphorbia factor; lathyrene-type diterpenoid; ingenane-type diterpenoid; biological activities

千金子(*Euphorbiae Semen*)为大戟科植物续随子 *Euphorbia lathyris* L. 的干燥成熟种子, 辛, 温; 有毒, 归肝、肾、大肠经, 《中国药典》2015年版规定千金子必须去油或制霜去油后使用^[1]。千金子含有脂肪油、二萜、香豆素、甾类、黄酮类等多种化学成分并具有广泛的药理活性, 包括抗肿瘤作用、致泻作用、抗炎作用、抑制黑色素生成作用等^[2]。研究表明, 其主要成分为二萜类化合物, 也是重要的天然活性成分^[3]。千金子中二萜成分除了续随子烷型二

萜(Lathyrene)和巨大戟烷型二萜(Ingenane)两种骨架, 近年又发现了3种新骨架化合物, 其中Lathyrene型是最主要的千金子二萜类。目前发现的大戟因子系列化合物(Euphorbia factor, L-因子)除大戟因子L₄、L₅、L₆属于巨大戟烷型外, 其他均为续随子烷类。千金子二萜类成分具有多种生物活性, 包括致泻、抗肿瘤、抗肿瘤多药耐药、调节肠道菌群、祛斑美白等。因此本文重点介绍此2种二萜成分及其生物活性, 同时介绍部分单体成分的抗肿瘤活性作用

收稿日期: 2019-08-27

基金项目: 北京市自然科学基金项目(7182097); 国家自然科学基金项目(81673597)

第一作者: 张 瑶(1995—), 女, 在读硕士, 主要从事中药制剂新技术与中药炮制原理研究工作。E-mail: 2986472213@qq.com

*通信作者: 王英姿(1975—), 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中药制剂新技术与中药炮制原理研究工作。Tel: (010)84738615 E-mail:

wangyzi@sina.com

机制及构效关系,以期为更好地研究和开发千金子的药用价值提供重要的理论依据。

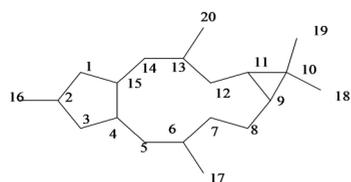
1 千金子二萜类化学成分

1.1 续随子烷二萜类

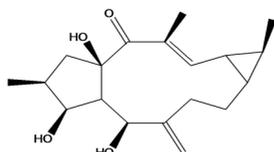
续随子烷二萜类成分是千金子含有的独特结构,此类成分除了具有诸多药理活性外,还可通过化学方法实现结构中的多个跨环合作用,进一步产生复杂的多环结构^[4]。续随子烷二萜类化合物的结构骨架由5/11/3的3个环稠和而成,C₆位则连接1个环外双键,或1个环氧,或C₅、C₆位存在1双键。C₁₂、C₁₃存在1个双键,C₁₄连有1个羰基,形成1个A、B-不饱和酮^[5]。

Adolf等^[6]分离提取了千金子中的各种化学成分,在十几年中先后报道了8种二萜类成分,即大戟因子(Euphorbia factor)L₁-L₈。Itokawa等^[7]首次报道分离出大戟因子L₉,Appendino等^[8]报道分离出大戟因子L₁₀,廖尚高等^[9]相继分离出新的Lathyrane型二萜类化合物,即大戟因子L₁₁以及第1种开环新骨架二萜,即lathyranoic acid A。2013年LI等^[10]发现1种新型(12,13位双键被氢化)的大环二萜千金子A(Euphorbia lathyris A)。2014年Jin等^[11]首次分离

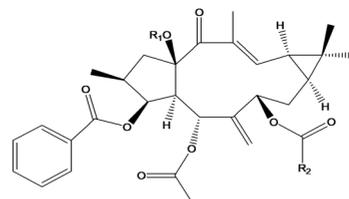
出10个新的续随子烷二萜类化合物,即大戟因子L₁₂-L₂₁,并首次报道了以天然产物形式存在的4种已知的续随子烷二萜类化合物,即大戟因子L₂₂-L₂₅。2017年董伟等^[12]利用溶剂萃取、硅胶、Sephadex LH-20等柱色谱和重结晶等提取、分离手段得到27个单体化合物,并鉴定了21个化合物结构。它们全部为Lathyrane型二萜类化合物,其中得到9个新的续随子烷二萜类,并命名为大戟因子L₂₆-L₃₄,其余为已知化合物。2018年Wang等^[13]分离出两种新的Lathyrane型二萜,其结构中分别含有1个氮原子,且C₃位为 α 构型的取代基,是目前首次发现的C₃位为 α 构型取代的Lathyrane型二萜,并命名为大戟因子L₂₇、L₂₈,而且其结构与董伟分离、鉴定的大戟因子L₂₇、L₂₈有所不同。2018年Wang等^[14]从千金子中分离出4种Lathyrane型二萜,命名为大戟因子L₃₀-L₃₃。2019年Zhang等^[15]分离出一种结构与大戟因子L₂₀相似的Lathyrane型二萜类,仅是C₅或C₁₅是否被羟基取代的不同,按结构式命名为(2S,3S,4R,5R,9S,11R,15R)-5,17-diacetoxy-3-benzoyloxy-15hydroxy-14-oxolathyrane-6E,12E-diene。续随子烷二萜类成分结构式见图1。



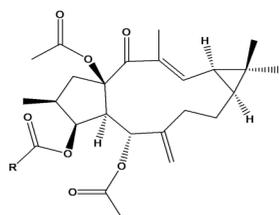
续随子烷二萜基本骨架



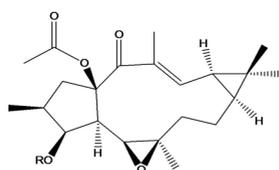
续随子烷二萜醇



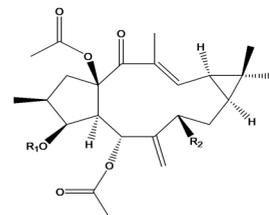
大戟因子 L₂ R₁= acetyl R₂= phenyl
大戟因子 L₁₁ R₁=H R₂= phenyl
大戟因子 L₉ R₁= acetyl R₂=3-Pyridine



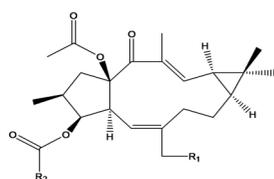
大戟因子 L₃ R= phenyl
大戟因子 L₈ R=3-Pyridine



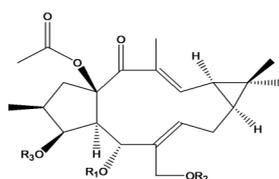
大戟因子 L₁₂ R= benzoyl
大戟因子 L₁₃ R= phenylacetyl



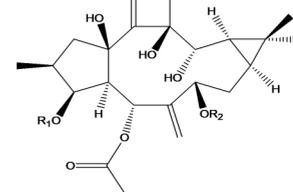
大戟因子 L₁₄ R₁= benzoyl R₂=benzoyloxy
大戟因子 L₁₅ R₁= acetyl R₂=H
大戟因子 L₁₆ R₁= salicyl R₂=H



大戟因子 L₁₇ R₁= acetyl R₂= phenyl
大戟因子 L₁₈ R₁= acetoxy R₂= phenyl
大戟因子 L₁₉ R₁=OH R₂= benzyl



大戟因子 L₂₀ R₁= H R₂= acetyl R₃= benzoyl
大戟因子 L₂₄ R₁= acetyl R₂= H R₃= benzoyl
大戟因子 L₃₀ R₁= benzoyl R₂= acetyl R₃= H



大戟因子 L₂₁ R₁= R₂= benzoyl

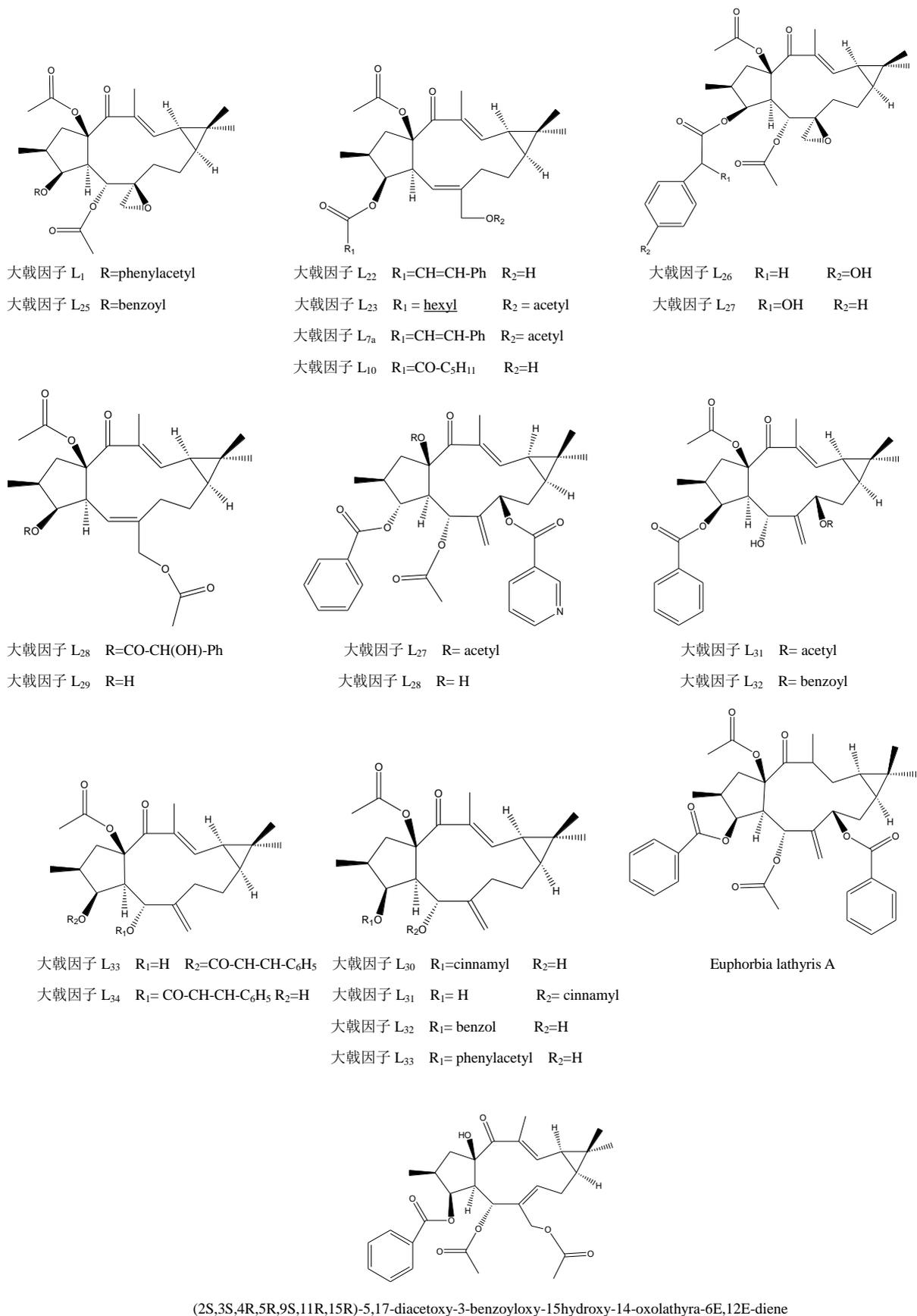


图1 续随子烷二萜类化合物
 Fig.1 Chemical structure of Lathyrane-type diterpenoids

1.2 巨大戟烷二萜类

英国学者 Appendino 从千金子中分离到具有抗癌和抗人类免疫缺陷病毒(HIV)活性的巨大戟二萜酯类成分 lathyrane^[16]。巨大戟烷二萜类化合物的基本母核由 5/7/7/3 的 4 个环稠和而成, C₈ 和 C₁₀ 间有 1 个酮桥, A 环中 C₁ 与 C₂ 之间形成双键, B 环中 C₆ 与 C₇ 之间以双键连接^[5]。

其中包括大戟因子 L₄(Euphorbia factor L₄), 大戟因子 L₅(Euphorbia factor L₅), 大戟因子 L₆(Euphorbia factor L₆), 结构式见图 2。

1.3 新骨架二萜类成分及其生物活性

2007 年高锁等^[17]分离出 1 种 1、14、15 位重排后得到含环己酮部分的新骨架化合物 Lathyanone A。2018 年 Wang 等^[14]从千金子中分离出 1 种新的 premyrsinane 型二萜类化合物 premylanin, 结构式见图 3, 目前尚未见新型骨架化合物的生物活性研究报道。

2 千金子二萜类成分的生物活性

2.1 续随子烷二萜的生物活性

2.1.1 致泻 千金子对胃肠道黏膜具有强烈的刺激作用^[18], 其脂肪油中的 6, 20-环氧千金二萜醇苯乙酸酯二乙酸酯(千金子甾醇、大戟因子 L₁)能产生

峻泻作用, 强度为蓖麻油的 3 倍^[19]。千金二萜醇二乙酸苯甲酸酯(大戟因子 L₂)为千金子中除千金子甾醇外的另一主要泻下成分^[20]。

2.1.2 抗肿瘤 千金子具有确切的抗肿瘤作用, 现有研究表明大戟因子 L₁ 对宫颈癌细胞、人非小细胞肺癌(A549)细胞、神经胶质瘤(C6)细胞、人雌激素受体阳性乳腺癌(MCF-7)细胞、人急性早幼粒白血病(HL-60)细胞等均具有一定的细胞毒性; 大戟因子 L₃ 对宫颈癌细胞、卵巢透明癌、卵巢囊腺癌细胞、A549 细胞、人结肠癌(LoVo)细胞、MCF-7 细胞等具有一定的细胞毒性; 而大戟因子 L₂ 具有的细胞毒性范围较窄, 仅对 A549 细胞显示一定的细胞毒性, 此外大戟因子 L₈、L₉、L₁₂、L₁₆、L₁₈、L₂₃、L₂₈ 也均显示相应的细胞毒作用。

王思明等^[21]研究结果表明, 大戟因子 L₃ 对宫颈癌细胞、卵巢透明癌和卵巢囊腺癌细胞增殖均有明显的抑制作用, 大戟因子 L₁ 对宫颈癌细胞的增殖显示出较强的抑制活性, 大戟因子 L₂ 对 5 种实验用妇科肿瘤细胞的增殖均不显示任何抑制活性, 同时千金二萜烷化合物抑制肿瘤细胞增殖的活性可能与其母核上的环外双键及邻位取代基有关, 当环外双键邻位存在大的取代基时, 其空间取向将发生一

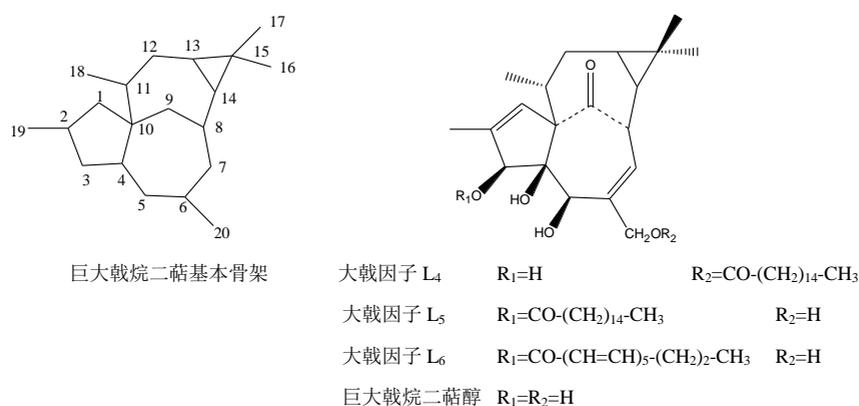


图 2 巨大戟烷二萜类化合物

Fig.2 Chemical structure of Ingenane-type diterpenoids

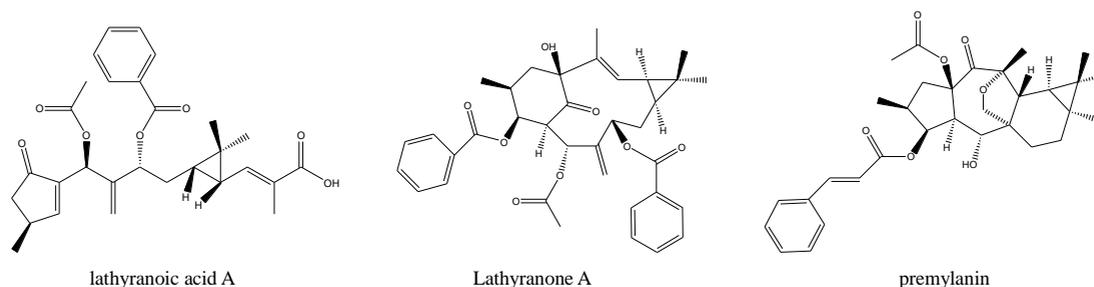


图 3 其他二萜类化合物

Fig.3 Chemical structure of other diterpenoids

定改变,从而影响其生物活性。

Zhang 等^[22]研究发现大戟因子 L₃ 对人肺癌 A549 细胞抑制作用效果优于大戟因子 L₁, 噻唑蓝还原(MTT)法实验证明大戟因子 L₃ 对 A549 细胞、人结肠癌(LoVo)细胞和 MCF-7 细胞具有细胞毒性, 半抑制浓度 IC₅₀ 分别为 (34.04±3.99) μmol/L, (41.67±3.02) μmol/L 和 (45.28±2.56) μmol/L, 大戟因子 L₁ 对 A549 细胞的 IC₅₀ 为 (51.34±3.28) μmol/L, 同时流式结果显示大戟因子 L₃ 主要诱导 A549 细胞的凋亡。大戟因子 L₂ 通过线粒体途径诱导细胞凋亡, 对 A549 细胞显示出有效的细胞毒性^[23]。

Jin^[11]等研究发现大戟因子 L₁、L₁₂、L₁₆、L₁₈、L₂₃ 对 C6 或 MCF-7 癌细胞系具有明显的细胞毒性。Teng 等^[24]近来研究了 5 种千金二萜烷类, 即大戟因子 L₁、L₂、L₃、L₈ 和 L₉ 对 A549、三阴性乳腺癌(MDA-MB-231)、MCF-7 癌细胞系的细胞毒性, 并从细胞周期进程以及细胞形态变化的角度探究了细胞毒性的作用机制。结果显示大戟因子 L₉ 对所有细胞系均显示较强的细胞毒性, 大戟因子 L₃ 和 L₉ 破坏正常细胞周期进展, 大戟因子 L₂、L₃、L₈ 和 L₉ 能明显诱导肌动蛋白丝聚集以及微管网络的部分干扰。同时构效关系结果表明千金二萜类化合物 C-3、C-5、C-7 和 C-15 的羟基取代对其细胞毒性以及细胞类型的选择性至关重要。

Wang 等^[13]研究发现大戟因子 L₂₈ 对 MCF-7 细胞、肝癌 HepG2 细胞具有明显的细胞毒性, 且对 MCF-7 细胞的细胞毒作用强于经典抗癌药顺铂, 结果表明 Lathyrane 二萜中取代基的构型和种类对其生物活性具有重要意义。

6 种千金子二萜醇及其醇酯类衍生物均对人 A549 细胞具有抑制作用, 显示抗肿瘤活性, 且都表现出对抑癌基因 P53 的依赖性, 引入酯基团不会改变千金子二萜醇作用靶标的性质, 但可能增强靶标的作用强度, 在千金子二萜母体醇中引入酯基团可以增强其抗肿瘤活性, 3-OH 成酯比 5-OH 成酯的抗肿瘤活性更显著^[25]。千金子二萜醇可使表达人肾癌特异蛋白(G250)基因的小鼠肾癌 renca 细胞增殖能力降低, renca 细胞体外生长被显著抑制, 且存在一定的剂量相关性^[26]。千金子甾醇可能通过下调 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)表达, 并上调 Bcl-2 关联 X 基因表达(Bax), 激活 Caspase-9, 进一步激活下游效应因子 Caspase-3, 诱导 HL-60 凋亡, 其作用呈明显剂量相关性^[27]。

2.1.3 抗肿瘤多药耐药 P 糖蛋白(P-gp)的过度表

达是导致多药耐药性的主要机制, 千金子二萜类化合物可抑制 P-gp 介导的外排泵活性, 以增加药物在细胞中的保留, 避免血药浓度过低, 保证疗效。研究发现, 对已耐柔红霉素的人白血病(K562/R7)细胞中加入大戟因子 L₁₀, 可使肿瘤细胞中柔红霉素的相对浓度增加 1 倍, 比阳性药环胞霉素 A 的作用还稍强一些, 表明大戟因子 L₁₀ 具有 P-gp 抑制剂的作用^[8]。大戟因子 L₂ 和 L₉ 对 P-gp 过表达的多重抗药性鼻咽癌(KB-VIN)癌细胞系具有明显细胞毒性, 且大戟因子 L₂ 对 KB-VIN 表现出选择性^[24]。此外, 大戟因子 L₂、L₃、L_{7a}、L_{7b} 和 L₈ 均表现出抗肿瘤多药耐药(MDR)的作用^[28-29]。

2.1.4 对肠道菌群的作用 有研究报道千金子制霜前后提取物中主要二萜醇酯类成分千金子素 L₁、千金子素 L₂、千金子素 L₃ 在整个肠段吸收均较好, 制霜可以显著减少千金子素 L₁、千金子素 L₂、千金子素 L₃ 的吸收^[30]。千金子制霜前后提取物均会影响肠道菌群的生物多样性, 影响肠道菌群平衡, 且千金子制霜后对 4 类肠道菌群的作用减弱, 引起肠道菌群紊乱程度减小, 这与千金子霜泻下作用缓和的研究结果相一致^[31]。进一步研究证明千金子炮制前后对大鼠小肠黏膜中的乳酸脱氢酶(LDH)、苹果酸脱氢酶(MDH)和乳糖酶 3 种消化酶的作用有差异^[32], 提示千金子二萜醇酯类成分对肠道的作用与这 3 种酶有关。

2.1.5 祛斑美白 房子婷等^[33]研究证明以千金二萜醇二乙酸酯苯甲酸酯(大戟因子 L₃)为主成分的千金子美白祛痘霜, 临床可用于治疗黄褐斑、雀斑等, 总有效率达 86.8%。酪氨酸酶是生物体内黑色素合成的关键酶, 千金二萜醇的皮肤美白作用与酪氨酸酶抑制作用有关^[34]。国外将千金子提取物中的 ingenol-20-palmitate, sucrose 2', 3, 4, 6, 6'-pentaolvalerate 及大戟因子 L₁ 在美白皮肤方面申报了专利^[5]。因此千金子在外用治疗皮肤病及皮肤美白方面具有很好的开发前景。

2.1.6 抑制破骨细胞生成 Hong 等^[35]研究发现大戟因子 L₁ 可通过调节细胞氧化还原状态, 抑制破骨细胞分化来抑制破骨细胞的生成, 并诱导破骨细胞中自杀相关因子(Fas)介导的细胞凋亡。提示千金子具有预防或治疗由破骨细胞过多引起的骨相关疾病的潜力。

2.1.7 抗炎 大戟因子 L₂ 能通过抑制核因子 κB(NF-κB)活化来减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤和炎症^[36]。药理学研究表明, 炎症与 NO 的过

量产生有关。大戟因子 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_{7a} 、 L_{7b} 、 L_8 、 L_9 、 L_{17} 、 L_{22} 、 L_{23} 、 L_{24} 、和 L_{25} 均被发现能够抑制RAW 264.7巨噬细胞中脂多糖诱导的一氧化氮的产生^[37]。最新研究显示大戟因子 L_1 、 L_3 、 L_9 、 L_{10} 、 L_{11} 和 L_{22} 能起到与前者类似的抑制一氧化氮产生的作用,从而显示一定的抗炎活性,且抗炎机制与抑制细胞因子IL-6和IL-1 β 的产生以及抑制NF- κ B蛋白表达有关^[15]。这些结果提示,Lathyrane型二萜类化合物可作为潜在的抗炎剂,值得进一步研究。

2.2 巨大戟烷二萜的生物活性

有报道大戟因子 L_5 和大戟因子 L_6 为千金子中的毒性和刺激性成分,与巴豆油因子 A_1 的致癌作用相比,大戟因子 L_5 是其致鼠耳癌作用的1/5,致鼠皮肤癌作用的1/10,千金子素 L_6 活性则是巴豆油因子 A_1 的1/5,大戟因子 L_4 无刺激性^[6]。Itokawa等^[38]曾于1989年撰文指出大戟因子 L_5 对骨肉瘤(S180)腹水癌有显著抗癌作用,而其同分异构体大戟因子 L_4 则无抗肿瘤作用。

3 小结与展望

综上,目前千金子中二萜醇酯类成分主要为续随子烷二萜,巨大戟烷二萜和其他新骨架二萜较少,且不断有新的续随子烷二萜从千金子中分离得到,并表现出良好的细胞毒生物活性,提示传统有毒中药千金子的化学成分,尤其是二萜类成分,值得更深入的探究;生物活性方面除了与千金子传统药用价值泻下逐水相关的致泻作用外,主要集中于续随子烷二萜的抗肿瘤及抗肿瘤多药耐药的研究,尤其是大戟因子 L_1 、 L_2 和 L_3 对肺癌A549细胞、乳腺癌MCF-7细胞、白血病HL-60等癌细胞的细胞毒作用及其机制,不同二萜类成分的细胞毒性作用不同,具有一定选择性,同时构效关系表明千金子中二萜类成分的抗肿瘤作用与其结构中的 C_3 、 C_5 位等特殊部位的取代基种类和空间构型密切相关,提示可通过结构的改造与优化进一步开发其多种抗肿瘤活性。此外近几年的研究表明,续随子烷二萜的抗炎活性也不容忽视。

千金子始载于《开宝本草》,曰其能“主妇人血结月闭,癥瘕痲癖,瘀血蛊毒,心腹痛,冷气胀满,利大小肠”;《蜀本草》曰其能“治积聚痰饮,不下食,呕逆及腹内诸疾”;《日华子本草》曰其能“宣一切宿滞,治肺气水气,敷一切恶疮疥癬”^[39]。千金子作为传统中药,具有泻下逐水、破血消癥的功效,用于治疗二便不通、水肿、痰饮、积滞胀满、血瘀经闭等^[1]。通过对千金子中主要成分及活性成分千金子二萜

类的调研发现,其具有致泻、抗肿瘤、抗肿瘤多药耐药、调节肠道菌群、祛斑美白等活性作用,这与千金子传统药用价值相一致,尤其是主妇人血结月闭传统之与现代对乳腺癌MCF-7细胞等妇科肿瘤细胞的作用相一致。临床报道千金子对白血病、食管癌、皮肤癌等有很好的疗效^[40],但目前其抗肿瘤作用多集中于体外细胞层面,整体动物研究尚少,千金子作为传统有毒中药,除胃肠道刺激外,对中枢神经系统也具有一定的毒副作用^[41]。因此千金子整体动物模型水平的抗肿瘤作用及机制研究可更好地权衡千金子的毒与效。鉴于此对已知抗肿瘤活性成分大戟因子 L_1 、大戟因子 L_2 、大戟因子 L_3 进行整体动物水平抗肿瘤、抗白血病等机制研究、结构优化与改造,增强其抗肿瘤活性,可能为多药耐药等难治疗肿瘤提供更多的先导化合物的选择。同时毒性是千金子临床应用的限制因素,但目前对其毒性的研究不够深入,对于其毒性成分、毒性部位、毒性机制、毒-效关系等均值得进一步探究。

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2015.
- [2] 孙国君,张付玉,占扎君,等.千金子化学成分和药理活性研究进展[J].中药材,2010,33(2):308-312.
- [3] 苏晓会.续随子种子和旋覆花的化学成分研究[D].石家庄:河北医科大学,2008.
- [4] Appendino G, Tron G C, Jarevång T, et al. Unnatural natural products from the transannular cyclization of lathyrane diterpenes [J]. Org Lett, 2001, 3(11): 1609-1612.
- [5] 刘玉婷,杨洋,弓佩含,等.千金子化学成分研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(13):220-225.
- [6] Adolf W, Hecker E. On the active principles of the spurge family. III. Skin irritant and cocarcinogenic factors from the caper spurge [J]. Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol, 1975, 84(3): 325-344.
- [7] Itokawa H, Ichihara Y, Yahagi M, et al. Lathyrane diterpenes from Euphorbia lathyris [J]. Phytochemistry, 1990, 29(6): 2025-2026.
- [8] Appendino G, Della Porta C, Conseil G, et al. A new P-glycoprotein inhibitor from the caper spurge (Euphorbia lathyris) [J]. J Nat Prod, 2003, 66(1): 140-142.
- [9] Liao S G, Zhan Z J, Yang S P, et al. Lathyranoic acid A: first secolathyrane diterpenoid in nature from euphorbia lathyris [J]. Org Lett, 2005, 7(7): 1379-1382.
- [10] Li S H, Cheng Y, Hu J P. A new macrocyclic diterpene derived from the seed of Euphorbia lathyris [J]. Asian J Chem, 2013, 25(4): 2331-2332.

- [11] Lu J, Li G Y, Huang J, et al. Lathyrane-type diterpenoids from the seeds of *Euphorbia lathyris* [J]. *Phytochemistry*, 2014, 104: 79-88.
- [12] 董伟. 大戟科千金子化学成分的研究 [D]. 昆明: 云南民族大学, 2017.
- [13] Wang J X, Wang Q, Zhen Y Q, et al. Cytotoxic lathyrane-type diterpenes from seeds of *Euphorbia lathyris* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2018, 66(6): 674-677.
- [14] Wang Q, Zhen Y Q, Gao F, et al. Five new diterpenoids from the seeds of *euphorbia lathyris* [J]. *Chem Biodivers*, 2018, 15(11): e1800386.
- [15] Zhang C Y, Wu Y L, Zhang P, et al. Anti-inflammatory lathyrane diterpenoids from *Euphorbia lathyris* [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(4): 756-764.
- [16] 杜海燕. 从续随子种子中快速分离巨大戟二萜醇的方法研究 [J]. *国外医学(中医中药分册)*, 2000, 22(4): 243.
- [17] Gao S, Liu H Y, Wang Y H, et al. Lathyrane A: A diterpenoid possessing an unprecedented skeleton from *Euphorbia lathyris* [J]. *Org Lett*, 2007, 9(17): 3453-3455.
- [18] 孟夏, 侯朋艺, 陈晓辉. 千金子毒性作用的研究进展 [J]. *中国药房*, 2013, 24(7): 657-660.
- [19] Adolf W, Hecker E. Further new diterpene esters from the irritant and cocarcinogenic seed oil and latex of the caper spurge (*Euphorbia lathyris* L.) [J]. *Experientia*, 1971, 27(12): 1393-1394.
- [20] 宋卫国, 孙付军, 张敏, 等. 千金子和千金子霜及其主要成分泻下作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(4): 40-42.
- [21] 王思明, 王溪, 苏晓会, 等. 续随子中千金二萜烷化合物抑制人妇科肿瘤细胞增殖活性的研究 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(6): 774-776.
- [22] Zhang J Y, Liang Y J, Chen H B, et al. Structure identification of euphorbia factor L3 and its induction of apoptosis through the mitochondrial pathway [J]. *Molecules*, 2011, 16(4): 3222-3231.
- [23] Lin M T, Tang S L, Zhang C, et al. Euphorbia factor L2 induces apoptosis in A549 cells through the mitochondrial pathway [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(1): 59-64.
- [24] Teng Y N, Wang Y Z, Hsu P, et al. Mechanism of action of cytotoxic compounds from the seeds of *Euphorbia lathyris* [J]. *Phytomedicine*, 2018, 41: 62-66.
- [25] 陶丽, 许敏, 姜壮壮, 等. 千金子二萜醇 p53 依赖性抗肿瘤活性及构效关系研究 [J]. *扬州大学学报: 农业与生命科学版*, 2018, 39(4): 26-29.
- [26] 赵俊峰, 郑少斌, 杨旭凯, 等. 千金子对表达人 G250 基因小鼠 *renca* 细胞增殖的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(5): 1065-1067.
- [27] 王杰伟, 郭菲, 张超, 等. 千金子甾醇诱导 HL-60 细胞凋亡机制研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(23): 1865-1870.
- [28] Jiao W, Dong W W, Li Z F, et al. Lathyrane diterpenes from *Euphorbia lathyris* as modulators of multidrug resistance and their crystal structures [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(13): 4786-4792.
- [29] Zhang J Y, Lin M T, Yi T, et al. Apoptosis sensitization by euphorbia factor L1 in ABCB1-mediated multidrug resistant K562/ADR cells [J]. *Molecules*, 2013, 18(10): 12793-12808.
- [30] 李凤英, 王英姿, 李文华, 等. 千金子制霜前后提取物中主要二萜醇酯类成分大鼠肠吸收特性研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(5): 35-38.
- [31] 孙振阳, 王英姿, 聂瑞杰, 等. 千金子制霜前后提取物对大鼠肠道菌群的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(21): 4493-4496.
- [32] 聂瑞杰, 王英姿, 孙振阳, 等. 千金子制霜前后提取物对肠道酶影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(1): 30-32.
- [33] 房子婷, 付建明, 梁晓军. 千金子美白祛痘霜的制备及疗效观察 [J]. *医药世界*, 2007, 8(S1): 105-106.
- [34] 包龙跃. 千金子中二萜醇酯类成分及其有效部位研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [35] Hong S, Lee J, Seo D, et al. Euphorbia factor L1 inhibits osteoclastogenesis by regulating cellular redox status and induces Fas-mediated apoptosis in osteoclast [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 112: 191-199.
- [36] Zhang Q P, Zhu S, Cheng X L, et al. Euphorbia factor L2 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury and inflammation in mice through the suppression of NF- κ B activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 155: 444-454.
- [37] Lee J W, Jin Q H, Jang H, et al. Lathyrane-type diterpenoids from the seeds of *euphorbia lathyris* L. with inhibitory effects on NO production in RAW 264.7 cells [J]. *Chem Biodiversity*, 2018, 15(10): e1800144. DOI: 10.1002/cbdv.201800144.
- [38] Itokawa H, Ichihara Y, Watanabe K, et al. An antitumor principle from *Euphorbia lathyris* [J]. *Planta Med*, 1989, 55(3): 271-272.
- [39] 孙秀梅, 张兆旺, 曹艳花. 千金子炮制的历史沿革与现代研究 [J]. *中成药*, 2003, 25(12): 35-37.
- [40] 王丽丽, 郭菲, 胡乃合, 等. 千金子抗肿瘤作用研究进展 [J]. *山东中医药大学学报*, 2016, 40(1): 83-86.
- [41] 包勒朝鲁, 那生桑. 大戟属药用植物的毒性及炮制减毒增效研究进展 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2018, 20(4): 585-591.