

狼毒二萜类化学成分及其药理作用研究进展

林世翼¹, 贾景明², 王安华^{2*}

1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 狼毒 *Euphorbiae Ebracteolatae Radix* 为大戟科 (Euphorbiaceae) 植物狼毒大戟 *Euphorbia fischeriana* 或月腺大戟 *E. ebracteolata* 的干燥根, 是一种广泛应用, 具有广阔开发前景的中药材。狼毒含有多种生物活性成分, 其中二萜类化合物是最为重要的一个部分, 主要包括松香烷型、巴豆烷型、海松烷型、玫瑰烷型、西松烷型、巨大戟烷型、贝壳杉烷型、阿替斯烷型 8 种类型, 此外还有少量二萜二聚体及其他类型的二萜类化合物。狼毒二萜类化学成分具有显著的抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒等药理作用。对狼毒二萜类化学成分及其药理作用进行综述, 以期为更好地开发狼毒资源及其临床应用提供参考。

关键词: 狼毒; 狼毒大戟; 月腺大戟; 二萜类; 抗肿瘤; 抗炎; 抗菌; 抗病毒; 杀虫

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)01-0256-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.01.033

Research progress on chemical constituents of diterpenoids of *Euphorbiae Ebracteolatae Radix* and its pharmacological activities

LIN Shi-yi¹, JIA Jing-ming², WANG An-hua²

1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. School of Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: *Euphorbiae Ebracteolatae Radix* is the dry root of plant *Euphorbia fischeriana* or *E. ebracteolata* of Euphorbiaceae, which is a widely utilized natural medicine with broad development prospect. It has been discovered that *Euphorbiae Ebracteolatae Radix* contains several biologically active constituents, among which diterpenoids are the most important. The diterpenoids of *Euphorbiae Ebracteolatae Radix* contain eight types including abietane-type, tiglane-type, pimarane-type, rosane-type, cembrane-type, ent-kaurane-type, ingenane-type and atisane-type. Diterpenoids of *Euphorbiae Ebracteolatae Radix* have significant anti-tumor, anti-inflammatory, anti-viral and other pharmacological activities. In this paper, the chemical constituents of diterpenoids and pharmacological activities of *Euphorbiae Ebracteolatae Radix* in recent years were reviewed in order to provide references for better developing the resources of *Euphorbiae Ebracteolatae Radix* and its clinical application.

Key words: *Euphorbiae Ebracteolatae Radix*; *Euphorbia fischeriana* Steud.; *Euphorbia ebracteolata* Hayata; diterpenoids; antitumor activity; anti-inflammatory activity; antimicrobial activity; antiviral activity; insecticidal effect

狼毒 *Euphorbiae Ebracteolatae Radix* 是大戟科 (Euphorbiaceae) 植物狼毒大戟 *Euphorbia fischeriana* Steud. 或月腺大戟 *E. ebracteolata* Hayata 的干燥根。狼毒是一种传统的中药材, 收载于《中国药典》2015 年版, 其分布广泛, 植物资源丰富。狼毒味辛, 性平, 有毒, 归肝、脾经^[1]。狼毒大戟根肉质粗大, 呈圆柱形, 含有白色乳汁, 主产于内蒙古、黑龙江、吉林、辽宁、河南及河北等地

区^[2]。月腺大戟其根肉质肥厚, 呈纺锤形, 有黄色乳汁, 主产于我国江苏、安徽、浙江、河南、甘肃等地^[3]。狼毒主要用于痰食虫积、水肿腹胀、心腹疼痛、症瘕积聚、淋巴结核、疥癣等^[4]。现代药理学研究提示, 狼毒具有抗结核杆菌、抗炎、抗肿瘤等显著作用^[3-4]。狼毒在民间应用广泛, 且国内外相关研究已证实其具有多种生物活性结构。狼毒化学成分的相关研究报道主要集中于二萜类化合物, 包

收稿日期: 2019-09-02

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81903789)

作者简介: 林世翼 (1997—), 男, 四川绵阳人, 从事天然产物化学成分与活性研究。E-mail: jacksonysl_123@foxmail.com

*通信作者 王安华, 讲师, 博士, 主要从事中药及天然产物的成分分离及活性评价。Tel: (024)43520716 E-mail: sywanganhua@163.com

括松香烷型、巴豆烷型、海松烷型、玫瑰烷型、西松烷型、巨大戟烷型、贝壳杉烷型、阿替斯烷型，此外还有少量二萜二聚体及其他类型的二萜类化合物等。本文对近年来国内外有关狼毒二萜类化学成分和药理活性的研究进展进行综述，为更好地利用狼毒资源及进一步深入研究开发提供依据。

1 二萜类化学成分

1.1 松香烷型

此骨架的二萜在狼毒中含量丰富，迄今为止已从狼毒大戟和月腺大戟中陆续分离得到 41 个松香烷型化合物，且绝大多数具有极佳的抗炎、抗菌、抗肿瘤的药理活性。主要有月腺大戟素 A (jolkinolide A, **1**)、17-羟基岩大戟内酯 A (17-hydroxy-jolkinolide A, **2**)、17-acetoxy-jolkinolide A (**3**)、月腺大戟素 B (jolkinolide B, **4**)、17-羟基岩大戟内酯 B (17-hydroxy-jolkinolide B, **5**)、17-acetoxy-jolkinolide B (**6**)、langduin B (**7**)、7 β ,11 β ,12 β -trihydroxyent-abieta-8(14),13(15)-dien-16,12-olide (**8**)、fischeriabietane A (**9**)、ebracteolatanolide A (**10**)、11 β -hydroxy-8,14-epoxy-ent-abieta-13(15)-en-16,12-olide (**11**)、yuexiandajisu D (**12**)、yuexiandajisu E (**13**)、8 β ,14 α -dihydroxy-ent-abieta-13(15)-en-16,12 β -olide (**14**)、11 α ,17-dihydroxyhelioscopinolide E (**15**)、6 β ,11 α ,17-trihydroxyhelioscopinolide E (**16**)、fischeriabietane B (**17**)、fischeriabietane C (**18**)、fischeriabietane E (**19**)、11 β -hydroxy-8,14-epoxy-ent-abieta-13(15)-en-16,12-olide (**20**)、8 β ,14 β -epoxy-13,15-abiaterene-16,12 α -olide (**21**)、ent-11 β -hydroxyabieta-8(14),13(15)-dien-16,12 β -olide (**22**)、11 β -hydroxy-ent-abieta-8(14),13(15)-dien-16,12 β -olide (**23**)、13 β -hydroxy-ent-abieta-8(14)-en-7-one (**24**)、ebracteolatanolide B (**25**)、ebractenoid K (**26**)、ebractenoid L (**27**)、ebractenoid M (**28**)、ebractenoid N (**29**)、ebractenoid Q (**30**)、euphorin E (**31**)、euphorin F (**32**)、euphorin G (**33**)、euphorin H (**34**)、fischeriolide A (**35**)、fischeriolide B (**36**)、fischeriolide C (**37**)、fischeriolide D (**38**)、11-oxo-ebracteolatanolide B (**39**)、7-deoxylangduin B (**40**)、fischeriabietane D (**41**)，化合物结构见图 1^[5-18]。

1.2 巴豆烷型

巴豆烷型二萜主要出现在狼毒大戟中。Bai 等^[14]于 2018 年从月腺大戟中分离得到了 langduin A4，是月腺大戟中发现的第 1 个巴豆烷型二萜。该类化

合物主要有 9-deoxy-11 β -hydroxyprostratin (**42**)、20-oxoprostratin (**43**)、langduin A (**44**)、langduin A1 (**45**)、langduin A2 (**46**)、langduin A3 (**47**)、langduin A4 (**48**)、langduin A5 (**49**)、prostratin (**50**)、prostratin-20-O-(3'-galloyl)- β -D-glucopyranoside (**51**)、fischerosides A (**52**)、prostratin-20-O-(4'-galloyl)- β -D-glucopyranoside (**53**)、fischerosides B (**54**)、fischerosides C (**55**)、4 β ,9 α ,20-trihydroxy-13,15-secotiglia-1,6-diene-3,13-dione-20-O- β -D-[6-galloyl]glucopyranoside (**56**)、euphopiloside A (**57**)，化学结构见图 2^[7,19-21]。

1.3 阿替斯烷型

Kuang 等^[22]证明了从狼毒大戟中分离得到的化合物 ent-3 β -hydroxyatis-16-ene-2,14-dione 在 10 μ mol/L 时，对乳腺癌 MCF-7 细胞体外培养出的干细胞 mammosphere 有明显抑制活性。近 5 年内狼毒中新发现的阿替斯烷型二萜类化合物主要有 ent-atis-16-ene-3,14-dione (**58**)、ent-3 β -hydroxyatis-16-ene-14-one (**59**)、ent-3 β -hydroxyatis-16-ene-2,14-dione (**60**)、19-O- β -D-glucopyranosyl-ent-atis-16-ene-3,14-dione (**61**)、19-O-(6-galloyl)- β -D-glucopyranosyl-ent-atis-16-ene-3,14-dione (**62**)，化学结构见图 3^[22-23]。

1.4 对映贝壳杉烷型

在狼毒中，对映贝壳杉烷型二萜很少被发现。近 10 年内研究者仅从狼毒大戟中分离得到 5 个此类型的结构，主要有 ent-kaurane-3 α ,16 β ,17-triol (**63**)、kauranoic acid (**64**)、ent-kaurane-3-oxo-17 β -ol (**65**)、ent-kaur-16-en-14-ol (**66**)、ent-kaurane-3-oxo-16 β ,17-acetonide (**67**)，化学结构见图 4^[17,23-24]。

1.5 巨大戟烷型

大戟科大戟属植物中的巨大戟烷型二萜是由巴豆烷型二萜重排而成。然而其在狼毒中发现较少，除 Wang 等^[17]从狼毒大戟中分离得到了化合物 ingenol-6,7-epoxy-3-tetradecanoate 之外，其余化合物均从月腺大戟中分离获得。迄今共分离得到 9 个该类化合物，主要有 ingenol-20-myristate (**68**)、ingenol-20-palmistate (**69**)、ingenol-3 β -myristate (**70**)、ingenol-3 β -palmistate (**71**)、ingenol-5 β ,20-O,O-isopropylidene-3 β -myristate (**72**)、ingenol-5 β ,20-O,O-isopropylidene-3 β -palmistate (**73**)、ingenol (**74**)、ingenol-20-acetate (**75**)、ingenol-6,7-epoxy-3-tetradecanoate (**76**)，化学结构见图 5^[14,17,25-27]。

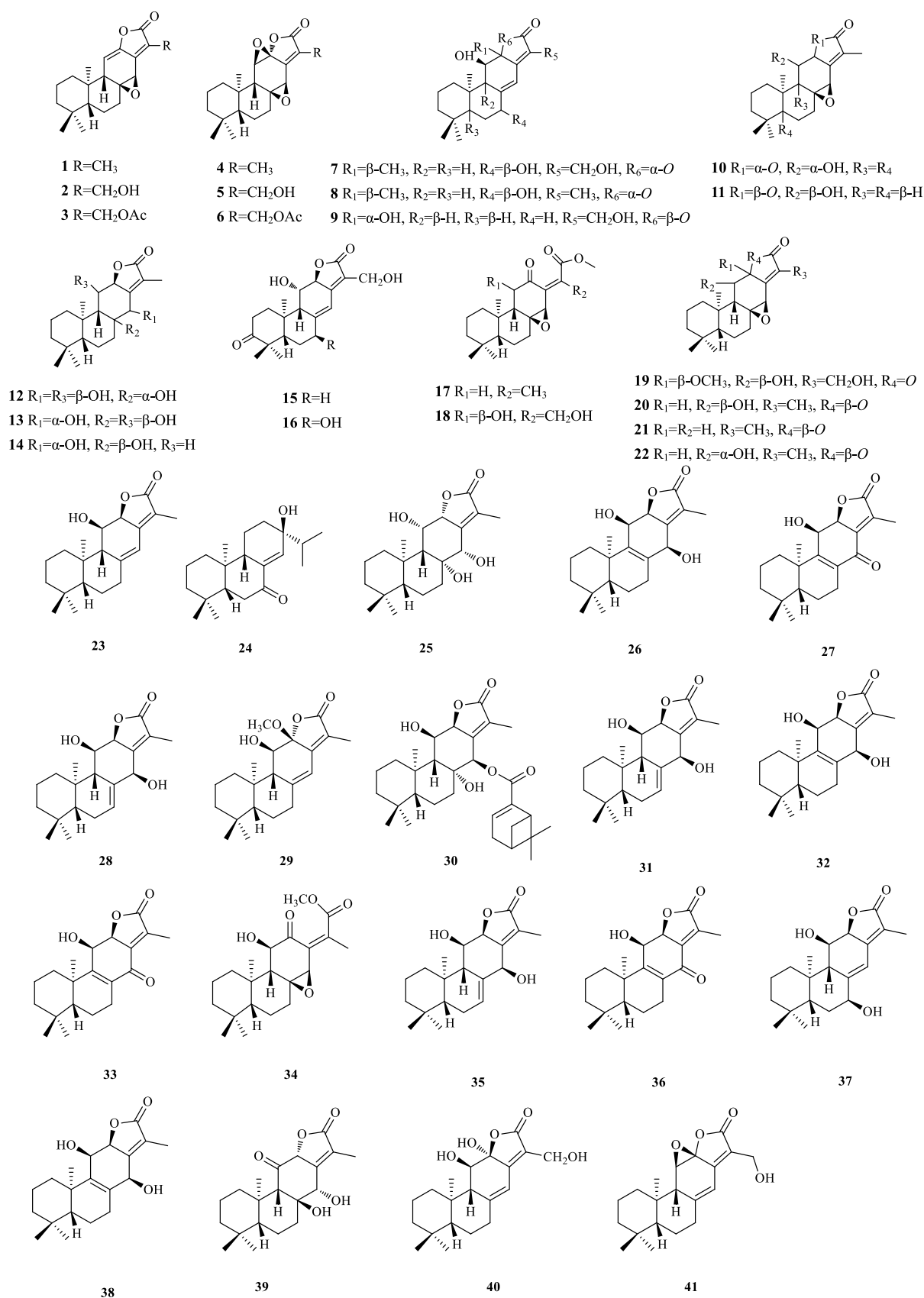


图 1 狼毒中的松香型二萜类成分结构

Fig. 1 Structures of abietane-type diterpenoids in *Euphorbiae Ebracteolatae Radix*

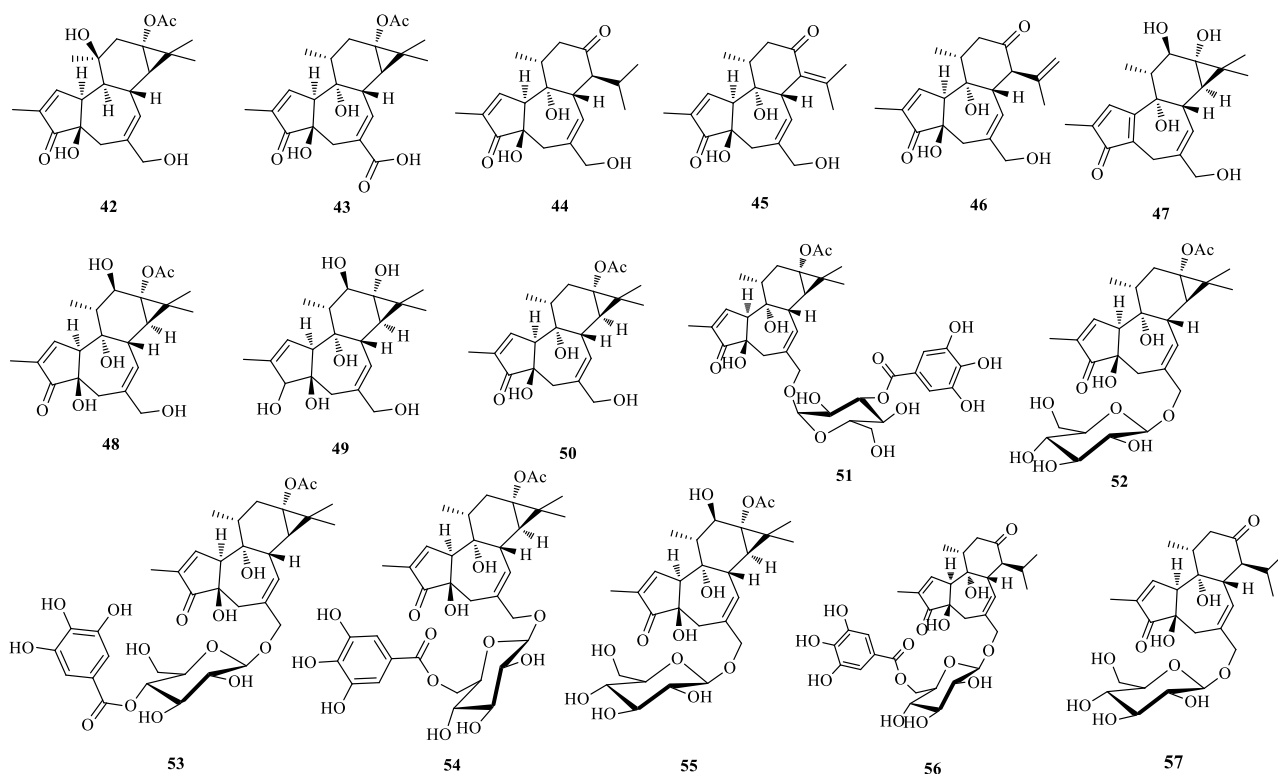


图 2 狼毒中的巴豆烷型二萜类成分结构

Fig. 2 Structures of tiglane-type diterpenoids in *Euphorbiae Ebracteolatae Radix*

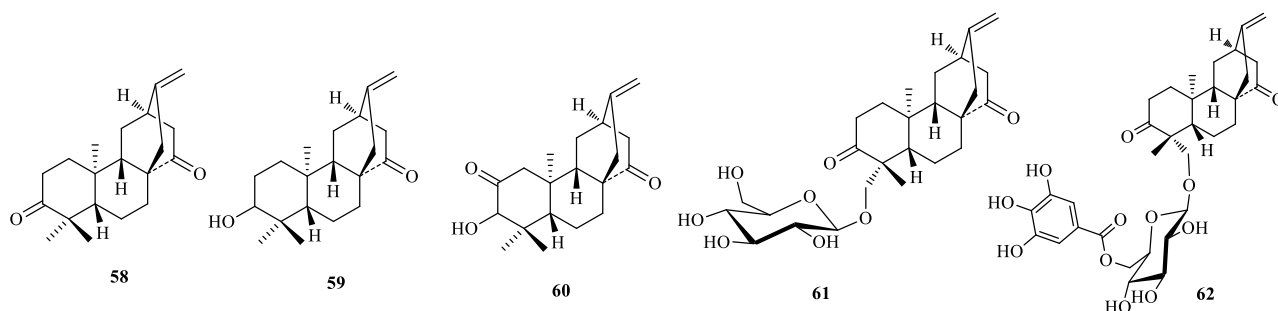


图 3 狼毒中的阿替斯烷型二萜类成分结构

Fig. 3 Structures of atisane-type diterpenoids in *Euphorbiae Ebracteolatae Radix*

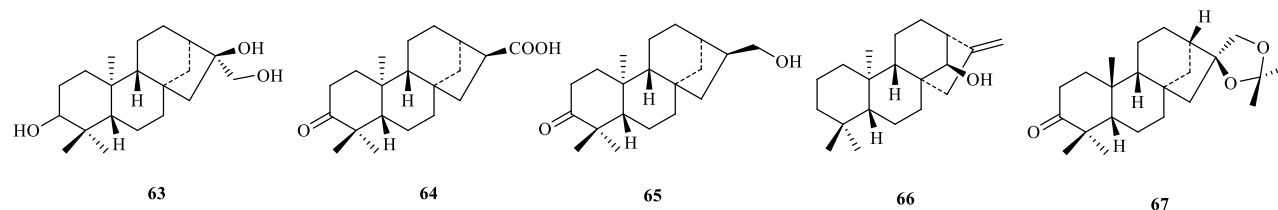


图 4 狼毒中的对映贝壳杉型二萜类成分结构

Fig. 4 Structures of *ent*-kaurane-type diterpenoids in *Euphorbiae Ebracteolatae Radix*

1.6 玫瑰烷型

自 2013 年以来,大量文献报道从月腺大戟中分离得到玫瑰烷型二萜类化合物,且大多具有显著的药理活性。迄今共分离得到 22 个此类结构,主要有

3 β ,19-dihydroxy-1(10),15-rosadien-2-one (77)、euphebracteolatin A (78)、ebracteolata A (79)、ebractenoid J (80)、euphorin C (81)、yuxiandajisu D (82)、yuexiandajisu F (83)、hugorosenol (84)、

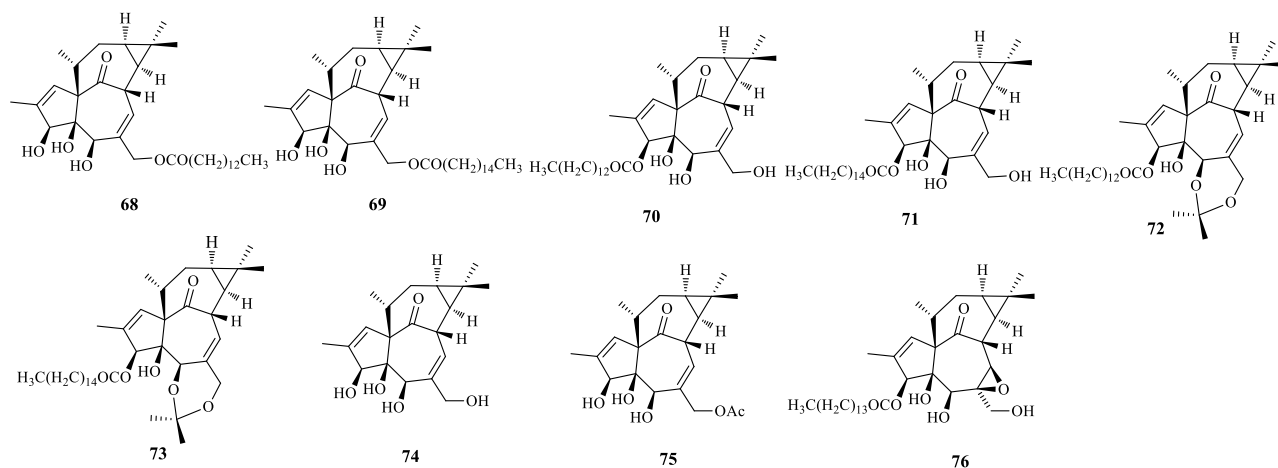


图 5 狼毒中的巨大戟烷型二萜类成分结构

Fig. 5 Structures of ingenane-type diterpenoids in *Euphorbiae Ebracteolatae Radix*

euphebracteolatin B (85)、(3*R*)-*ent*-rosa-1(10),15-dien-3*a*-ol (86)、ebracteolata B (87)、ebractenoid C (88)、ebractenoid D (89)、ebractenoid E (90)、ebractenoid F (91)、ebractenoid G (92)、ebractenoid H (93)、ebractenoid I (94)、3,20-dihydroxy-*ent*-1(10),15-rosadiene (95)、3,7-dihydroxy-*ent*-1(10),15-rosadiene (96)、euphorin A (97)、euphorin B (98), 化学结构见图 6^[16-17,22,25,27-30]。

1.7 海松烷型

海松烷型与玫瑰烷型二萜具有相似的结构。从

机制上看,海松烷型二萜是由玫瑰烷型二萜 9 位甲基重排至 10 位而形成。该类结构在狼毒中极少被发现,迄今研究者仅仅分离出 4 个此类化合物,主要有 3*R*,17-dihydroxy-*ent*pimara-8(14),15-diene (99)、yuxiandajisu C (100)、isopimara-9(11),15-diene-3,19-diol (101)、*ent*-8(14)-pimarene-12*β*,15*S*,16-triol (102), 化学结构见图 7^[8,17,24,31]。

1.8 西松烷型

2016 年, Kuang 等^[15]从狼毒大戟中分离出化合物 jolkinol A。事实上,西松烷型二萜在狼毒中极少

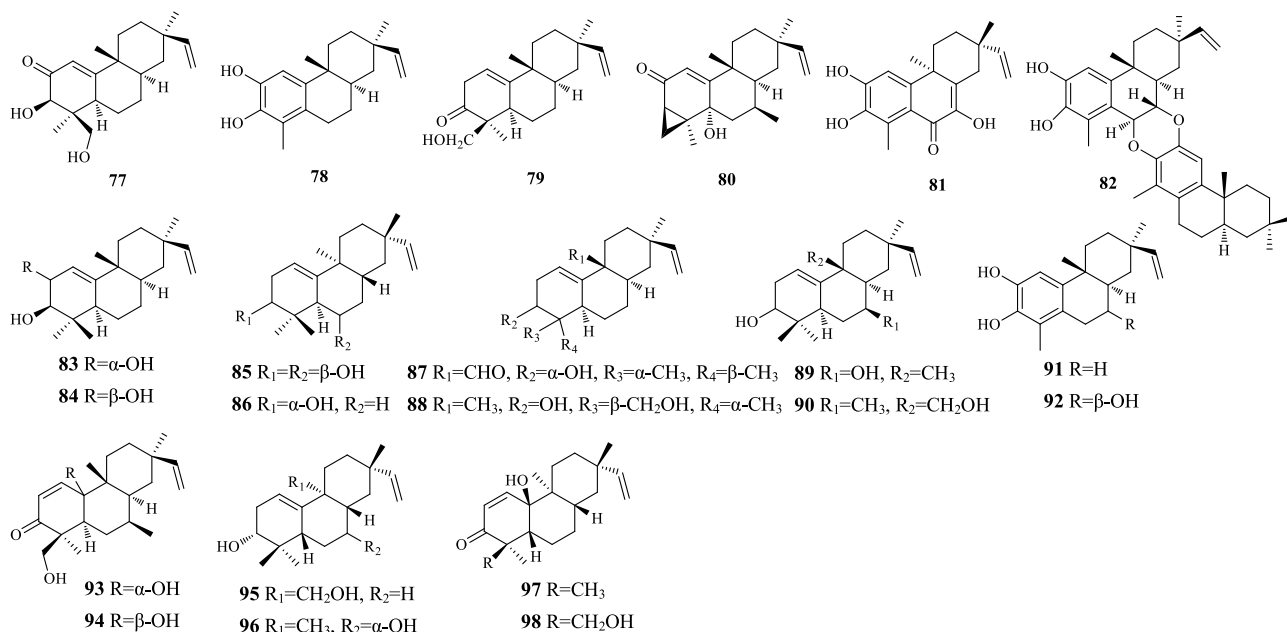


图 6 狼毒中的玫瑰烷型二萜类成分结构

Fig. 6 Structures of rosane-type diterpenoids in *Euphorbiae Ebracteolatae Radix*

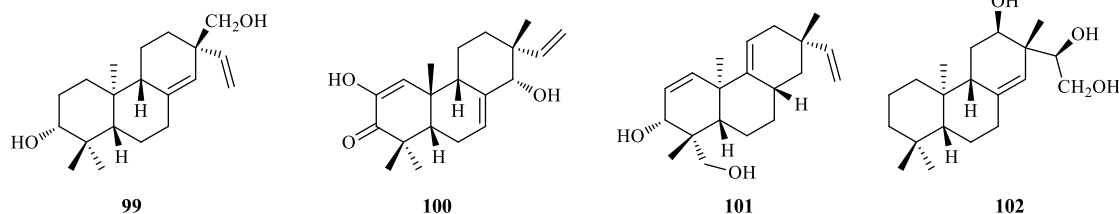


图 7 狼毒中的海松烷型二萜类成分结构

Fig. 7 Structures of pimarane-type diterpenoids in *Euphorbiae Ebracteolatae Radix*

发现,迄今仅从月腺大戟中发现了 4 个该类化合物,主要是 yuexiandajisu A (103)、yuexiandajisu B (104)、jolkinol A (105)、ebracteolata C (106),化学结构见图 8^[14-16,30-32]。

1.9 其他类型

狼毒中还存在一些结构新颖而特殊的二萜化合物,化学结构见图 9^[15,28,33-37],包括 4 个 19 碳降二萜内酯 fischeria A (107)、ebractenoid A (108)、

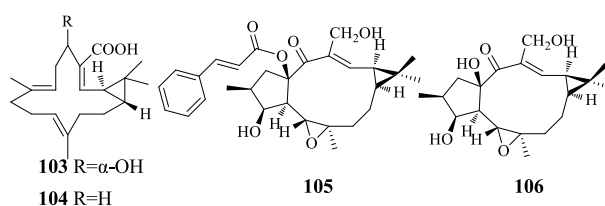


图 8 狼毒中的西松烷型二萜类成分结构

Fig. 8 Structures of cembrane-type diterpenoids in *Euphorbiae Ebracteolatae Radix*

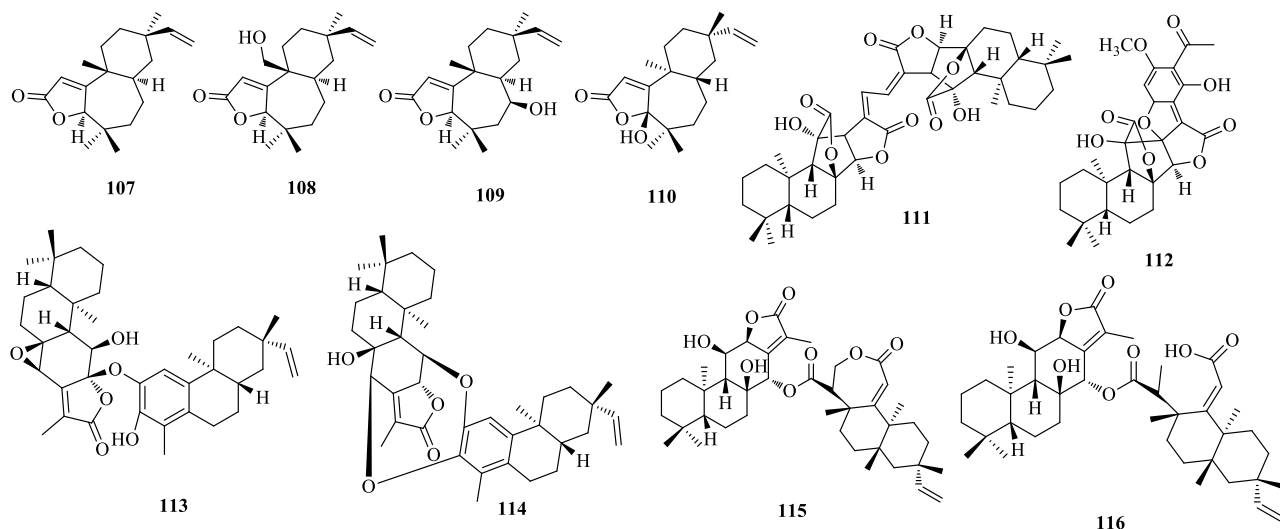


图 9 狼毒中的其他类型二萜类成分结构

Fig. 9 Structures of others-type diterpenoids in *Euphorbiae Ebracteolatae Radix*

ebractenoid B (109)、euphorin D (110) 以及 6 个二聚体 languin C (111)、languin D (112)、eupractenoid A (113)、eupractenoid B (114)、bisebracteolasin A (115)、bisebracteolasin B (116)。

2 药理活性

2.1 抗肿瘤作用

二萜类松香烷型化合物 jolkinolide B (4) 作为狼毒中一个特征性成分,是重要的抗肿瘤活性成分,可以抑制前列腺癌^[38]、白血病^[39-40]、乳腺癌^[41]、黑色素瘤^[42]等多种肿瘤细胞的生长,并呈现剂量依赖性。Wang 等^[40]测定了 jolkinolide B 对白血病细胞

U937 的抑制活性,结果发现,jolkinolide B 对 U937 细胞呈现剂量和时间的双重依赖性。进一步探讨机制得出,该化合物是通过下调磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 及 IAP 家族蛋白的表达,激活 Caspase-3 和 Caspase-9 从而造成肿瘤细胞的凋亡。此外,在对乳腺癌的研究中发现,jolkinolide B 还可以通过有效抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞与纤维蛋白的相互黏附,从而抑制了肿瘤的转移。

Fu 等^[12]从月腺大戟中分离得到了二萜类松香烷型化合物 yuexiandajisu D (12),并通过 MTT 实验测定了该化合物对人口腔表皮样癌 KB 细胞、人

结肠癌 HCT-8 细胞、人肝癌 Bel-7402 细胞、人胃癌 BGC-823 细胞和人肺腺癌 A549 细胞的细胞毒作用, 结果表明, yuexiandajisu D 对 HCT-8 和 Bel-7402 细胞毒性明显, 其半数抑制浓度 (IC_{50}) 分别为 2.66、3.76 $\mu\text{mol/L}$ 。给荷瘤小鼠 (P388 白血病细胞) ip 月腺大戟水提物发现^[43], 相较于模型对照组, 给药组小鼠外周血白细胞数量显著下降 ($P < 0.01$), 体内 P388 细胞明显凋亡, 这表明月腺大戟水提液能有效抑制白血病细胞的增殖; 同时, 与阳性药物顺铂 (CDDP) 对照组类似, 月腺大戟给药组小鼠体内白血病细胞中 Bcl-2 蛋白表达明显受到了抑制, 而 Bax 蛋白表达量上调, 胞浆中出现棕黄色颗粒, 这也是月腺大戟诱导白血病细胞凋亡的原因之一。

Yuan 等^[30]测定了从月腺大戟中分离所得化合物对人早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞、人肝癌 SMMC-7721 细胞、A549 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞和肠癌 SW480 细胞的抑制率, 结果显示 ebracteolata A (79)、yuexiandajisu F (83) 和 jolkinolide B (4) 对 5 种肿瘤细胞的生长均有不同程度的抑制作用。Kuang 等^[15]从狼毒大戟中分离得到了十多个松香烷型二萜, 并就这些化合物的抗乳腺癌活性做了简单评价。结果发现, 当浓度达到 10 $\mu\text{mol/L}$ 时, 大多数化合物能够抑制 MCF-7 细胞乳腺癌球的形成。在月腺大戟中发现的 bisebracteolasin A (115) 和 bisebracteolasin B (116) 作为一对结构罕见的氧桥杂二萜的二聚体, 在药理活性上也有相似点, 二者均表现出了对 5 种肿瘤细胞的抑制活性, 不仅能够抑制结肠癌 P6C 细胞的生长, 同时还能明显抑制该细胞的侵袭; 此外, bisebracteolasin A 还对 HL-60 和 SMMC-7721 细胞的增殖有显著的抑制作用^[34]。

2.2 抗炎作用

狼毒的抗炎活性研究近些年来主要集中在对小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 的研究上。Liu 等^[13,28]检测了月腺大戟中所得的 10 余种二萜类化合物的抗炎活性。结果表明, 其能够明显地抑制脂多糖 (LPS) 诱导的炎症细胞中一氧化氮 (NO) 的释放, IC_{50} 均小于 10.0 $\mu\text{mol/L}$ 。Bai 等^[44]测定了月腺大戟中所得 10 个化合物的抗炎活性, 其中 ebractenoid Q (30) 抗炎活性明显, 在 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 NO 释放抑制实验中, IC_{50} 为 1.97 $\mu\text{mol/L}$ 。此外, Uto 等^[44]研究发现, 17-hydroxy-jolkinolide B (5) 表现出对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞多方面的影响, 通

过对丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 磷酸化的抑制作用及对核转录因子- κB (NF- κB) 的激活, 一方面抑制了前列腺素 E_2 (PGE_2)、NO 及促炎症细胞因子如白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的释放, 另一方面降低了环氧合酶-2 (COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 蛋白的表达水平及 mRNA 转录水平; 进一步研究表明, 17-hydroxy-jolkinolide B 还能显著地诱导血红素氧合酶 (HO-1) 蛋白及 mRNA 的表达, 这些研究在一定程度上说明了该化合物对于炎症性紊乱的潜在治疗作用。

2.3 抗菌作用

Wei 等^[33]从月腺大戟的醋酸乙酯萃取部位中, 分离得到 2 个二萜类二聚体 eupractenoid A (113) 和 eupractenoid B (114), 发现 eupractenoid B 能够抑制结核杆菌 *Mycobacterium tuberculosis* 中 GlmU 的乙酰化过程, 从而影响结核杆菌细胞壁的形成, 达到抑菌的目的。

2.4 抗病毒作用

Pan 等^[19]从狼毒大戟中分离得到了 14 个二萜类化合物, 并测定了这些化合物的抗人类免疫缺陷病毒 (HIV) 活性。结果显示, fischerosides C (55) 表现出了对人 T 细胞白血病 C8166 细胞中 HIV-1 的较弱的防病变效应, 半数效应浓度 (EC_{50}) 为 0.02 $\mu\text{mol/L}$, 治疗指数 (TI) 为 17.50; prostratin (50) 表现出较强的抗 HIV 活性, EC_{50} 为 0.000 06 $\mu\text{mol/L}$, TI 为 8 500, 为进一步研究抗 HIV 药物提供了依据。

2.5 其他作用

此外, 月腺大戟还有一定的抗痛风作用。研究发现^[45]月腺大戟的乙醇提取物对氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症有明显的缓解作用, 对模型小鼠给予不同质量浓度的乙醇提取物 (25、50、100 mg/kg), 1 周后检测发现, 小鼠的肝脏和血清的尿酸显著降低, 而尿液中尿酸显著升高、肝脏中的黄嘌呤氧化酶活性也明显下降。此外, 狼毒中月腺大戟素 B (4) 和 17-羟基岩大戟内酯 A (2) 还能够抑制核转录因子 κB 受体活化因子配体 (RANKL) 诱导的破骨细胞生长分化, 从而预防或者治疗骨质疏松、类风湿性关节炎等症, 这与它们能够抑制核转录因子- κB (NF- κB) 和 MAPK 信号通路有关^[46-47]。

3 结语与展望

狼毒在民间应用广泛, 已报道的狼毒化学成分主要为二萜类化合物, 此外还有少量二萜二聚体及

其他类型的二萜类化合物等。二萜类成分又主要集中于松香烷型、巴豆烷型以及玫瑰烷型,且已证实这些二萜类成分具有多种生物活性,如抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒等。近 10 年来狼毒中不断有全新的二萜类活性结构被鉴定。在今后的工作中,通过对狼毒二萜类化学成分的深入研究,将会为更好地开发并利用狼毒资源打下坚实的基础,相关的药理学研究也将为其临床应用提供参考。

参考文献

- [1] 马玉坤,白丽明,郭丽娜,等.狼毒大戟中二萜成分的研究[J].化工时刊,2017,31(1):12-14.
- [2] 颜秉强,张永清.月腺大戟研究进展[J].山东中医药大学学报,2008,32(5):432-435.
- [3] 王金华,庄果,李俊松,等.狼毒(月腺大戟)药材高效液相色谱指纹图谱研究[J].时珍国医国药,2015,26(9):2173-2175.
- [4] 李盛建,王莹,王强利,等.月腺大戟素 A 抗乳腺癌活性[J].第二军医大学学报,2018,39(7):765-769.
- [5] 潘勤,施敏锋,闵知大,等.狼毒大戟中 4 种 jolkinolide 型二萜的二维核磁共振研究[J].中国药科大学学报,2004,35(1):16-19.
- [6] Che C T, Zhou T X, Ma Q G, et al. Diterpenes and aromatic compounds from *Euphorbia fischeriana* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 52(1): 117-121.
- [7] Wang C J, Yan Q L, Ma Y F, et al. ent-Abietane and tiglane diterpenoids from the roots of *Euphorbia fischeriana* and their inhibitory effects against mycobacterium smegmatis [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(5): 1248-1254.
- [8] Wang Y B, Huang R, Wang H B, et al. Diterpenes from the roots of *Euphorbia fischeriana* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(6): 967-970.
- [9] 王文祥,丁杏苞.月腺大戟中二萜化学成分的研究[J].药科学报,1998,33(2):49-52.
- [10] Shi H M, Williams I D, Sung H H, et al. Cytotoxic diterpenoids from the roots of *Euphorbia ebracteolata* [J]. *Plant Med*, 2005, 71(4): 349-354.
- [11] Wang H, Zhang X F, Cai X H, et al. Three new diterpenoids from *Euphorbia wallichii* [J]. *Chin J Chem*, 2004, 22(2): 199-202.
- [12] Fu G M, Qin H L, Yu S S, et al. Yuexiandajisu D, a novel 18-nor-rosane-type dimeric diterpenoid from *Euphorbia ebracteolata* Hayata [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(1/2): 29-34.
- [13] Liu Z G, Li Z L, Li D H, et al. ent-Abietane-type diterpenoids from the roots of *Euphorbia ebracteolata* with their inhibitory activities on LPS-induced NO production in RAW 264. 7 macrophages [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(1): 1-5.
- [14] Bai J, Huang X Y, Liu Z G, et al. Four new compounds from the roots of *Euphorbia ebracteolata* and their inhibitory effect on LPS-induced NO production [J]. *Fitoterapia*, 2018, doi: 10.1016/j.fitote.2017.12.006.
- [15] Kuang X Z, Li W, Kanno Y C, et al. Euphorins A-H: Bioactive diterpenoids from *Euphorbia fischeriana* [J]. *J Nat Med*, 2016, 70(3): 412-422.
- [16] Lee J W, Lee C, Jin Q H, et al. Diterpenoids from the roots of *Euphorbia fischeriana* with inhibitory effects on nitric oxide production [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(1): 126-131.
- [17] Wang H B, Chen W, Zhang Y Y, et al. Four new diterpenoids from the roots of *Euphorbia fischeriana* [J]. *Fitoterapia*, 2013, doi: 10.1016/j.fitote.2013.09.003.
- [18] Zhang J, He J, Wang X X, et al. ent-abietane diterpenoids and their probable biogenetic precursors from the roots of *Euphorbia fischeriana* [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(88): 55859-55865.
- [19] Pan L L, Fang P L, Zhang X J, et al. Tiglane-type diterpenoid glycosides from *Euphorbia fischeriana* [J]. *J Nat Prod*, 2011, doi: 10.1021/np200058c.
- [20] Wang H B, Chu W J, Wang Y, et al. Diterpenoids from the roots of *Euphorbia fischeriana* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(12): 1038-1043.
- [21] Wei Y L, Yu Z L, Huo X K, et al. Diterpenoids from the roots of *Euphorbia fischeriana* and their inhibitory effects on α -glucosidase [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, doi: 10.1080/10286020.2017.1367923.
- [22] Kuang X Z, Li W, Kanno Y C, et al. ent-Atisane diterpenoids from *Euphorbia fischeriana* inhibit mammosphere formation in MCF-7 cells [J]. *J Nat Med*, 2016, doi: 10.1007/s11418-015-0940-6.
- [23] Shi Q, Sun Y W, Meng D L. Phytochemical and cytotoxic studies on the roots of *Euphorbia fischeriana* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(2): 266-270.
- [24] Tang Y P, Jiang W, Wu Q C, et al. Comparative characteristic of the inflammatory diterpenes in the roots of *Euphorbia fischeriana* with different preparation method using HPLC-ELSD [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(3): 427-433.
- [25] 邓彬,穆淑珍,黄烈军,等.月腺大戟中二萜类化学成分的研究[J].中国中药杂志,2009,34(6):789-791.
- [26] Deng B, Mu S Z, Hao X J. Chemical constituents from *Euphorbia ebracteolata* [J]. *Chin J Nat Med*, 2010, 8(3): 183-185.
- [27] Deng B, Mu S Z, Zhang J X, et al. New diterpenoids from

- the roots of *Euphorbia ebracteolata* Hayata [J]. *Nat Prod Res*, 2010, 24(16): 1503-1509.
- [28] Liu Z G, Li Z L, Bai J, et al. Antiinflammatory diterpenoids from the roots of *Euphorbia ebracteolata* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(4): 792-799.
- [29] Mu S Z, Jiang C R, Huang T, et al. Two New rosane-type diterpenoids from *Euphorbia ebracteolata* Hayata [J]. *Helv Chim Acta*, 2013, 96(12): 2299-2303.
- [30] Yuan W J, Yang G P, Zhang J H, et al. Three new diterpenes with cytotoxic activity from the roots of *Euphorbia ebracteolata* Hayata [J]. *Phytochem Lett*, 2016, doi: 10.1016/j.phytol.2016.10.008.
- [31] Xu Z H, Qin G W, Xu R S. An isopimarane diterpene from *Euphorbia ebracteolata* Hayata [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2000, 2(4): 257-261.
- [32] Xu Z H, Sun J, Xu R S, et al. Casbane diterpenoids from *Euphorbia ebracteolata* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49(1): 149-151.
- [33] Wei Y L, Wang C, Cheng Z B, et al. Heterodimeric diterpenoids isolated from *Euphorbia ebracteolata* roots and their inhibitory effects on α -glucosidase [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(12): 3218-3223.
- [34] Yuan W J, Ding X, Wang Z, et al. Two novel diterpenoid heterodimers, bisebracteolasins A and B from *Euphorbia ebracteolata* Hayata and the cancer chemotherapeutic potential of bisebracteolasin A [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14507.
- [35] Pei Y H, Koike K, Han B, et al. Fischeria A, a novel norditerpene lactone from *Euphorbia fischeriana* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40(5): 951-952.
- [36] Zhou T X, Bao G H, Ma Q G, et al. Langduin C, a novel dimeric diterpenoid from the roots of *Euphorbia fischeriana* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(1): 135-137.
- [37] Wang Y B, Yao G M, Wang H B, et al. A novel diterpenoid from *Euphorbia fischeriana* [J]. *Chem Lett*, 2005, 34(2): 1160-1161.
- [38] Liu W K, Ho J C K, Qin G W, et al. Jolkinolide B induces neuroendocrine differentiation of human prostate LNCaP cancer cell line [J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63(5): 951-957.
- [39] Luo H Y, Wang A Q. Induction of apoptosis in K562 cells by jolkinolide B [J]. *Can J Physiol Pharma*, 2006, 84(10): 959-965.
- [40] Wang J H, Zhou Y J, Bai X, et al. Jolkinolide B from *Euphorbia fischeriana* Steud induces apoptosis in human leukemic U937 cells through PI3K/Akt and XIAP pathways [J]. *Mol Cell*, 2011, 32(5): 451-457.
- [41] Sun C, Cui H X, Yang H Y, et al. Anti-metastatic effect of jolkinolide B and the mechanism of activity in breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2): 1117-1122.
- [42] Gao C, Yan X, Wang B, et al. Jolkinolide B induces apoptosis and inhibits tumor growth in mouse melanoma B16F10 cells by altering glycolysis [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep36114.
- [43] 杜娟, 徐瑞军, 崔晞. 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.
- [44] Uto T, Qin G W, Morinaga O, et al. 17-Hydroxy-jolkinolide B, a diterpenoid from *Euphorbia fischeriana*, inhibits inflammatory mediators but activates heme oxygenase-1 expression in lipopolysaccharide-stimulated murine macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1): 101-109.
- [45] 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.
- [46] Ma X J, Liu Y P, Zhang Y, et al. Jolkinolide B inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by suppressing the activation NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445(2): 282-288.
- [47] Wang Y J, Xu X H, Wang H B, et al. 17-Hydroxy-jolkinolide A inhibits osteoclast differentiation through suppressing the activation of NF- κ B and MAPKs [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 513-520.