

巴豆化学成分、药理作用及其质量标志物预测分析

胡 静, 秦贝贝, 马 琳, 李先宽, 王佳丽

天津中医药大学, 天津 300193

摘 要: 巴豆 *Crotonis Fructus* 是我国传统中药材, 也是大毒中药, 误用容易造成极大危害。巴豆化学成分复杂多样, 包括挥发油、二萜、有机酸、蛋白质、生物碱、甾醇以及微量元素等成分。近年来, 随着国内外学者研究的逐渐深入, 巴豆在抑菌、抗癌等方面显示出特殊疗效, 其新的化学成分与药理活性也不断被发现。在对巴豆资源、化学成分和主要药理活性总结的基础之上, 结合质量标志物概念, 从巴豆化学成分与其特异性、可测性和中药毒效性的相关性等方面进行质量标志物 (quality maker, Q-Marker) 的预测分析, 建议进一步聚焦巴豆二萜类和蛋白质成分化学物质组的研究分析, 为明确巴豆质量标志物, 建立科学的巴豆质量评价体系提供依据。

关键词: 巴豆; 二萜; 生物碱; 有机酸; 蛋白质; 质量标志物

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)21-6743-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.21.033

Chemical components and pharmacological action for *Crotonis Fructus* and predictive analysis on quality marker

HU Jing, QIN Bei-bei, MA Lin, LI Xian-kuan, WANG Jia-li

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: As a kind of traditional Chinese medicinal material, Badou (*Crotonis Fructus*) also has very strong toxicity. Misuse of *Crotonis Fructus* can cause great harm easily. *Crotonis Fructus* contains complex and varied chemical compositions, including volatile oil, diterpenoids, organic acids, proteins, alkaloids, sterols and trace elements. In recent years, with the further study by domestic and foreign scholars, *Crotonis Fructus* has shown special efficacy in antibacterial, anticancer and other aspects, and its new chemical components and pharmacological activities have been continuously found. Based on the summary of its resources, chemical composition and pharmacological effects, combined with the concept of Q-Marker, this study has processed predictive analysis on Q-Marker from the correlation of the chemical compositions with the specificity, measurability and toxicity of Chinese materia medica. It is suggested that the further research of the chemical group of diterpenoids and proteins should be focused, which could provide basis for clarifying the quality marker and establishing scientific quality system of *Crotonis Fructus*.

Key words: *Crotonis Fructus*; diterpenoids; alkaloids; organic acids; proteins; Q-Marker

巴豆 *Crotonis Fructus* 始见于《神农本草经》, 在历代本草中皆为下品。《本草纲目》^[1]中记载巴豆油“治中风痰厥气厥, 喉痹”, 巴豆根“治痈疽发背”, 巴豆壳“消积滞, 治泻痢”。《中国药典》2020 年版仅收录巴豆及其炮制品巴豆霜, 并记载巴豆为大戟科植物巴豆 *Croton tiglium* L. 干燥成熟果实, 味辛, 性热, 有大毒, 归胃、大肠经。生品仅外用蚀疮, 制霜后入丸散内服, 有峻下积滞, 利水消肿, 豁痰利咽之效^[2]。国内外学者对巴豆的研究主要集中在其化学成分和药理活性作用。近年来, 随着巴豆化学成分和临床药理学研究深入, 巴豆独特的生理

活性和显著的临床疗效逐渐显现。本文综述巴豆的资源分布、化学成分和药理作用的研究进展, 并对巴豆的质量标志物进行预测分析, 为建立健全科学的巴豆质量评价体系提供参考。

1 资源分布

巴豆为大戟科巴豆属植物, 全世界巴豆属植物约有 800 种, 包括乔木、灌木和稀亚灌木, 广泛分布在热带和亚热带地区, 我国有 21 种。巴豆喜温喜湿, 不耐寒, 适应性强。现有野生, 常见栽培, 主产于长江以南各省区, 如海南、福建、四川、广东、云南等地, 其中四川产量最多, 品质较优^[3]。此外,

收稿日期: 2021-02-03

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873083)

作者简介: 胡 静, 博士, 副教授, 主要从事中药炮制及中药质量控制研究。E-mail: hjtju@163.com

亚洲南部及东南部各国均有分布。《本草图经》^[4]记载巴豆“出巴郡川谷，今嘉、眉、戎州皆有之”，并且“戎州出者……最为上等，它处亦稀有。”《本草品汇精要》^[5]中记载其道地产区为“戎州、眉州、嘉州者良。”戎州、眉州、嘉州即指如今四川境内的宜宾、眉山和乐山。根据古代本草著作中关于巴豆的记载可见，巴豆古今道地产区均为中国四川、重庆等地。

2 化学成分

巴豆含有多种化学成分。脂肪油作为毒效兼具

成分，其质量分数约 34%~57%，包括二萜、有机酸及其酯类等。巴豆蛋白质量分数约为 18%，此外，还有生物碱、氨基酸、甾醇类和蛋白质等成分。

2.1 二萜类

二萜类成分是巴豆的主要次生代谢产物，也是其特征性活性成分，该类成分主要是佛波醇二萜酯类。佛波醇是以 5/7/6/3 4 个环稠和而成的四环二萜类化合物，含有 5 个醇羟基，其羟基被不同基团取代后成为巴豆烷型二萜的酯类衍生物，即不同的佛波酯。部分巴豆二萜类化合物见表 1 和图 1。

表 1 巴豆中的二萜类化合物

Table 1 Diterpenoids from *Crotonis Fructus*

序号	化合物	结构	来源部位	文献
1	7-keto-12-O-tiglylphorbol-13-acetate	IV	种子	6
2	7-keto-phorbol-12-tiglate	IV	种子	6
3	7-keto-phorbol-12-(2-methyl)butyrate	IV	种子	6
4	7-keto-phorbol-13-acetate	IV	种子	6
5	7-keto-phorbol-13-decanoate	IV	种子	6
6	20-formylphorbol-12-tiglate	II	种子	6
7	20-formylphorbol-13-dodecanoate	II	种子	6
8	20-formylphorbol-13-decanoate	II	种子	6
9	phorbol-13-dodecanoate	I	种子	6
10	phorbol-12-isobutyrate	I	种子	6
11	12-O-tiglylphorbol-13-acetate	I	种子	6
12	12-O-(2-methyl)-butyrylphorbol-13-acetate	I	种子	6
13	12-O-tiglylphorbol-13-isobutyrate	I	种子	6
14	phorbol-12-tiglate	I	种子	6
15	phorbol-12-(2-methyl)-butyrate	I	种子	6
16	phorbol-12-tetradecanoate	I	种子	6
17	phorbol-13-acetate	I	种子	6
18	phorbol-13-decanoate	I	种子	6
19	4-deoxy-4 α -phorbol-13-acetate	I	种子	6
20	4-deoxy-4 α -phorbol-12-tiglate	I	种子	6
21	12-O-acetyl-5,6-didehydro-7-oxophorbol-13-yl 2-methylbutanoate	IV	叶	7
22	12-O-acetyl-5,6-didehydro-7-oxophorbol-13-yl 2-methylpropanoate	IV	叶	7
23	12-O-acetyl-5,6-didehydro-6,7-dihydro-7-hydroxyphorbol-13-yl 2-methylbutanoate	III	叶	7
24	20-deoxy-20-oxophorbol 12-tiglate 13-(2-methyl)butyrate	II	枝、叶	8
25	12-O-acetylphorbol-13-isobutyrate	I	枝、叶	8
26	12-O-benzoylphorbol-13-(2-methyl)butyrate	I	枝、叶	8
27	12-O-tiglyl-7-oxo-5-ene-phorbol-13-(2-methylbutyrate)	IV	枝、叶	8
28	13-O-(2-methyl)butyryl-4-deoxy-4 α -phorbol	I	枝、叶	8
29	4-deoxy-20-oxophorbol-12-tiglyl 13-acetate	II	叶	9
30	7-oxo-5-ene-phorbol-13-(2-methylbutyrate)	IV	叶	9
31	7-hydroxylphorbol-5-ene-13-(2-methyl)butyrate	III	叶	9
32	7-hydroxylphorbol-5-ene-13-isobutyrate	III	叶	9
33	13-O-(2-methyl)butyryl-phorbol	I	叶	9
34	12-O-tiglylphorbol-4-deoxy-4 β -phorbol-13-acetate	I	种子	10
35	12-O-tiglylphorbol-4-deoxy-4 β -phorbol-13-hexadecanoate	I	种子	10
36	13-O-acetylphorbol-4-deoxy-4 β -phorbol-20-oleate	I	种子	10
37	13-O-acetylphorbol-4-deoxy-4 β -phorbol-20-linoleate	I	种子	10
38	12-O-(2-methyl)butyrylphorbol-13-tiglate	I	种子	11
39	12-O-tiglylphorbol-13-propionate	I	种子	11
40	13-O-acetylphorbol-20-oleate	I	种子	11
41	13-O-acetyl-4-deoxy-4 α -phorbol-20-linoleate	I	种子	11
42	13-O-acetyl-4-deoxy-4 α -phorbol-20-oleate	I	种子	11
43	12-O-tiglyl-4-deoxy-4 α -phorbol-13-decanoate	I	种子	11
44	12-O-tiglyl-4-deoxy-4 α -phorbol-13-phenylacetate	I	种子	11
45	12-O-tiglyl-4-deoxy-4 α -phorbol-13-(2-methyl)butyrate	I	种子	11
46	12-O-tiglylphorbol-13-isobutyrate	I	种子	11
47	12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate	I	种子	11
48	12-O-hexadecanoyl-phorbol-13-acetate	I	种子	11

续表 1

序号	化合物	结构	来源部位	文献
49	12- <i>O</i> -tiglylphorbol-13-(2-methyl)butyrate	I	种子	11
50	12- <i>O</i> -acetylphorbol-13-decanoate	I	种子	11
51	12- <i>O</i> -(2-methyl)butyrylphorbol-13-isobutyrate	I	种子	11
52	12- <i>O</i> -acetylphorbol-13-dodecanoate	I	种子	11
53	13- <i>O</i> -acetylphorbol-20-linoleate	I	种子	11
54	12- <i>O</i> -(2-methyl)-butyrylphorbol-13-dodecanoate	I	种子	11
55	12- <i>O</i> -tiglyl-4-deoxy-4 α -phorbol-13-acetate	I	种子	11
56	12- <i>O</i> -tiglyl-4-deoxy-4 α -phorbol-13-isobutyrate	I	种子	11
57	phorbol-13-isobutyrate	I	种子	12
58	Crotignoid A	IV	枝、叶	13
59	Crotignoid B	IV	枝、叶	13
60	Crotignoid C	IV	枝、叶	13
61	Crotignoid D	IV	枝、叶	13
62	Crotignoid E	IV	枝、叶	13
63	Crotignoid F	IV	枝、叶	13
64	Crotignoid G	IV	枝、叶	13
65	Crotignoid H	II	枝、叶	13
66	Crotignoid I	I	枝、叶	13
67	Crotignoid J	I	枝、叶	13
68	Crotignoid K	I	枝、叶	13

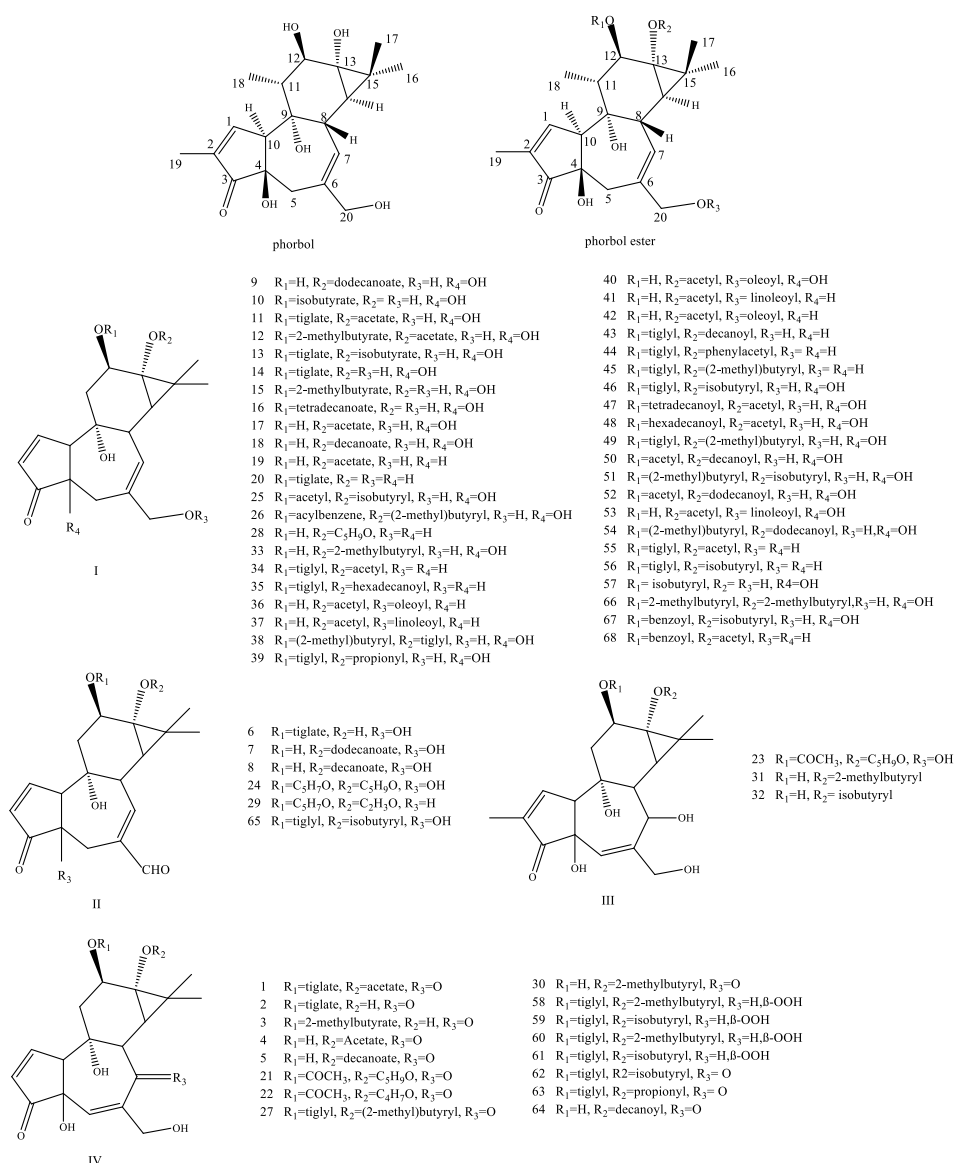


图 1 巴豆中的二萜类化合物结构

Fig. 1 Chemical structures of diterpenoids from *Crotonis Fructus*

2.2 有机酸类

梁英等^[14]采用石油醚和无水乙醇从巴豆种子部位提取种子油,经 GC-MS 分析后,共确定了 22 个组分的结构,其中脂肪酸和脂肪酸酯有 16 个。胡静等^[15]借助 GC-MS 技术在巴豆和巴豆霜的石油醚提取物中共鉴定出 14 个成分,分别占其石油醚提取物总量的 98.17%和 99.03%。分离的成分以脂肪酸居多,其中为人体必需脂肪酸的亚油酸在巴豆和巴豆霜中的含量分别高达 55.90%和 64.28%。兰梅等^[16]从甲酯化和经乙醚稀释的巴豆种仁石油醚提取物中共鉴定出 17 个脂肪酸成分。刘敬等^[17]利用气相色谱技术对巴豆制霜前后的脂肪油进行分析,检测出 22 个共有成分,在巴豆霜中含量最高的油酸、亚油酸、亚麻酸约占 23 个脂肪油总含量的 80%。巴豆中 33 个有机酸类成分见表 2。

表 2 巴豆中的有机酸

Table 2 Organic acids from *Crotonis Fructus*

编号	化合物	编号	化合物
1	十二酸(月桂酸)	18	十一碳酸
2	十四酸(肉豆蔻酸)	19	13-二十二碳烯酸
3	十五酸	20	辛酸
4	十六酸(棕榈酸)	21	二十四碳烷酸
5	十六碳一烯酸	22	二十二碳烷酸
6	十七酸(珠光脂酸)	23	二十碳烯-11 酸
7	十八酸(硬脂酸)	24	二十三碳酸
8	油酸	25	十七碳一烯酸
9	亚油酸	26	二十二碳二烯酸
10	十九酸	27	丁酸
11	亚麻酸	28	己酸
12	二十酸(花生酸)	29	反亚油酸
13	二十碳一烯酸	30	芥酸
14	二十碳二烯酸	31	木蜡酸
15	二十二酸(山嵛酸)	32	二十一碳酸
16	二十二碳一烯酸	33	二十三碳酸
17	癸酸		

2.3 生物碱类

目前已从巴豆中分离出的生物碱为巴豆苷、异鸟嘌呤和木兰花碱,结构图见图 2。巴豆苷是一种天然存在的鸟嘌呤核苷类似物,最早于 1932 年从巴豆中首次分离得到^[18]。李帮锐等^[19]采用液相色谱与串联质谱技术测定熬制汤料中巴豆所含的异鸟嘌呤,证实巴豆苷在酸性条件下加热会生成异鸟嘌呤,并建立了有效的液相色谱分离方法,排除鸟嘌呤对实验的干扰。李生梅^[20]首次

从巴豆非脂肪油部位的乙醇提取物中得到游离型的木兰花碱,其含量约 0.15%。金锋等^[21]通过对 10 批巴豆药材进行 HPLC 分析,建立了巴豆生物碱的高效液相指纹图谱,确定了 13 个共有峰,指认了巴豆苷和木兰花碱 2 个主要生物碱,并且以 3 号峰(巴豆苷)为参照峰,计算各个特征峰的相对峰面积和相对保留时间。

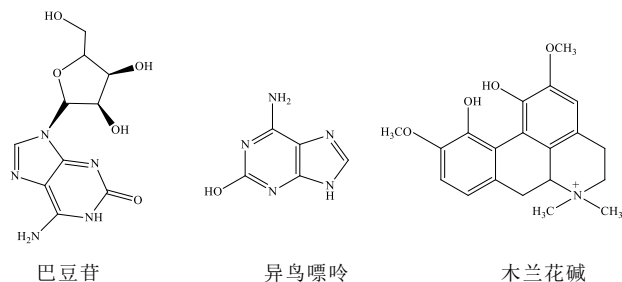


图 2 巴豆中已知生物碱类化合物结构

Fig. 2 Chemical structures of known alkaloids from *Crotonis Fructus*

2.4 蛋白质及氨基酸类

唐根源等^[22]采用高效凝胶过滤色谱法从巴豆种子中分离并鉴定了 2 种巴豆毒蛋白 I 和 II,经 SDS 电泳法测得其相对分子质量分别为 40 000、15 000。Shahid 等^[23]采用活性跟踪法首次从巴豆种子中分离并纯化出一种新的广谱抗菌活性蛋白,SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳显示该单体蛋白的相对分子质量为 50 000。陈彦琳等^[24]采用 SDS 电泳测定不同炮制方法巴豆霜中的总蛋白含量,经分析电泳图谱发现总蛋白的相对分子质量在 15 000~170 000,加热后部分条带明显消失,推测溶血性巴豆毒蛋白的相对分子质量约为 22 000。古炳明等^[25]采用紫外分光光度法测定了 10 批不同产地的巴豆中可溶性蛋白的含量,其中巴豆种仁的可溶性蛋白含量最多。单雪莲^[26]研究了不同制霜法对巴豆蛋白毒性的影响,从巴豆总蛋白中分离纯化出 4 个毒性蛋白,蛋白 F2、蛋白 F3-F1、蛋白 F3-F2 和蛋白 F4-F3,其中前两者的毒性最强。孙公军等^[27]在巴豆残渣及残渣提取蛋白质中共检测到丝氨酸、缬氨酸、亮氨酸、羟脯氨酸、苏氨酸、组氨酸等 21 个氨基酸。其中,巴豆残渣中谷氨酸最多,鸟氨酸最少;提取蛋白质中门冬氨酸最多,牛磺酸最少,且未检测到胱氨酸。

2.5 其他

此外,巴豆中还存在 β -谷甾醇、豆甾醇、扶桑甾醇^[28],以及 K、Na、Zn、Mg、Cu、Fe、Al、Ca、Mn、Sr 等 10 种常量和微量元素^[29]。

3 药理作用

3.1 泻下

巴豆油是巴豆发挥泻下作用的主要成分。巴豆油口服后在肠道内水解产生游离巴豆酸,刺激肠黏膜,增强肠道分泌和蠕动,导致腹泻^[30]。剂量递增的巴豆提取物连续 ig 小鼠后,可诱导其胃肠组织中蛋白质的差异表达,增强胃肠运动^[31]。与含油量为 20% 的巴豆霜相比,同等剂量(30 mg/kg)下,巴豆油 ig 小鼠后的胃肠推进作用更强,毒性更弱^[32]。10% 巴豆油(1.5 mL/kg)经胃管注入狗胃内后可诱发源于十二指肠的类消化间期综合肌电(IDMEC) III 相,该活动能引起小肠的推进性收缩,快速将小肠内容物及未经重吸收的液体向小肠尾端移行,并缩短 IDMEC 周期,导致腹泻^[33]。

3.2 抗炎、镇痛

Wang 等^[8]从巴豆枝叶的乙醇提取物中分离得到一系列佛波酯类化合物,其中 3 号化合物 12-*O*-苯甲酰基佛波醇-13-(2-甲基)丁酯[12-*O*-benzoylphorbol-13-(2-methyl)butyrate]对炎症反应的诱导酶 COX-1 和 COX-2 具有中度抑制作用,其 IC₅₀ 分别为 0.14 和 8.5 μmol/L。Wu 等^[34]从巴豆的干燥叶中提取分离出一种吡嗪衍生物,2-(呋喃-2-基)-5-(2,3,4-三羟基-丁基)-1,4-吡嗪[2-(furan-2-yl)-5-(2,3,4-trihydroxy-butyl)-1,4-diazine]。该化合物经 ip 后可有效抑制醋酸导致的小鼠扭体反应,且镇痛作用较其他化合物更强。黄文娟^[35]测定了巴豆及巴豆炮制品的微量元素,结果表明二者含有较多的铁、锌、钙、镁、磷、钾、钠,其中铁是肌红蛋白与血红蛋白的核心部分,能抗菌抗炎,钙可以消炎、消肿,均与巴豆的抗炎作用相对应,认为铁、钙是巴豆抗炎的物质基础。适量巴豆油皮下注射可降低感染流行性乙型脑炎小鼠的死亡率;在热板法致痛和压尾致痛实验中,极低剂量的巴豆油经口服、腹腔注射、皮下注射使用均可呈现一定的镇痛作用^[30]。

3.3 抗病原微生物

Kim 等^[36]考察了 44 个化合物对念珠菌的抗菌活性。当木兰花碱的最低抑菌浓度为 50 μg/mL 时对供试菌株的抑制活性最高,且该质量浓度下木兰花碱对白念珠菌所需的 α-葡萄糖苷酶活性的抑制率为(55.91±7.17)%。细胞毒性试验表明,即使木兰花碱的质量浓度为 200 μg/mL,对 HaCaT 细胞也没有任何毒性。木兰花碱还可以减少白色念珠菌生物膜

的形成,联合应用咪康唑能够杀灭白色念珠菌。该研究表明木兰花碱可作为一种良好的新型抗真菌药物的先导化合物。Lin 等^[37]研究证明以乙醇热回流法得到的巴豆茎、叶、种子提取物对 3 种皮肤真菌的抑制作用较冷浸法更强。经 GC-MS 分析发现,巴豆茎和种子提取物中的主要成分为长链有机酸及其酯类衍生物,其中抗真菌活性最强的茎提取物中的主要成分为棕榈酸、油酸及其酯类,但其活性成分为提取物中的棕榈酸和油酸,而非它们的酯类。El-Mekkawy 等^[38]从巴豆种子甲醇提取物中分离出 8 个能够抑制 HIV-1 引起的 MT-4 细胞病变效应的佛波醇二酯,其中,12-*O*-乙酰佛波醇-13-癸酸酯(12-*O*-acetylphorbol-13-decanoate)和 12-*O*-癸酰佛波醇-13-(2-甲基丁酸酯)[12-*O*-decanoylphorbol-13-(2-methylbutyrate)]能够有效抑制细胞病变,12-*O*-乙酰佛波醇-13-癸酸酯(12-*O*-acetylphorbol-13-decanoate)在质量浓度为 10 ng/mL 和 100 ng/mL 时均不显示激活 PKC 活性;12-*O*-十四(烷)酰佛波醇-13-乙酸酯(12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA)不仅对 HIV 诱导的 MT-4 细胞病变抑制作用最强,而且是最有效的 PKC 激活剂。另外,采用特定药物分离法得到巴豆油的不同组分均可抑制二重耐药的结核分枝杆菌活性^[39]。

3.4 免疫调节、止泻

研究发现^[40],巴豆种子乙醇提取物中的佛波醇-12-肉豆蔻酸-13-乙酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)可以通过调控 ILR 信号通路发挥疫苗辅助作用。PMA 在一定范围内能够诱导 PKC 依赖的 NF-κB 活化以及趋化因子白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)的产生,引起小鼠体内抗原特异性 IgA 和 IgG 抗体应答,并增加脾脏淋巴细胞中免疫细胞生长刺激因子白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)的产生,这些结果证明 PMA 有成为一种有效的黏膜疫苗佐剂的潜力。王晓红^[41]研究了巴豆霜、大黄配伍治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的作用机制和药效物质基础,发现巴豆霜配伍大黄可通过抑制肠黏膜的局部免疫紊乱和促进恢复外周炎性因子的网络平衡来发挥治疗作用。细胞增殖实验[3-(4,5)-dimethyl thiazol-2-yl]-3,5-di-phenyltetrazolium bromide, MTT]表明没食子酸、大黄素分别与巴豆霜乙醇提取物配伍可明显促进细胞增殖并抑制凋亡,并提示巴豆霜乙醇提取物有可能是该药对配伍治疗 UC 的药效物质基础之一。

3.5 抗肿瘤

王明艳等^[42]通过倒置显微镜观察和流式细胞仪检测技术发现提取物巴豆生物碱能够抑制人胃癌 SGC-7901 细胞的增殖, 将低分化的肿瘤细胞诱导为成熟细胞, 促进凋亡, 从而减缓肿瘤恶化。武晓等^[43]将自制纯度为 64% 的巴豆生物碱浸膏制成注射液, 以巴豆苷和木兰花碱为对照品, 从药效学和药动学两方面考察巴豆生物碱对接种 A549 细胞荷瘤裸鼠的影响, 结果证明巴豆生物碱具有较好的抗肺癌作用。此外, 提取物巴豆生物碱对人骨肉瘤细胞 MG63^[44]、卵巢癌细胞 HO-8910^[45]、宫颈癌 Hela 细胞^[46]、肝癌 SMMC-7721 细胞^[47]均表现出抑制增殖和诱导凋亡作用。Song 等^[48]研究发现巴豆的乙醇提取物对 TPA 诱导的金属蛋白酶-9 表达和人乳腺癌细胞 (MCF-7) 侵袭的抑制作用依赖于蛋白激酶 C δ /p38/c-Jun 氨基末端激酶/AP-1 转录激活因子通路, 并认为 CFE 可以通过抑制 MMP9 活性来抑制乳腺癌。Aboulthana 等^[49]将巴豆提取物与银纳米颗粒结合, 评价其对对偶氮甲烷诱导的大鼠结肠癌的抑制作用, 结果发现该纳米提取物可以通过降低血液生化指标改善对偶氮甲烷诱导的结肠癌, 使抑癌基因的表达水平恢复正常。Wang 等^[50]研究了巴豆中的天然产物佛波醇酯 B10G5 在人非小细胞肺癌中作为蛋白激酶激活剂的作用。结果表明, B10G5 能够抑制非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞的增殖、集落形成及迁移能力, 体外蛋白质激酶 C 测定表明 B10G5 可以有效激活蛋白激酶 C 活性, 而 B10G5 也被认为是治疗 NSCLC 的潜在物质。Tian 等^[51]的研究证明木兰花碱与 DOX 联合使用, 可提高 MCF-7 和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞对 DOX 治疗的敏感性, 产生协同抗癌作用, 并且对正常细胞无毒性作用。此外, 木兰花碱可通过增强 Caspase-3 裂解和 LC3-II 表达, 促进 DOX 诱导的细胞凋亡和自噬。二者联合治疗可阻断 P13K/AKT/mTOR 信号通路, 激活 p38MAPK, 显著抑制肿瘤的生长。

3.6 毒性作用

巴豆油对皮肤和黏膜具有极强的刺激性, 外用过量容易导致急性皮炎。巴豆油还可以增加单纯疱疹病毒 (HSV-1、HSV-2) 诱发宫颈癌和阴道癌的几率^[52]。巴豆油可诱发小鼠耳廓肿胀, 其溶液涂抹家兔声带组织后产生明显炎症^[53]。陈明晃等^[54]从巴豆种子中提取出相对分子质量分别为 4000、15 000 的单链巴豆毒蛋白 I 和巴豆毒蛋白 II, 小鼠 ip 72 h 后

的 LD₅₀ 分别为 0.45 和 2.23 mg/只。小白鼠注射 12 h 后出现中毒症状, 40 h 后出现死亡, 毒性效应与其他单、双链核糖体失活蛋白相似。巴豆毒蛋白 I 和 II 可以抑制细胞内的蛋白质合成, 其抑制活性分别相当于天花粉蛋白的 20% 和 60%。微核率是细胞遗传损伤的指标之一, 与染色体畸变有关。孙颂三等^[55]间隔 1 d 1 次给小鼠 ig 1.5 g/kg 巴豆霜, 连续 7 次。结果与对照组相比, 小鼠的骨髓微核检出率显著增加 ($P < 0.01$)。Yumnamcha 等^[56]的研究发现不同浓度 (125、150、175、200、225、250 μ g/mL) 巴豆种子水提物处理的斑马鱼胚胎均出现胚胎死亡, 并且呈现不同程度的发育缺陷, 如心包水肿、脊髓弯曲、孵化延迟等。此外, 微核试验和彗星试验均表明巴豆种子水提物对斑马鱼外周血具有潜在遗传毒性。王毅等^[57]进行了不同含油量巴豆霜的急性毒性实验, 发现含油量为 9.5%、19.6%、30.5%、39.7% 的巴豆霜, 其 LD₅₀ 分别为 1535、1012、522、540 mg/kg, 而巴豆渣的 LD₅₀ 大于 6000 mg/kg。巴豆毒蛋白会导致局部细胞坏死; 巴豆蛋白粗提物 ig 后会引发动物的严重的胃肠道损伤, 并通过诱导释放促炎细胞因子和激活 p38-MAPK 信号通路来发挥促炎作用^[58]。巴豆中的天然佛波酯具有抗营养和毒性作用, 以促肿瘤活性闻名^[59]。巴豆醛可以改变大鼠生殖系统的激素含量和抗氧化酶的表达, 破坏氧化平衡, 导致大鼠慢性生殖损伤和氧化损伤^[60], 亚慢性染毒后还可以造成严重的大鼠肺炎炎症反应^[61]。巴豆可杀灭田螺, 以种仁效果最强, 其乙醇提取物可以毒杀印鼠客蚤, 其丙酮提取物对金鱼有很大毒性^[62]。巴豆的无水乙醇、丙酮、醋酸乙酯、石油醚等 4 种溶剂提取物对锯谷盗、玉米象、长角扁谷盗、谷蠹 4 种储粮害虫均有一定的趋避、触杀作用^[63]。巴豆林下落叶能够杀死钉螺, 较传统药物的灭螺防病作用更具稳定性与长效性^[64]。

3.7 其他作用

据文献报道, 巴豆油可通过激活 M₃ 毒蕈碱性受体和 L 型 Ca²⁺通道钙的内流介导胃肠道运动, 发挥致痉和解痉作用^[65]。巴豆种子乙醇提取物在电诱导惊厥中可以延迟小鼠和大鼠的惊厥发作时间, 缩短后肢伸展持续时间, 证明巴豆具有抗惊厥作用, 并呈现剂量依赖性。而与丙戊酸钠相比, 巴豆的抗惊厥作用较弱, 且在化学诱导惊厥中的死亡率更高^[66]。巴豆水剂静脉注射可增加家兔的胆汁和胰液分泌, 也可以轻度抑制离体兔子子宫^[62]。巴豆甲

醇提取物具有抗菌、抗氧化活性^[67], 还可以显著抑制神经毒性炎症因子 (NO、TNF- α) 的产生, 促进小胶质细胞产生神经营养因子, 提高神经元的存活率, 其抗神经炎症和神经保护作用有可能用于不同神经退行性疾病的治疗^[68]。木兰花碱具有抗糖尿病、抗炎、免疫调节、降压以及抗氧化等多种药理作用^[69]。植物甾醇具有抗癌、抗炎、调血脂、降血清胆固醇、预防心血管疾病、免疫调节等作用^[70]。

4 巴豆质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析

刘昌孝院士于 2016 年提出中药质量标志物的新概念^[71], 致力于实现中药材生产全过程的质量控制以及建立中药材质量溯源体系。作为反映中药安全性和有效性的标志性物质, 中药 Q-Marker 是指存在于中药材和中药产品 (包括中药饮片、煎剂、中药提取物、中成药制剂等) 中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质。这些化学物质有明确的化学结构, 具备进行定性、定量分析的条件, 而非它们经生物体内 ADME 过程所产生的物质。巴豆含有不同类型的化学成分, 而环境和人力等客观因素均会使巴豆的化学成分和含量发生差异性变化。根据《中国药典》2020 年版记载, 巴豆为大戟科植物巴豆的干燥成熟果实, 取巴豆仁制备巴豆霜, 规定了巴豆苷含量均不得少于 0.80%, 巴豆中脂肪油含量不得少于 22.0%, 巴豆霜中脂肪油含量为 18.0%~20.0%。巴豆中含有多种活性成分, 而《中国药典》中关于巴豆及其炮制品的质量评价指标仅有脂肪油和巴豆苷, 难以体现巴豆的整体性价值。通过文献资料的整理, 对巴豆的 Q-Marker 进行预测分析, 以求建立更加合理科学且具有专属特性的巴豆药材质量控制和评价方法。

4.1 基于植物亲缘学与化学成分特有性的巴豆 Q-Marker 预测分析

中药成分复杂多样。一种中药往往含有多种化学成分, 不同中药也可能含有相同的化学成分, 炮制后的药效功用也多有差异。特有性的成分既能够代表和反映同一类药材的共性, 与其他类药材相区别, 又能反映同一类不同种药材之间的差异性。亲缘相近的中药具有类似的成分, 但成分的种类、含量及其相对配比不同可能导致药效、药性等方面的差异^[72]。因此, 在基础研究相对薄弱的当下, 化学质量评价仍是重要、可行的方法。对指标成分、指示性成分、类成分以及全息成分进行含量测定, 并

建立专属性、特异性的测定方法, 明确中药化学物质组, 进一步聚焦并确定质量控制指标, 对中药质量进行“精准认识”, 从而实现中药质量的有效控制^[73]。

大戟科植物在全球约 300 属, 5000 种, 主产于亚热带和热带地区。我国有 70 余属, 约 460 种, 其中巴豆属植物全世界约 800 种, 我国有 21 种^[74], 且多数品种可以入药, 如鸡骨香、毛果巴豆、光叶巴豆、毛叶巴豆、石山巴豆等。巴豆又分为原变种和变种, 变种小巴豆不供药用, 原变种即中药巴豆可供药用^[75]。化学型的产生属于植物种类变异的一种, 是环境和遗传共同作用的结果, 也是同一科、属植物中各物种共性与个性的独特表现形式。

研究表明, 多数大戟科植物含有二萜类化合物^[76], 其活性成分主要集中于玫瑰烷型、松香烷型和巴豆烷型二萜^[77], 且巴豆、大戟和甘遂均含有结构相似的二萜及其内酯类活性成分^[78]。巴豆属植物中的主要活性成分为二萜类化合物^[79], 其中少数为无环或者大环, 绝大多数为多环类型, 如新克罗烷型、贝壳杉烷型、半日花烷型、trachylobane 型、巴豆烷型以及少量的哈利烷型、右松脂烷型, 而巴豆中的二萜类化合物主要为巴豆烷型, 其中佛波醇酯类成分主要来源于巴豆, 其他种少见^[80], 故可将该类成分作为巴豆的特异性成分。目前已知由佛波醇合成的 prostratin 是抗艾滋病毒的特效化合物^[81], 其转化途径如图 3 所示。《中国药典》2020 年版已分别将续随子烷型二萜千金子甾醇^[82]和三萜类化合物大戟二烯醇^[83]作为千金子、甘遂和京大戟的质量控制指标, 含量测定项下收录其测定方法, 并且规定其含量限度要求。因此, 可以将巴豆中毒效兼具的佛波醇二萜类成分作为其 Q-Marker 的筛选对象。

4.2 基于化学成分与有效性相关分析的巴豆 Q-Marker 预测分析

Q-Marker 是控制和评价中药有效性的重要指标, 与有效性密切相关。通过查阅文献发现巴豆含有脂肪油、有机酸、萜类、生物碱、蛋白质、氨基酸、植物甾醇等多种成分, 根据中药质量标志物的理念, 从以下 2 方面进行化学成分与有效性的相关分析, 以求进一步确定其质量标志物。

4.2.1 成分与传统药性的相关性 中药药性理论是历代医家在中医基本理论指导下, 紧密结合医疗实践, 根据药物的性质及其表现的治疗作用总结归纳

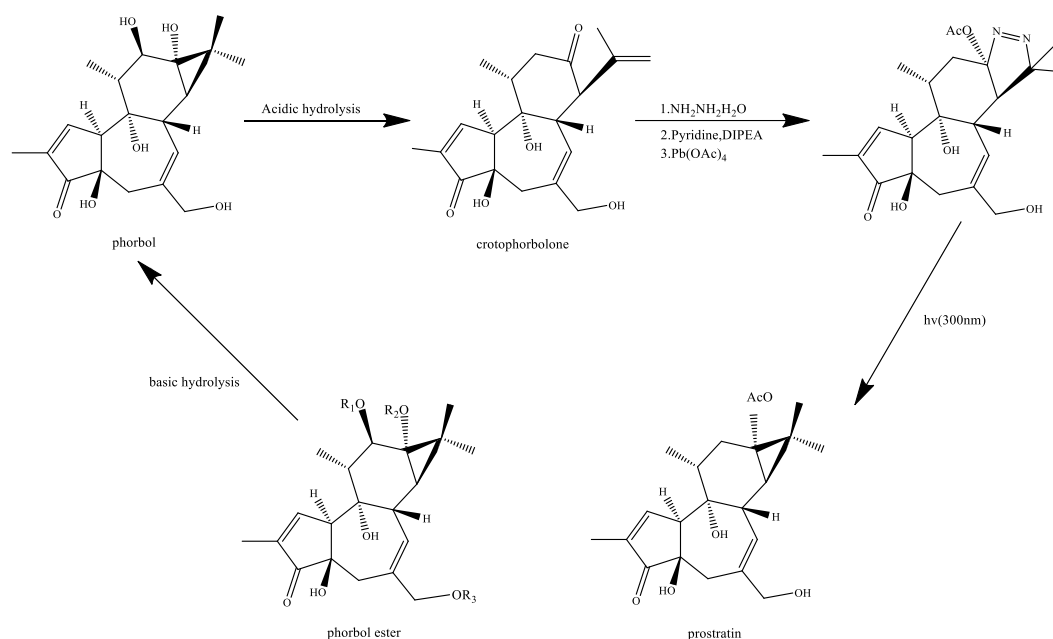


图 3 佛波醇酯、佛波醇以及 prostratin 的转化途径

Fig. 3 Transformation pathway of phorbol ester, phorbol and prostratin

而得的临床辨证用药规律,其中性味归经是中药药性理论的重要组成部分,因此可作为确定质量标志物依据之一。巴豆性热,味辛,有大毒,归胃、大肠经。通过检索 614 种中药的化学成分和寒、热、平药性的文献资料发现,热性中药中挥发油和萜类化合物出现频率最高,可初步确定挥发油和萜类对热性中药的影响最大^[84]。“辛味”能行、能散、能润,辛味中药往往具有浓烈的气味,一些芳香药物的气味也称为“辛香之气”,可见“辛味”的物质基础应兼具味觉特征、嗅觉特征以及功能属性^[85]。中药成分复杂多样,对于辛味药的成分研究不能仅停留在单一组分。目前普遍认为辛味中药的主要成分为挥发油类、萜类、生物碱类和苷类^[86],而刺激性辛辣味的挥发油和苷类是决定中药辛味感的物质基础之一^[87]。巴豆大毒,药力峻猛,研究发现巴豆油及其含有的一些佛波醇酯类成分具有较大毒性和促肿瘤活性,极低剂量的使用也会使动物产生毒理学反应。中药有效成分在机体内的选择性作用是中药归经的物质基础之一,泻下作用药材大多含有油脂、糖及黄酮类化合物,而其含有的脂肪酸类、生物碱和挥发油等成分,主归胃经和大肠经^[88]。因而可以将脂肪油、二萜、苷类、生物碱及挥发性成分作为巴豆 Q-Marker 的选择参考。

4.2.2 成分与功效的相关性 传统功效作为中药有效性的简要概括,是临床遣方用药的重要依据。巴

豆为峻泻药,《神农本草经》^[89]最早记载其“主伤寒;温疟寒热;破癥瘕;结聚坚积;留饮痰癖;大腹水肿;荡练五脏六腑,开通闭塞,利水谷道;去恶肉;除鬼毒、蛊毒物邪,杀虫鱼”。现行《中国药典》收录有巴豆和巴豆霜,并记载巴豆外用蚀疮,巴豆霜逐水退肿、峻下冷积、豁痰利咽、用于恶疮、疥癣、疣痣、寒积便秘、二便不通、乳食停滞、腹水臌胀、喉风喉痹等。现代药理研究表明,巴豆二萜类成分具有抗肿瘤、抗病原微生物以及免疫调节作用;巴豆油具有抗炎、致泻作用;有机酸具有抗炎、抗真菌活性,这几种成分符合巴豆(霜)蚀疮、泻下、退肿的传统功效。此外,巴豆凝集素对牛、羊的红细胞有凝集作用^[90],巴豆蛋白具有抗菌活性。巴豆油作为化学剥脱换肤术中的有效成分,与苯酚合理配比后可用于面部和颈前部的光老化,治疗不同程度的日晒损伤^[91]。木兰花碱具有良好的抗心律失常作用,高浓度给药能够有效抑制 HERG 蛋白表达^[92]。木兰花碱还有抗抑郁作用,可以显著改善抑郁模型小鼠的行为,提高组蛋白去甲基化酶 1 的表达,并通过 LSD1 靶点发挥治疗作用^[93]。巴豆苷可以有效延迟乌头碱所致家兔心律失常的发作时间,抑制细胞性心律失常^[94],并且对急性髓系白血病 MV4-11 细胞表现出显著抑制作用^[95]。巴豆烷型二萜酯具有抗结核活性,巴豆醇 A 和 B 对 K562 细胞系具有极强的细胞毒性^[96]。综合考虑,以上成分是

巴豆发挥药用功效最可能的药效物质基础，应将其作为 Q-Marker 的主要选择对象。

4.3 基于化学成分可测性的巴豆 Q-Marker 预测分析

化学成分的可测性是确定 Q-Marker 的重要依据之一。可测性是建立中药材质量评价方法和质量标准的必要条件，既要满足“有效”“传递与溯源”，还应具有一定的含量、体内暴露量、定量测定方法以及符合专属性要求的含量测定方法^[97]。现行《中国药典》仅规定了巴豆脂肪油和巴豆苷的测定方法及其含量限度要求。李生梅等^[98]建立了反相高效液相色谱法测定巴豆中木兰花碱含量的方法。天然佛波醇主要以佛波醇酯的形式存在，极性较小，易溶于乙醚等有机溶剂，已有文献报道佛波醇酯类物质的提取分离研究，关于其含量测定及控制具有可行性。肖祖平^[99]通过小鼠急性毒性实验筛选出巴豆毒性部位—巴豆油的甲醇提取部位，以该部位经植化分离后得到的 6 个佛波醇酯类物质为对照品，利用高效液相色谱技术进行含量测定和方法学考察，建立了巴豆油毒性部位指纹图谱。胡静等^[100]建立了巴豆苷和木兰花碱的高效液相色谱法含量测定方法。单雪莲等^[101]分别采用 SDS-PAGE 和 GC-MS 分析巴豆炮制前后总蛋白和脂肪油成分的变化，结果显示巴豆、冷压巴豆霜和稀释巴豆霜三者的总蛋白条带相对分子质量分布基本一致，热压巴豆霜总蛋白条带明显减少，稀释可显著降低总蛋白含量；3 种巴豆霜脂肪油的成分组成一致，各组分的相对含量基本不变。综上，巴豆生物碱、蛋白质和佛波醇酯类成分均可通过现代分析技术进行含量测定与鉴别，并且与巴豆有效性密切相关，可能是其重要的药效物质基础，应将其作为巴豆 Q-Marker 的筛选对象。宜进一步聚焦巴豆生物碱、蛋白质和佛波酯类成分化学物质组的深入研究，探求其不同部位、不同产地以及不同提取方式的化学成分差异，建立专属性的测定方法，提高质量评价和质量控制的科学性。

5 结语

巴豆是我国的传统中药，药用历史悠久，所含化学成分复杂多样，药理活性广泛，随着现代研究的深入，巴豆许多新的药理作用不断被发现，如抗癌、抗病毒、抗白血病等。同时，巴豆毒性剧烈，使用不当会危及生命。物质基础决定中药的性能和功效。巴豆中的脂肪油和佛波酯类成分毒效兼具，巴豆毒蛋白具有溶血效应，巴豆生物碱成分尚未完

全明确，已知的巴豆苷和木兰花碱具有抗癌、抗抑郁等多种药理活性。但是对于毒效兼具成分不能只是一味地降低含量。现行标准所收录的两种制霜法在加热或稀释的处理过程中均减少了巴豆脂肪油的含量，同时也降低了生物碱等受热不稳定的有效成分含量，仅将脂肪油和巴豆苷作为巴豆的检测指标，对其含量加以控制，也难以体现并确保巴豆饮片及炮制品的整体质量。中药化学成分多样，结构复杂，明确巴豆化学成分，建立全面、系统的质量评价方法，有利于科学准确地评价巴豆质量，保证巴豆临床疗效，并指导其资源的合理利用。本文综述巴豆化学成分和药理作用的研究进展，以中药 Q-Marker 理论为指导，从化学成分的特异性与中药有效性、成分可测性等方面进行巴豆 Q-Marker 的预测分析，为巴豆 Q-Marker 的选择和确定提供了思路，以便于建立健全巴豆的药材质量评价标准，指导临床合理用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 明·李时珍. 本草纲目 [M]. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2004: 236.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [3] 全国中草药汇编编写组. 全国中草药汇编 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1975: 123.
- [4] 宋·苏颂 尚志钧辑校. 本草图经 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1994: 114.
- [5] 明·刘文泰. 本草品汇精要 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 23.
- [6] 赵永春. 巴豆的化学成分研究及抗肿瘤活性初步评价 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2012.
- [7] Ren F X, Ren F Z, Yang Y, *et al.* Tiglane diterpene esters from the leaves of *Croton tiglium* [J]. *Helv Chim Acta*, 2014, 97(7): 1014-1019.
- [8] Wang J F, Yang S H, Liu Y Q, *et al.* Five new phorbol esters with cytotoxic and selective anti-inflammatory activities from *Croton tiglium* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(9): 1986-1989.
- [9] Zhao B Q, Peng S, He W J, *et al.* Antitubercular and cytotoxic tiglane-type diterpenoids from *Croton tiglium* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(20): 4996-4999.
- [10] Zhang X L, Khan A A, Wang L, *et al.* Four new phorbol diesters from *Croton tiglium* and their cytotoxic activities [J]. *Phytochem Lett*, 2016, 16: 82-86.
- [11] Zhang X L, Wang L, Li F, *et al.* Cytotoxic phorbol esters of *Croton tiglium* [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(5): 858-864.

- [12] Du Q, Zhao Y, Liu H, *et al.* Isolation and structure characterization of cytotoxic phorbol esters from the seeds of *Croton tiglium* [J]. *Planta Med*, 2017, 83(17): 1361-1367.
- [13] Zhang D D, Zhou B, Yu J H, *et al.* Cytotoxic tiglane-type diterpenoids from *Croton tiglium* [J]. *Tetrahedron*, 2015, 71(52): 9638-9644.
- [14] 梁英, 潘英明. 巴豆种子油的 GC-MS 分析 [J]. 光谱实验室, 2002, 19(6): 748-750.
- [15] 胡静, 高文远, 凌宁生, 等. 巴豆和巴豆霜挥发性成分的 GC-MS 分析 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4): 464-465.
- [16] 兰梅, 王平, 王志英, 等. 巴豆油化学成分的 GC-MS 分析 [J]. 中药材, 2012, 35(7): 1105-1108.
- [17] 刘敬, 赵斌, 曹晖, 等. 巴豆霜炮制工艺研究及脂肪油 GC 测定 [J]. 中药材, 2020, 43(5): 1111-1114.
- [18] Kim J H, Lee S J, Han Y B, *et al.* Isolation of isoguanosine from *Croton tiglium* and its antitumor activity [J]. *Arch Pharm Res*, 1994, 17(2): 115-118.
- [19] 李帮锐, 冯家力, 曾栋, 等. 巴豆苷水解产物异鸟嘌呤测定的方法学研究 [J]. 海峡预防医学杂志, 2014, 20(5): 6-8, 95.
- [20] 李生梅. 巴豆生物碱的提取及提高药材质量标准研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [21] 金锋, 任玉珍, 陈彦琳, 等. 巴豆生物碱部位 HPLC 特征指纹图谱研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 90-93.
- [22] 唐根源, 陈明晃, 吴红京. 高效凝胶过滤色谱法(光电二极管阵列检测器)分离、测定巴豆毒蛋白 [J]. 色谱, 1994, 12(4): 244-246.
- [23] Shahid M, Tayyab M, Naz F, *et al.* Activity-guided isolation of a novel protein from *Croton tiglium* with antifungal and antibacterial activities [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(12): 1646-1649.
- [24] 陈彦琳, 杜杰, 白宗利, 等. 十二烷基硫酸钠—聚丙烯酰胺凝胶(SDS)电泳比较加热前后巴豆霜蛋白成分的变化 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(6): 948-951.
- [25] 古炳明, 曾宝, 熊艺花, 等. 紫外-可见分光光度法测定巴豆中可溶性蛋白的含量 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(8): 43-45.
- [26] 单雪莲. 不同炮制方法制备巴豆霜对巴豆蛋白毒性的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [27] 孙公军, 贾元印, 姚乾元. 巴豆总蛋白的提取及氨基酸的测定 [J]. 山东医药工业, 1994, 13(2): 42-43, 40.
- [28] 李玉霞. 巴豆和结香茎皮的生物活性及其活性成分研究 [D]. 广州: 华南农业大学, 2016.
- [29] 张少梅. 广西产川黄柏和巴豆中抗癌活性成分的初步研究 [D]. 桂林: 广西师范大学, 2008.
- [30] 戴好富, 梅文莉. 海南药用植物现代研究 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2007: 23.
- [31] 王新, 张宗友, 时永全, 等. 巴豆提取物诱导小鼠小肠组织中蛋白质差异表达的初步研究 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2000, 9(2): 103-106.
- [32] 赵景芳, 朱复南, 林苏, 等. 巴豆制剂的实验研究 [J]. 江苏中医, 1995, 27(10): 43-44.
- [33] 许继德, 张经济, 胡国庆. 巴豆油所致的腹泻过程中狗小肠电活动的改变 [J]. 中国应用生理学杂志, 1991, 7(2): 45-48.
- [34] Wu X A, Zhao Y M, Yu N J. A novel analgesic pyrazine derivative from the leaves of *Croton tiglium* L [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9(3/4/5): 437-441.
- [35] 黄文娟. 巴豆中维医炮制品化学成分及药理作用对比研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2010.
- [36] Kim J, Ha Quang Bao T, Shin Y K, *et al.* Antifungal activity of magnoflorine against *Candida* strains [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2018, 34(11): 167.
- [37] Lin H C, Kuo Y L, Lee W J, *et al.* Antidermatophytic activity of ethanolic extract from *Croton tiglium* [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 3237586.
- [38] El-Mekkawy S, Meselhy M R, Nakamura N, *et al.* Anti-HIV-1 phorbol esters from the seeds of *Croton tiglium* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53(4): 457-464.
- [39] 赵中夫, 赵正保. 巴豆油各分离组份体外抗结核分枝杆菌实验研究 [J]. 长治医学院学报, 2006, 20(1): 1-3.
- [40] Oh D R, Kang H W, Kim J R, *et al.* PMA induces vaccine adjuvant activity by the modulation of TLR signaling pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 406514.
- [41] 王晓红. 大黄、巴豆霜对溃疡性结肠炎大鼠药效机制及有效物质基础的探讨 [D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [42] 王明艳, 瞿融, 许冬青. 巴豆生物碱诱导人胃腺癌 SGC-7901 细胞凋亡的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(5): 368-369.
- [43] 武晓, 刘凤娟, 孙荣丽, 等. 巴豆生物碱药动学研究及体内抗肺癌作用初步评价 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(22): 1557-1562.
- [44] 朱均, 吴智南, 徐卫东, 等. 巴豆生物碱对人骨肉瘤细胞细胞周期 凋亡及对 Bcl-2 基因表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(7): 1450-1452.
- [45] 赵小迎, 陈俊, 蔡平生. 巴豆生物碱抑制卵巢癌细胞增殖和诱导其凋亡的实验研究 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(21): 2345-2348.
- [46] 许群, 方轶萍, 赵小迎. 巴豆生物碱诱导 HeLa 细胞凋亡及其作用机制 [J]. 中国生化药物杂志, 2010, 31(6): 392-395.
- [47] 陈武, 陈鹏英, 刘鹏, 等. 巴豆生物碱对人肝癌

- SMMC-7721 细胞凋亡及 Bax, Bcl-2 蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 199-201.
- [48] Song H K, Lee G S, Park S H, *et al.* *Crotonis fructus* extract inhibits 12-*O*-tetradecanoylphorbol- 13-acetate-induced expression of matrix metallo- proteinase-9 via the activator protein-1 pathway in MCF-7 cells [J]. *J Breast Cancer*, 2017, 20(3): 234-239.
- [49] Aboulthana W M, Ibrahim N E, Osman N M, *et al.* Evaluation of the biological efficiency of silver nanoparticles biosynthesized using *Croton tiglium* L. seeds extract against azoxymethane induced colon cancer in rats [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(5): 1369-1389.
- [50] Wang Y W, Tang C P, Yao S, *et al.* Discovery of a novel protein kinase C activator from *Croton tiglium* for inhibition of non-small cell lung cancer [J]. *Phytomedicine*, 2019, 65: 153100.
- [51] Tian W, Xie X B, Cao P C. Magnoflorine improves sensitivity to doxorubicin (DOX) of breast cancer cells via inducing apoptosis and autophagy through AKT/mTOR and p38 signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109139.
- [52] Man Y G, Chen M H. Promoting effect of *Croton* oil on the induction of cervical and vaginal cancers with *Herpes simplex* virus types 1 and 2 in mice [J]. *Gynecol Oncol*, 1989, 33(1): 27-33.
- [53] 刘培庆, 曲钧庆. 金鸣片剂对家兔声带实验性炎症的影响 [J]. 泰山医学院学报, 1991, 12(3): 250-253.
- [54] 陈明晃, 潘克桢. 巴豆毒蛋白的分离、结晶及其性质研究 [J]. 生物化学杂志, 1993, 9(1): 104-108.
- [55] 孙颂三, 赵燕洁, 袁士琴. 巴豆霜对抗炎、免疫、镇痛及致突变的影响 [J]. 中药药理与临床, 1993, 9(3): 36-38.
- [56] Yumnamcha T, Devi M D, Roy D, *et al.* Evaluation of developmental toxicity and genotoxicity of aqueous seed extract of *Croton tiglium* L. using zebrafish [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2020, 2020: 1-9.
- [57] 王毅, 张静修. 巴豆霜的新制法及其急性毒性试验 [J]. 中药材, 1993, 16(4): 24-27.
- [58] Liu L P, Yu H L, Wu H, *et al.* Toxic proteins from *Croton tiglium* L. exert a proinflammatory effect by inducing release of proinflammatory cytokines and activating the p38-MAPK signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 631-638.
- [59] Goel G, Makkar H P S, Francis G, *et al.* Phorbol esters: Structure, biological activity, and toxicity in animals [J]. *Int J Toxicol*, 2007, 26(4): 279-288.
- [60] 李双双, 张 彪, 张志虎. 巴豆醛致雄性大鼠亚慢性生殖损伤与氧化损伤机制研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2019(4): 241-246.
- [61] 林赓, 李双双, 张志虎, 等. 巴豆醛亚慢性染毒致雄性大鼠肺组织细胞焦亡研究 [J]. 中国职业医学, 2019, 46(5): 564-571.
- [62] 吴新安, 赵毅民. 巴豆属植物化学成分及药理作用研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(5): 467-472.
- [63] 姚英娟, 杨长举, 薛东, 等. 巴豆提取物对 4 种储粮害虫的生物活性研究 [J]. 江西农业大学学报, 2008, 30(6): 1061-1065.
- [64] 张东明, 彭涛, 蒋俊明, 等. 重要抑螺植物: 巴豆种植技术及推广前景 [J]. 湿地科学与管理, 2019, 15(2): 39-40.
- [65] Hu J, Gao W Y, Gao Y, *et al.* M3 muscarinic receptor-and Ca²⁺-influx-mediated muscle contractions induced by *Croton* oil in isolated rabbit jejunum [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 129(3): 377-380.
- [66] Mudium R, Kolasani B. Anticonvulsant effect of hydroalcoholic seed extract of *Croton tiglium* in rats and mice [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(3): 24-26.
- [67] Abbas M, Shahid M, Sheikh M A, *et al.* Phytochemical screening of plants used in folkloric medicine: Effect of extraction method and solvent [J]. *Asian J Chem*, 2014, 26(18): 6194-6198.
- [68] Gupta D P, Park S H, Yang H J, *et al.* Neuroprotective and anti-neuroinflammatory effects of a poisonous plant *Croton tiglium* linn. extract [J]. *Toxins*, 2020, 12(4): 261.
- [69] Xu T, Kuang T, Du H, *et al.* Magnoflorine: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104632.
- [70] 周 路, 徐宝成, 尤思聪, 等. 植物甾醇生理功能及安全性评估研究新进展[J/OL]. 中国粮油学报:1-7[2020-06-17]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2864.ts.20200518.0951.012>.
- [71] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [72] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [73] 张铁军, 白钢, 许浚, 等. 基于“精准医学”的中药质量认识与评价研究路径 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(1): 35-43.
- [74] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 44 卷 [M]. 北京: 科学技术出版社, 1996: 26.
- [75] 张永田. 巴豆与小巴豆的识别 [J]. 武夷科学, 1982, 2(0): 23-24.
- [76] 苏秀芳, 林强, 黄秋婵. 大戟科植物二萜化合物药理活性的研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2008, 36(9): 3740-

- 3741.
- [77] 林世翼, 贾景明, 王安华. 狼毒二萜类化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(1): 256-264.
- [78] 李瑶, 郭盛, 陶伟伟, 等. 基于小鼠胃肠道系统毒性及利尿效应的大枣与巴豆霜配伍减毒机制研究 [J]. 药学报, 2019, 54(1): 95-103.
- [79] 王媛, 邹忠梅, 丛浦珠. 巴豆属植物中二萜类成分研究概况 [J]. 国际中医中药杂志, 2006, 28(1): 17-27.
- [80] 韩正枝. 光叶巴豆和黄曲霉的化学成分研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2017.
- [81] 王婷, 孟繁超, 吴三林, 等. 佛波醇及佛波醇酯的研究与开发 [J]. 乐山师范学院学报, 2016, 31(8): 13-17.
- [82] 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.
- [83] 赵雪艳, 蔡霞, 胡正海. 甘遂生物学、化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(20): 3029-3033.
- [84] 陈慧, 孙慧, 杨秀艳, 等. 中药寒热平性质与其化学成分类别相关性研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(7): 103-106.
- [85] 孙玉平, 张铁军, 曹煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 785-790.
- [86] 张淼, 霍海如, 王朋倩, 等. 辛味药性理论溯源与现代研究评述 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 505-511.
- [87] 孙大定. 辛味药的药性理论及其配伍作用初探 [J]. 中国中药杂志, 1992, 17(8): 502-504.
- [88] 林声在, 余斌, 张勉. 泻下类中药性味归经与化学成分的相关性 [J]. 中国药房, 2013, 24(15): 1436-1438.
- [89] (清)顾观光辑 杨鹏举校注. 神农本草经 [M]. 第 2 版. 北京: 学苑出版社, 2002: 263-265.
- [90] Banerjee K K, Sen A. Glycolipid-dependent agglutination of liposomes by *Croton tiglium* lectin [J]. *FEBS Lett*, 1983, 162(2): 248-251.
- [91] Wambier C G, Lee K C, Soon S L, et al. Advanced chemical peels: Phenol-Croton oil peel [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(2): 327-336.
- [92] 沈国平, 龙启福. 木兰花碱对 HERG 钾通道蛋白表达的影响 [J]. 山东医药, 2011, 51(31): 36-37.
- [93] 曹冰雁, 刘艺洁, 武莉莉, 等. 木兰花碱减轻慢性应激小鼠抑郁样行为及对脑部 LSD1 组蛋白修饰的影响 [J]. 天津医药, 2019, 47(4): 391-394.
- [94] 田由甲. 巴豆苷通过调节兔心肌细胞钠钙通道的抗心律失常作用的研究 [D]. 武汉: 武汉科技大学, 2019.
- [95] 彦培傲. 巴豆苷抗急性髓性白血病的初步成药性研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [96] Wang J F, Qin L, Zhao B Q, et al. Crotonols A and B, two rare tiglane diterpenoid derivatives against K562 cells from *Croton tiglium* [J]. *Org Biomol Chem*, 2018, 17(1): 195-202.
- [97] 张铁军, 王杰, 陈常青, 等. 基于中药属性和作用特点的中药质量标志物研究与质量评价路径 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1051-1060.
- [98] 李生梅, 曾宝, 林吉, 等. 反相高效液相色谱法测定巴豆中木兰花碱的含量 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(15): 1754-1756.
- [99] 肖祖平. 基于毒性物质基础的巴豆质量控制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [100] 胡静, 王艳, 宋丽丽, 等. HPLC 测定中药巴豆中巴豆苷和木兰花碱的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(8): 39-42.
- [101] 单雪莲, 郁红礼, 吴皓, 等. 巴豆不同炮制品肠道毒性差异及炮制对巴豆脂肪油、总蛋白的影响 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(23): 4652-4658.

[责任编辑 时圣明]