

## 基于“成分-毒性-物质基础”的夹竹桃质量标志物（Q-Marker）预测分析

雷 艳<sup>1</sup>, 张傲雪<sup>1#</sup>, 王旭瑞<sup>1</sup>, 蒋维奇<sup>2</sup>, 唐张甜<sup>1</sup>, 顾春宇<sup>2</sup>, 李 菁<sup>1</sup>, 李 映<sup>3</sup>, 孔 娇<sup>2\*</sup>, 贾红燕<sup>1\*</sup>

1. 山西医科大学第一医院 乳腺科, 山西 太原 030001

2. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488

3. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院 药学部, 河南 洛阳 471003

**摘 要:** 夹竹桃化学成分丰富多样, 具有祛风止痉、镇痛除瘀、散结消肿等传统功效。现代药理学研究证实, 其兼具强心、抗癌、抑菌和镇痛镇静等药理活性, 对心力衰竭、晚期癌症及跌打损伤均显示潜在治疗价值。然而, 其毒性剧烈、不良反应突出, 且未被《中国药典》2020 年版收载, 导致质量评价与临床使用缺乏统一规范。鉴于此, 系统梳理了夹竹桃的化学成分、药理作用及毒理研究, 并结合文献研究对其质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 进行预测分析。综合植物亲缘学及化学成分特有性、有效性、传统药性、质量传递与溯源及化学成分可测性 5 个维度, 提出夹竹桃苷、黄花夹竹桃次苷丁、黄花夹竹桃次苷乙、夹竹桃苷 A、欧夹竹桃苷、齐墩果酸、(+)-羽扇豆醇、 $\beta$ -谷甾醇、山柰酚和槲皮素可作为夹竹桃潜在的 Q-Marker。为构建夹竹桃质量评价体系提供了科学依据, 也为深入探究其“药效-毒性-临床”内在关联提供重要参考。

**关键词:** 夹竹桃; 毒理研究; 质量标志物; 体质毒理学; 夹竹桃苷; 夹竹桃苷 A

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)18-6842-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.18.032

## Predictive analysis of quality markers (Q-Marker) of *Nerium oleander* based on “composition-toxicity-substance basis”

LEI Yan<sup>1</sup>, ZHANG Aoxue<sup>1</sup>, WANG Xurui<sup>1</sup>, JIANG Weiqi<sup>2</sup>, TANG Zhangtian<sup>1</sup>, GU Chunyu<sup>2</sup>, LI Jing<sup>1</sup>, LI Ying<sup>3</sup>, KONG Jiao<sup>2</sup>, JIA Hongyan<sup>1</sup>

1. Department of General Breast Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. School of Chinese Materia, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

3. Clinical Medical College of Henan University of Science and Technology, Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

**Abstract:** Jiazhutao (*Nerium oleander*) contains diverse chemical constituents and possesses traditional medicinal properties such as dispelling wind to relieve convulsions, alleviating pain and dissipating blood stasis, and dispersing nodules to reduce swelling. Modern pharmacological studies have confirmed its multiple bioactivities, including cardiotonic, anticancer, antibacterial, analgesic, and sedative effects, demonstrating particular value in treating heart failure, advanced cancer, and traumatic injuries. However, the significant toxicity and adverse reactions associated with *N. oleander* cannot be ignored. Moreover, because it is not included in the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition), its quality evaluation and clinical application have long lacked unified standards. Consequently, this review systematically summarizes recent advances in the chemical constituents, pharmacological actions, and toxicological research of *N. oleander*. Furthermore, based on literature analysis, we performed a predictive analysis of its potential quality markers (Q-Marker). The analysis comprehensively considered five dimensions: plant phylogenetics, as well as the specificity, effectiveness, traditional medicinal properties, quality transference and traceability, and measurability of chemical constituents. It

收稿日期: 2025-05-10

基金项目: 山西省高等教育“百亿工程”科技引导专项、煤炭环境致病与防治教育部重点实验室; 山西省自然科学基金项目青年项目 (202303021222339)

作者简介: 雷 艳, 女, 博士, 助理研究员, 从事中药毒性与乳腺癌基础研究。E-mail: ly18434376581@163.com

#共同第一作者: 张傲雪, 女, 医师, 从事乳腺疾病的诊断与治疗。E-mail: 644768116@qq.com

\*通信作者: 孔 娇, 女, 博士研究生, 从事体质毒理学与糖脂毒理机制研究。E-mail: 18811358068@163.com

贾红燕, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事乳腺疾病的诊断与治疗。E-mail: swallow\_jhy@163.com

proposes that compounds such as oleandrin, nerifolin, thevetin B, oleandrin A, nerioside, oleanolic acid, (+)-lupeol,  $\beta$ -sitosterol, kaempferol, and quercetin may serve as potential Q-Markers for *N. oleander*. This review not only provides a robust scientific foundation for establishing a quality evaluation system for *N. oleander* but also offers a reference for further in-depth exploration of the interrelationship among the efficacy, toxicity, and clinical application of this plant.

**Key words:** *Nerium oleander* L.; toxicology research; quality marker; constitution-based toxicology; oleandrin; oleandrin A

夹竹桃 *Nerium oleander* L. 为夹竹桃科夹竹桃属植物, 其全株均可入药。该药性寒、味苦, 归心、肺、肝经, 具祛风止痉、镇痛散瘀、消肿散结之功效, 用于治疗心脏病、心力衰竭、热性哮喘、癫痫及跌打瘀痛等疾病<sup>[1-2]</sup>。然而夹竹桃因具有较强毒性未被《中国药典》2020 年版收载, 缺乏统一质量标准, 导致临床应用中的质量控制困难, 进而限制了其深入开发与应用。为促进夹竹桃的合理使用与质量控制研究, 本文系统综述了其化学成分、药理作用及毒理学研究进展。进一步以中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 理论为指导, 从“植物亲缘学及化学成分特有性、化学成分有效性、传统药性、质量传递与溯源、化学成分可测性”5 个方面, 分析与预测潜在 Q-Marker, 旨在构建“药效-毒性-临床应用”三位一体的质量控制体系, 为夹竹桃资源的合理利用、标准提升及新药研发提供科学依据。

## 1 化学成分

夹竹桃的化学成分主要有强心苷类、孕甾类、三萜类及油脂类等<sup>[3]</sup>。其中, 强心苷类化合物是夹竹桃发挥药效作用的主要成分。

### 1.1 强心苷类化合物

强心苷是一类具有强心作用的甾体苷类化合物, 其结构特征为甾体母核 C17 位连接不饱和内酯环, 并与糖基相连。夹竹桃中富含多种强心苷类成分, 目前已分离鉴定出的包括 3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -carda-14(15),20(22)-dienolide ( $\beta$ -anhydroepidig; toxigenin)、3 $\beta$ -O-(D-digitalosyl)-21-hydroxy-5 $\beta$ -carda-8,14,16,20(22)-tetraenolide-(neriumogenin-A-3 $\beta$ -D-digitaloside) 等。此外, 夹竹桃中还含有夹竹桃苷元、乌沙苷元、欧夹竹桃苷元和奈利苷元等苷元类成分<sup>[1,4-9]</sup>。部分强心苷及其苷元的化学成分见表 1。

### 1.2 孕甾类化合物

孕甾类化合物是一类含有 21 个碳原子的甾体衍生物, 其结构特征为 C-17 位侧链为乙基或衍生物。从夹竹桃中分离出的孕甾类成分主要包括: 3-O- $\beta$ -gentiobiosyl-3 $\beta$ ,14-dihydroxy-5 $\alpha$ ,14 $\beta$ -pregnan-20-one、21-O- $\beta$ -D-glucosyl-14,21-dihydroxy-14 $\beta$ -pregn-4-ene-3,20-dione<sup>[10]</sup>、21-hydroxypregna-4,6-diene-3,12,20-trione、20R-hydroxypregna-4,6-diene-3,12-dione、16 $\beta$ ,17 $\beta$ -epoxy-12 $\beta$ -hydroxypregna-4,6-

表 1 夹竹桃中强心苷及苷元类成分

Table 1 Cardiac glycosides and aglycones in *N. oleander*

| 编号 | 化合物                              | 分子式                                             | 编号 | 化合物             | 分子式                                             |
|----|----------------------------------|-------------------------------------------------|----|-----------------|-------------------------------------------------|
| 1  | 14 脱氧-14 $\beta$ H 乌沙苷元          | C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub>  | 16 | 3,12-二乙酰氧基地高辛苷元 | C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>7</sub>  |
| 2  | 15-氧代洋地黄毒苷元                      | C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>  | 17 | 地高辛             | C <sub>41</sub> H <sub>64</sub> O <sub>14</sub> |
| 3  | 15 $\alpha$ -羟基-14 $\alpha$ -木脂素 | C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub>  | 18 | 羟基洋地黄毒苷元        | C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>  |
| 4  | 15 $\beta$ -羟基地高辛                | C <sub>41</sub> H <sub>64</sub> O <sub>15</sub> | 19 | K-毒毛旋花子醇        | C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub>  |
| 5  | 4'-O-甲基糖芥醇苷                      | C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> O <sub>9</sub>  | 20 | 欧夹竹桃苷甲          | C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>9</sub>  |
| 6  | 石菖蒲皂苷                            | C <sub>45</sub> H <sub>76</sub> O <sub>17</sub> | 21 | 橙皮苷             | C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>15</sub> |
| 7  | 欧夹竹桃苷元                           | C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>  | 22 | 夹竹桃塔洛糖苷         | C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> O <sub>10</sub> |
| 8  | 欧夹竹桃苷元乙酸酯                        | C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub>  | 23 | 夹竹桃加拿大麻糖苷       | C <sub>29</sub> H <sub>46</sub> O <sub>8</sub>  |
| 9  | 欧夹竹桃苷乙                           | C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>9</sub>  | 24 | 夹竹桃苷 A          | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>9</sub>  |
| 10 | 强心苷 B-3                          | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>9</sub>  | 25 | 夹竹桃苷 H          | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>9</sub>  |
| 11 | 去乙酰基欧夹竹桃苷                        | C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>8</sub>  | 26 | 夹竹桃苷 B          | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>9</sub>  |
| 12 | 脱氢阿狄宁加拿大麻糖苷                      | C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>9</sub>  | 27 | 夹竹桃苷            | C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>9</sub>  |
| 13 | 洋地黄毒苷元                           | C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>  | 28 | 美丽毒毛旋花子苷        | C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> O <sub>12</sub> |
| 14 | 洋地黄毒苷                            | C <sub>41</sub> H <sub>64</sub> O <sub>13</sub> | 29 | 乌沙苷元            | C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>  |
| 15 | 异羟基洋地黄毒苷元                        | C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>  |    |                 |                                                 |

diene-3,20-dione<sup>[11]</sup>; 5β-*H*-pregnan-3β-ol-20-one、5β-*H*-pregnan-3,20-dione、5β-*H*-pregnan-3-*uol*-20-one 和 5β-*H*-pregnan-3α-ol-20-oneglucoside<sup>[12]</sup>、14α,16-dihydroxy-3-oxo-γ-lactone-4-en-21-oic acid(16β,17α)<sup>[13]</sup>。

1.3 萜类化合物

萜类化合物是由异戊二烯单元(C<sub>5</sub>单元)构成的一类天然产物,广泛存在于植物中,具有多种生物活性。夹竹桃中分离得到的萜类成分主要包括三萜类,如乌索酸、齐墩果酸、羽扇豆醇、桉木醇、

桉木酸等<sup>[14-17]</sup>。部分萜类化合物见表 2。

1.4 其他类成分

除上述成分外,夹竹桃中还含有生物碱类(如利血平<sup>[18]</sup>、马兜铃酸及其内酯铵<sup>[19]</sup>)、挥发性成分(乙醛、松油醇、丙烯等<sup>[20-21]</sup>)、香豆素类、黄酮苷类及多糖等<sup>[22-23]</sup>。其中,挥发性成分的研究较为系统,已鉴定出多种挥发性有机物。夹竹桃各部位化合物组成受采收时间影响显著,种子中则富含油酸、亚油酸等脂肪酸类成分<sup>[24]</sup>。

表 2 夹竹桃中萜类成分  
Table 2 Terpenoids in *N. oleander*

| 编号 | 化合物     | 化学式                                            | 编号 | 化合物    | 化学式                                            | 编号 | 化合物       | 化学式                                                           |
|----|---------|------------------------------------------------|----|--------|------------------------------------------------|----|-----------|---------------------------------------------------------------|
| 1  | 异夹竹桃香豆酸 | C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub> | 5  | 夹竹桃烯   | C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O              | 9  | 顺式-夹竹桃卡烯素 | C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 2  | 夹竹桃卡宁酸  | C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub> | 6  | 夹竹桃醇   | C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O              | 10 | 乌发酵       | C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>                |
| 3  | 夹竹桃卡烯二酮 | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub> | 7  | 夹竹桃油酸  | C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub> | 11 | β-夹竹桃乌苏酸酯 | C <sub>36</sub> H <sub>56</sub> O <sub>3</sub>                |
| 4  | 夹竹桃香豆酸  | C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub> | 8  | 反式-卡列宁 | C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O              |    |           |                                                               |

2 药理作用

夹竹桃作为一种传统药用植物,广泛用于治疗多种疾病,如心脏异常、疼痛瘫痪、皮肤病,并具有独特的杀虫功效。现代药理学研究进一步证实,夹竹桃具有多靶点生物活性,主要包括强心、抗癌、抑菌、抗糖尿病、镇痛镇静及抗氧化作用,在心血管疾病、肿瘤和炎症性疾病的治疗中展现出重要潜力。

2.1 强心

强心作用是夹竹桃研究中最广泛深入探讨的药理作用之一。其多个部位均含有强心苷,以叶片含量最高且作用最强。强心苷通过抑制心肌细胞膜上的 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶活性,减少 Na<sup>+</sup>外排和 K<sup>+</sup>内流,导致胞内 Na<sup>+</sup>浓度升高;进而激活 Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交换,增加胞内 Ca<sup>2+</sup>浓度,最终产生正性肌力作用-增强心肌收缩力。该机制与乌本苷类似。此外,强心苷还能提高心脏自律性<sup>[25-26]</sup>。动物实验表明夹竹桃提取物在特定给药条件下可增强心肌收缩力、增大收缩振幅、减慢心率和传导、改变兴奋性并升高血压<sup>[25,27]</sup>。梁金照等<sup>[28]</sup>开发的夹竹桃强心剂在治疗 21 例不同原因所致心力衰竭患者时,显著改善了心功能,进一步证实了其在心血管疾病治疗中的应用潜力。

2.2 抗癌

除强心作用外,夹竹桃及其活性成分亦具显著抗癌潜力。其改良超临界 CO<sub>2</sub> 提取物 PBI-05204(主

要含夹竹桃苷)已进入 I/II 期临床试验,用于多种晚期癌症的治疗。研究表明,夹竹桃苷通过多重机制发挥抗癌效应,包括调控特定基因表达,抑制细胞增殖并诱导肿瘤细胞凋亡。其核心机制涉及影响 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶亚基表达,抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)活化,抑制蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)磷酸化并下调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路<sup>[29-30]</sup>,及驱动免疫原性细胞死亡<sup>[31]</sup>。此外,夹竹桃苷还可通过诱导细胞周期阻滞、抑制肿瘤血管生成、减少炎症等途径抑制肿瘤发展<sup>[32-33]</sup>。

除夹竹桃苷外,其他活性成分也显示抗癌活性:白桉脂酸和齐墩果酸对肺癌及肝癌细胞具有细胞毒性,尤以白桉脂酸活性尤为突出<sup>[11]</sup>;粉花夹竹桃中的主要成分绿原酸及其衍生物能诱导细胞周期阻滞、抑制增殖、从而抑制人结肠癌细胞生长;黄酮类如山柰酚和槲皮素的糖基衍生物在体内、外亦表现抗癌作用<sup>[34-35]</sup>。机制研究显示,夹竹桃水醇提取物对人肺癌 A549 细胞毒性显著,可能与抑制糖酵解和诱导 DNA 损伤相关,其选择性和效力与顺铂相当<sup>[36]</sup>;乙醇及水提物对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞及人结肠癌 HT29 细胞同样显示强细胞毒性。大鼠结肠癌模型研究进一步证实了夹竹桃蒸馏所得物的抗癌特性,相关结果通过组织化学增殖细胞核抗原评分及异常隐窝灶评分等方法得到了验证<sup>[37-38]</sup>。

### 2.3 抑菌

夹竹桃提取物亦具有重要抗菌价值。早期研究显示,其分离的强心苷对多数革兰阳性菌有抑制作用<sup>[39]</sup>。但因强心苷含量低、分离困难,研究重点转向各类提取物的抑菌活性。多项研究证实夹竹桃提取物具有广谱抗菌活性,但其效力显著受提取溶剂、浓度、部位及菌种影响。李昌灵等<sup>[40]</sup>发现叶提取物可抑制大肠埃希氏菌、铜绿假单胞菌等,对金黄色葡萄球菌作用最强。陆宁海等<sup>[41]</sup>研究进一步表明其对小麦纹枯病菌、黄瓜褐斑病菌等植物病原菌亦有较强抑制效果。Shafiq 等<sup>[42]</sup>观察到夹竹桃花乙醇提取物对革兰阳性菌[如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*, MRSA)、表皮葡萄球菌等]抑制作用更强,尤其 MRSA 和表皮葡萄球菌呈剂量相关高度敏感性;该提取物起效快。根据 MRSA 形态学变化,推测其机制可能与结合细菌细胞膜脂多糖有关。

然而, Mohammed 等<sup>[37]</sup>研究结果存在差异:其叶的乙醇和水提物仅对部分革兰阳性菌有中度抗菌作用,而对测试的革兰阴性菌(大肠杆菌、铜绿假单胞菌)及金黄色葡萄球菌 CECT 476、鼠伤寒沙门氏菌则表现出抗性。这些差异可能主要源于提取条件(如溶剂)和测试菌株的不同。此外, Germi 等<sup>[43]</sup>发现粗提取物的抗菌效果优于纯化组分,提示多种成分可能通过协同作用发挥抑菌效应。

### 2.4 其他

夹竹桃还具有多靶点的药理活性,其提取物表现出显著的抗氧化能力,可通过清除自由基、抑制自由基活性及调节抗氧化酶水平保护肝脏,主要活性成分(如绿原酸、咖啡酰奎宁酸衍生物、鞣花酸、儿茶素)通过与核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)相互作用介导抗氧化效应<sup>[44]</sup>。在抗糖尿病方面,提取物通过抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶和  $\alpha$ -淀粉酶活性延缓碳水化合物分解和葡萄糖吸收以降低餐后血糖,并调节脂肪/葡萄糖代谢,改善胰岛素抵抗,增强胰岛  $\beta$  细胞功能及调控过氧化物酶体增殖物激活受体家族基因表达<sup>[45]</sup>。夹竹桃还具有抗炎与免疫调节作用:花提取物通过抑制环氧合酶-2、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  和诱导型一氧化氮合酶表达抑制炎症(主要活性成分为山柰酚、绿原酸等)<sup>[46]</sup>,而叶提取物则通过调节免疫球蛋白 M 释放和细胞因子表达维持辅助性 T 细胞 1 (T helper cell 1, Th1)/Th2 免疫平衡。其强

心苷成分对流感病毒、单纯疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒及新型冠状病毒等具广谱抗病毒活性,机制涉及降低病毒外壳蛋白表达或抑制复制<sup>[47-48]</sup>。神经保护方面,夹竹桃苷及其提取物可通过提高  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP 酶表达水平、诱导脑源性神经营养因子合成和促进线粒体功能,保护神经细胞免受缺血性损伤,多糖成分则通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶通路发挥作用<sup>[49-50]</sup>。此外,夹竹桃提取物具有镇痛(表现为减少小鼠扭体次数及抑制热刺痛反应,呈剂量相关性)<sup>[51]</sup>、镇静(减少自发活动、诱导嗜睡)及利尿作用(强心苷类通过扩张血管、增加肾血流量,降低肾小管  $\text{Na}^+$  重吸收实现,临床用于心衰患者效果良好)<sup>[28]</sup>。

综上,夹竹桃广泛的药理活性为其新药开发提供了重要依据,鉴于其毒性,开发应用需严格控制剂量与用法。未来研究应深入探索药理机制、优化提取工艺并推进临床试验。

## 3 毒理研究

夹竹桃(中国植物图谱数据库收录有毒植物)全株有毒,毒性成分主要分布于花、叶和茎皮,毒性强度依次为茎皮>叶>花,干燥处理可降低毒性。全球已报道多起中毒事件及实验研究证实其可显著损害肺、肝、心等器官<sup>[52-55]</sup>。摩洛哥、澳大利亚等地<sup>[56-57]</sup>还报道外用引发接触性皮炎病例,表现为皮肤红斑、肿胀及水泡。

### 3.1 夹竹桃强心苷毒理研究

夹竹桃的主要毒性物质为强心苷类,以夹竹桃苷为代表,其药理与毒理作用类似洋地黄。Amend 等<sup>[58]</sup>利用微电极阵列和人诱导多能干细胞衍生心肌细胞模型评估夹竹桃活性成分毒性强度,结果发现其毒性强度为黄花夹竹桃苷>欧夹竹桃苷>地高辛苷元>黄花夹竹桃次苷>地高辛(参考化合物)>黄花夹竹桃苷 A。夹竹桃苷脂溶性高、胃肠吸收快、尿液排泄慢,易致致命性中毒<sup>[59]</sup>。其毒性表现与地高辛相似,主要累及心血管系统(房室传导阻滞、室性早搏、严重心率失常甚至心跳骤停)和消化系统(恶心、呕吐、腹痛、出血性胃肠炎),常伴全身出血倾向。核心毒性机制为特异性抑制心肌细胞膜  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP 酶,导致胞内  $\text{K}^+$  显著升高,胞外  $\text{K}^+$  降低。值得注意的是,慢性中毒多表现为低钾血症,急性重度中毒则为高钾血症,故血钾水平可作为急性中毒严重程度的辅助指标<sup>[60]</sup>。近年来,研究发现肠道微生物可能通过多重机制调控夹竹

桃毒性。如 *Eggerthella lenta* 编码的强心苷还原酶操纵子对强心苷具特异性<sup>[61]</sup>；拟杆菌属等分泌的  $\beta$ -葡萄糖苷酶可将夹竹桃中低毒糖苷前体水解为高活性苷元<sup>[62]</sup>；梭菌通过细胞膜吸附富集夹竹桃苷，使半衰期延长；另外菌群代谢物丁酸盐下调肠道 P-糖蛋白表达，增加夹竹桃苷吸收率<sup>[63]</sup>。地高辛可诱导该操纵子表达显著上调<sup>[64]</sup>，并通过生物转化作用使其失活。鉴于夹竹桃苷与地高辛结构相似，而后者已知可被肠道微生物代谢转化，据此推测夹竹桃苷的毒性也可能受到菌群的弱化。然而，饮食、年龄、合并用药等因素显著影响肠道菌群的组成与功能，因此菌群如何调节夹竹桃的体内毒性，其具体互作机制目前仍不明确，有待深入研究。

### 3.2 夹竹桃提取物的毒理研究

多项研究利用不同模型揭示了夹竹桃提取物的系统性毒性。器官损伤与炎症方面，肌肉注射煎剂可诱导大鼠急性期反应，导致肺、肾、肝、脾等多器官显著病理改变，并伴有铁调节紊乱和急性期细胞因子异常表达<sup>[65]</sup>。神经毒性研究方面，乙醇提取物对 Wistar 大鼠呈双相中枢效应<sup>[66]</sup>。初期抑制阶段表现为骨骼肌松弛和抑郁状态，机制可能与增强  $\gamma$ -氨基丁酸能神经传递活性有关；后期兴奋阶段表现为激动行为和癫痫样发作，机制涉及脑组织  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP 酶活性降低导致的神经递质失衡和神经元兴奋性异常增高<sup>[67]</sup>。

Abdou 等<sup>[26]</sup>通过小鼠亚急性毒性研究发现，夹竹桃叶乙醇提取物可致多项生理指标显著异常：平均红细胞体积、白细胞计数、血小板计数及炎症因子水平升高；肝功能和心肌损伤标志物显著增加，并伴心脏组织病理变化。进一步研究表明，ig 该提取物后，血清中心肌损伤标志物显著升高，同时心脏组织脂质过氧化物和细胞色素 C 水平增加、谷胱甘肽水平降低，抗氧化酶系统活性显著下降<sup>[68-69]</sup>。提示夹竹桃提取物可诱导强烈氧化应激，导致心肌氧化损伤，是其心脏毒性的重要机制之一。

### 3.3 夹竹桃剂量-毒性关系与种属差异

夹竹桃毒性存在显著种属差异，夹竹桃叶对绵羊和大鼠的半数致死量 (median lethal dose,  $\text{LD}_{50}$ ) 分别为 250、4 000  $\text{mg/kg}$ <sup>[70-71]</sup>。刘晓艳等<sup>[72]</sup>证实叶提取物对小鼠的  $\text{LD}_{50}$  为 2 275.3  $\text{mg/kg}$ 。临床观察显示，人类摄入 5~40 片夹竹桃叶<sup>[73]</sup>或 1~10 粒夹竹桃种子<sup>[74]</sup>即可致死。然而，夹竹桃蒸馏所得物在大鼠急性口服毒性试验中未见明显毒性效应<sup>[75]</sup>，给

药 14 d 后，实验动物的生化参数及组织病理学均未见异常。Shafiq 等<sup>[42]</sup>在大鼠模型中的研究进一步阐明其剂量-毒性关系：即使夹竹桃花乙醇提取物的剂量达到抗炎有效浓度的 20 倍时，也仅观察到轻微的肝毒性，且肾脏未见明显不良反应。上述结果表明夹竹桃毒性具有明显的剂量依赖性和组织特异性。

## 4 Q-Marker 预测分析

夹竹桃富含结构多样、活性显著的化学成分，是具有潜在药用价值的传统植物资源。其改良超临界  $\text{CO}_2$  提取物在国外已作为抗癌候选药物进入临床试验阶段。然而，《中国药典》2020 年版尚未收载该药材，且缺乏统一质量评价标准，严重制约了制剂的现代化与国际化。为突破这一瓶颈，本研究引入刘昌孝院士<sup>[76-78]</sup>提出的中药 Q-Marker 理念，构建“五维度”评价框架：(1) 植物亲缘学及化学成分特有性；(2) 化学成分有效性；(3) 传统药性归属；(4) 质量传递与溯源；(5) 化学成分可测性。该体系通过建立“有效性-物质基础-质量控制”的关联机制，实现全生命周期质量追踪。图 1 展示了基于此框架的研究路径，为建立科学、规范、可追溯的夹竹桃质量控制标准提供了系统策略与方法学参考。

### 4.1 植物亲缘学及化学成分特有性

夹竹桃现广泛分布于全国，尤以温暖湿润的南方种植普遍。其同科植物罗布麻叶和络石藤均收载于《中国药典》2020 年版。三者虽同科且均含山柰酚、槲皮素等黄酮类化合物，化学成分组成却存在显著差异：罗布麻叶富含特征性黄酮类成分金丝桃苷，络石藤则含特征性木脂素类成分络石苷。因此，《中国药典》明确规定罗布麻叶以金丝桃苷、络石藤以络石苷作为含量测定与质量控制的对照品。夹竹桃的主要活性成分为强心苷类，其中特征性成分夹竹桃苷是发挥强心、抗癌及抑菌作用的关键物质，这为建立其质量控制标准提供了重要依据。

### 4.2 化学成分有效性

本草典籍记载夹竹桃叶具镇痛祛瘀及强心利尿祛痰之效。现代研究证实其具强心、抗癌、抑菌、镇静等广泛药理活性，其作用机制与物质基础已得到初步阐明：强心作用源于强心苷类抑制  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP 酶<sup>[25-26]</sup>；利尿作用继发于强心效应增加的肾血流量<sup>[28]</sup>；抗氧化作用由酚类及黄酮类（如肉桂酸、鞣花酸）介导<sup>[44]</sup>；抗糖尿病作用通过齐墩果酸和  $\beta$ -谷甾醇抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶实现<sup>[45]</sup>；抗癌活性依赖白桦

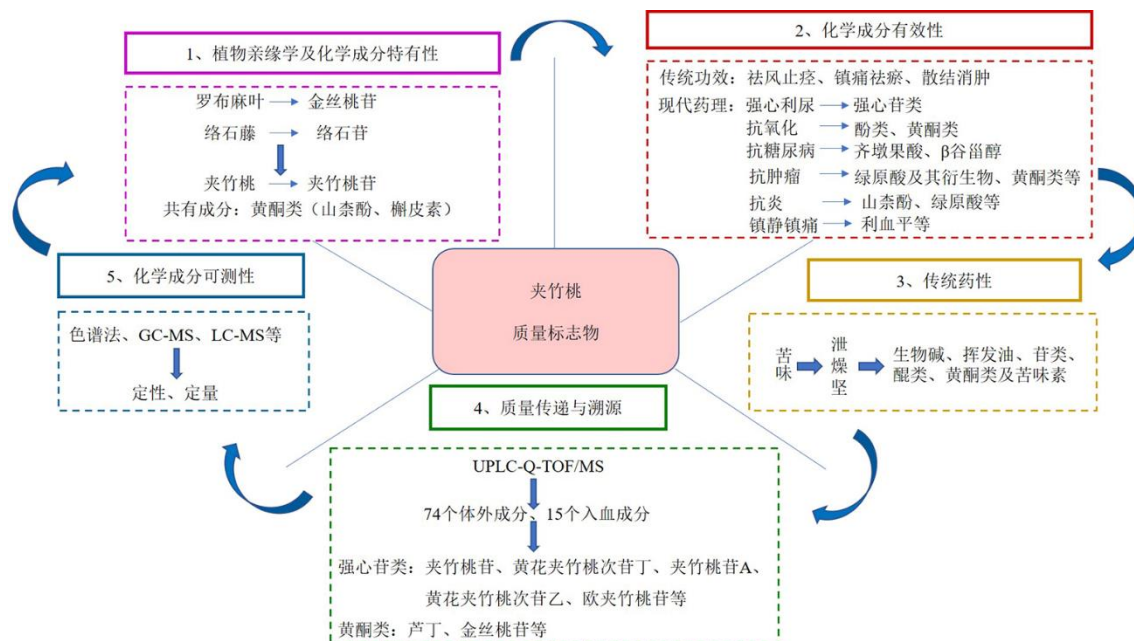


图 1 基于“五原则”的夹竹桃 Q-Marker 发现的研究路径

Fig. 1 Research approach of Q-Marker of *N. oleander* based on “five principles”

脂酸、齐墩果酸、绿原酸衍生物及黄酮类成分<sup>[32-33]</sup>；抗炎作用主要涉及山柰酚及其糖苷、绿原酸<sup>[46]</sup>；镇痛镇静作用与夹竹桃苷类中枢抑制<sup>[51]</sup>及生物碱的心脑血管调节相关；抑菌、抗病毒及神经保护作用则以夹竹桃苷为关键物质基础。传统功效与现代药理共同指向的化学物质，为阐释夹竹桃科学内涵及筛选其 Q-Marker 提供了核心依据。

### 4.3 传统药性

中药“五味”理论是药性理论的核心<sup>[79]</sup>。“药物-五味-物质-效应-功用”研究模式为中药研究提供了新思路<sup>[80]</sup>。夹竹桃性味归经明确：味苦、性寒、归心经，且具大毒。苦味在中药理论中不仅反映味觉，更体现“苦能泄、能燥、能坚”的功能特性。研究表明，苦味中药的活性物质主要为生物碱、苷类等，苦寒药特性尤与生物碱及苷类相关<sup>[79,81]</sup>。据此推断，夹竹桃的苦味特征以生物碱及苷类为关键物质基础，这不仅阐释其传统药性科学内涵，更为筛选 Q-Marker 及构建质量标准提供了核心依据。

### 4.4 质量传递与溯源

本课题组前期采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱联用技术分析夹竹桃醇提取物，在正、负离子模式下共鉴定 74 个成分，主要为强心苷类（如夹竹桃苷、欧夹竹桃苷、黄花夹竹桃苷甲/乙）及黄酮类（如芦丁、金丝桃苷）。ig 夹竹桃醇提取物于大鼠后进行血样分析，共鉴定出 15 个入血原型

成分，其中以强心苷类为主，包括夹竹桃苷、黄花夹竹桃次苷乙/丁、夹竹桃苷 A 及欧夹竹桃苷）。结合文献与实验，强心苷类成分既是治疗心力衰竭的核心药效物质（通过强心利尿及正性肌力作用），亦为其毒效物质基础。据此，本研究提出上述 5 种强心苷可作为夹竹桃 Q-Marker 的关键候选物，为质量评价体系构建提供依据。

### 4.5 化学成分可测性

文静等<sup>[82]</sup>采用硅胶柱色谱与 Sephadex LH-20 凝胶色谱技术对夹竹桃化学成分进行系统分离纯化，结合理化性质及波谱分析，成功鉴定出包括 (+)-羽扇豆醇、β-谷甾醇、槲皮素-3-O-洋槐苷、芦丁及夹竹桃苷在内的关键活性成分；Ayouaz 等<sup>[83]</sup>利用液相色谱-二极管阵列检测器-电喷雾电离串联质谱从夹竹桃花中初步鉴定出 20 种化合物，以绿原酸及其衍生物（如咖啡酰奎宁）和糖基化黄酮类（槲皮素、山柰酚等）为主；郝福玲等<sup>[84]</sup>、方访<sup>[1]</sup>分别通过 GC-MS 和 LC-MS 技术全面分析夹竹桃鲜叶化学成分，前者鉴定出 48 种非挥发成分及 66 种挥发性成分，后者则鉴定出 48 种非挥发成分与 104 种挥发性成分，并精确测定各组分相对含量，其中夹竹桃苷（1.28%）、欧夹竹桃苷（0.18%）及山柰酚（0.12%）为代表性高含量活性物质。

## 5 结语与展望

夹竹桃作为传统药用植物，其应用历史悠久，

广泛记载于多部地方药物志与本草典籍,在世界各地的传统医学体系中沿用千年,其临床价值已被长期实践所证实。然而,因其潜在毒性,加之未被《中国药典》及现行国家标准暂收录,导致其质量评价体系缺失,严重限制了临床应用。本研究团队提出的“体质毒理学”新理论<sup>[85]</sup>,基于“中医体质”与“中药特性”的关联,关注到患者体质差异可导致药效偏移甚至引发毒性反应,将体质因素纳入临床毒性评价体系。该理论与 Q-Marker 预测紧密关联:不同体质人群肠道菌群组成的差异(如特定菌株丰度)可能显著影响强心苷类成分的生物转化效率,进而导致其毒性代谢动力学特征的个体化差异<sup>[86-87]</sup>。因此,未来的 Q-Marker 研究需整合体质分型数据,探索建立基于菌群特征的毒性预警模型,为安全治疗窗的设定提供新视角。

现代药理学研究已证实夹竹桃具有强心、利尿、镇痛等核心药理活性,并在抗肿瘤、抑菌及抗炎等方面展现出潜在价值,凸显了其药用开发前景。然而,其安全应用亟需建立在科学的质量标准、明确的药效物质基础与清晰的作用机制之上。本文系统综述了夹竹桃的化学成分、药理及毒理研究进展,旨在为其药性阐释、入血成分解析及临床安全性评估提供关键科学依据。

鉴于当前质控标准的空白,本研究基于 Q-Marker 概念,从植物亲缘性与成分特有性、化学有效性、传统药性、质量传递与溯源及成分可测性 5 个维度进行预测分析。结果表明在以夹竹桃叶为主要药用部位的研究背景下,夹竹桃苷、黄花夹竹桃次苷丁、黄花夹竹桃次苷乙、夹竹桃苷 A、欧夹竹桃苷等强心苷类成分特征显著;齐墩果酸、(+)-羽扇豆醇、 $\beta$ -谷甾醇、山柰酚、槲皮素等成分亦具备良好的 Q-Marker 特性。需特别指出的是,夹竹桃苷作为核心 Q-Marker 与主要毒性物质,其“效-毒双重属性”的平衡依赖于严格的安全阈值控制。未来应通过建立“治疗窗”,如基于血药浓度监测及探索配伍减毒策略,以实现效毒分离的目标。同时,鉴于夹竹桃不同部位的成分分布与毒性强度存在显著差异(茎皮>叶>花),本研究当前聚焦于叶(作为主要药用部位且强心苷含量较高)的 Q-Marker 预测。未来研究需系统积累各部位化学成分的含量数据(如花中黄酮类、茎皮中生物碱的含量),为制定部位专属的 Q-Marker 标准奠定基础。

本研究为构建夹竹桃规范化质量控制体系奠

定了基础,为其新药研发与科学应用提供了理论支撑,并明确了未来研究的重点方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 方访. 夹竹桃叶化学成分的研究 [D]. 合肥: 安徽农业大学, 2013.
- [2] 谢阳姣, 董志鹏, 白燕远, 等. 瑶药红花夹竹桃生药学及药理毒理作用研究 [J]. 亚太传统医药, 2024, 20(12): 59-65.
- [3] 黄丹丹. 夹竹桃化学成分分析及其生物毒性研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2021.
- [4] 孟繁旭. 夹竹桃枝化学成分的研究 [D]. 齐齐哈尔: 齐齐哈尔大学, 2012.
- [5] Huq M M, Jabbar A, Rashid M A, *et al.* Steroids from the roots of *Nerium oleander* [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(7): 1065-1067.
- [6] Siddiqui B S, Sultana R, Begum S, *et al.* Cardenolides from the methanolic extract of *Nerium oleander* leaves possessing central nervous system depressant activity in mice [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60(6): 540-544.
- [7] Bai L M, Hasegawa R, Hirose K, *et al.* A new cardenolide triglycoside from stems and twigs of *Nerium oleander* [J]. *Heterocycles*, 2009, 78(9): 2361.
- [8] Zhao M, Bai L, Wang L, *et al.* Bioactive cardenolides from the stems and twigs of *Nerium oleander* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(7): 1098-1103.
- [9] Cao Y L, Zhang M H, Lu Y F, *et al.* Cardenolides from the leaves of *Nerium oleander* [J]. *Fitoterapia*, 2018, 127: 293-300.
- [10] Abe F, Yamauchi T. Two pregnanes from oleander leaves [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(8): 2819-2820.
- [11] Bai L, Wang L, Zhao M, *et al.* Bioactive pregnanes from *Nerium oleander* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(1): 14-18.
- [12] Paper D H, Franz G. Biotransformation of  $5\beta H$ -pregnan-3 $\beta$ ol-20-one and cardenolides in cell suspension cultures of *Nerium oleander* L [J]. *Plant Cell Rep*, 1990, 8(11): 651-655.
- [13] 郭春雨. 夹竹桃叶中的甾体类化学成分及其细胞毒活性的研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2010.
- [14] Siddiqui S, Hafeez F, Begum S, *et al.* Kaneric acid, a new triterpene from the leaves of *Nerium oleander* [J]. *J Nat Prod*, 1986, 49(6): 1086-1090.
- [15] Siddiqui S, Hafeez F, Begum S, *et al.* Oleanderol, a new pentacyclic triterpene from the leaves of *Nerium oleander* [J]. *J Nat Prod*, 1988, 51(2): 229-233.
- [16] Zhao M, Zhang S J, Fu L W, *et al.* Taraxasterane- and ursane-type triterpenes from *Nerium oleander* and their

- biological activities [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(8): 1164-1167.
- [17] Fu L W, Zhang S J, Li N, *et al*. Three new triterpenes from *Nerium oleander* and biological activity of the isolated compounds [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(2): 198-206.
- [18] 刘宝亮, 屠明玉. 夹竹桃中生物碱的提取及鉴定 [J]. 生物化学工程, 2009, 43(6): 44-46.
- [19] Hassan Abdalla Almahy, Hassan Elsubki Khalid. Chemical examination of the leaves of *Nerium oleander* [J]. *Int J Trop Med*, 2009, 1(2): 58-61.
- [20] 庞名瑜, 姜义华, 胡岗, 等. 夹竹桃气体挥发物分析 [J]. 中国园林, 1999, 15(2): 8-10.
- [21] 雷静, 田媛, 郝艳. 夹竹桃挥发性有机物日变化的测定 [J]. 安全与环境学报, 2015, 15(1): 288-292.
- [22] 谢丽玲, 赵闯营, 易伟萍, 等. 夹竹桃叶多糖的层析分离纯化工艺研究及光谱分析 [J]. 中成药, 2010, 32(12): 2079-2083.
- [23] 李文雍, 董群, 方积年. 夹竹桃叶中一种阿拉伯半乳糖聚糖的化学结构 [J]. 中草药, 1999, 30(12): 891-893.
- [24] Kalita D, Saikia C N. Chemical constituents and energy content of some latex bearing plants [J]. *Bioresour Technol*, 2004, 92(3): 219-227.
- [25] 陈德森, 郭俐宏, 李莉, 等. 夹竹桃浸出液和毒毛旋花子甙 K 对心肌收缩力心率的影响及比较研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(3): 349-350.
- [26] Abdou R H, Basha W A, Khalil W F. Subacute toxicity of *Nerium oleander* ethanolic extract in mice [J]. *Toxicol Res*, 2019, 35(3): 233-239.
- [27] 刘广芬, 李章文, 江明性. 夹竹桃提取物 (粗提) 的强心作用 [J]. 武汉医学院学报, 1959(3): 243-248.
- [28] 梁金照, 陈镇辉, 方尚杰, 等. 黄花夹竹桃和夹竹桃对 21 例心力衰竭患者的治疗观察 [J]. 海峡药学, 1995, 7(2): 30-31.
- [29] 张延智. 欧夹竹桃苷衍生物的合成及其抗肿瘤活性评价研究 [D]. 大理: 大理大学, 2020.
- [30] Hong D S, Henary H, Falchook G S, *et al*. First-in-human study of pbi-05204, an oleander-derived inhibitor of Akt, FGF-2, NF- $\kappa$ B and p70s6k, in patients with advanced solid tumors [J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(6): 1204-1212.
- [31] Li X X, Zheng J, Chen S, *et al*. Oleandrin, a cardiac glycoside, induces immunogenic cell death via the PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4/CHOP pathway in breast cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 314.
- [32] Manna S K, Sreenivasan Y, Sarkar A. Cardiac glycoside inhibits IL-8-induced biological responses by downregulating IL-8 receptors through altering membrane fluidity [J]. *J Cell Physiol*, 2006, 207(1): 195-207.
- [33] Smith J A, Madden T, Vijjeswarapu M, *et al*. Inhibition of export of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) from the prostate cancer cell lines PC3 and DU145 by Anvirlzel and its cardiac glycoside component, oleandrin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2001, 62(4): 469-472.
- [34] Ekström A M, Serafini M, Nyrén O, *et al*. Dietary quercetin intake and risk of gastric cancer: Results from a population-based study in Sweden [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(2): 438-443.
- [35] Chen A Y, Chen Y C. A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention [J]. *Food Chem*, 2013, 138(4): 2099-2107.
- [36] Calderón-Montaña J M, Burgos-Morón E, Orta M L, *et al*. A hydroalcoholic extract from the leaves of *Nerium oleander* inhibits glycolysis and induces selective killing of lung cancer cells [J]. *Planta Med*, 2013, 79(12): 1017-1023.
- [37] Mohammed E M, Mouhcine M, Amin L, *et al*. Cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities of *Nerium oleander* collected in Morocco [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2019, 12(1): 32.
- [38] Ozdemir O, Akcakavak G, Tuzcu M. Effect of Tarantula cubensis alcoholic extract and *Nerium oleander* distillate on cell proliferation markers in colon carcinogenesis [J]. *Rev Científica De La Fac De Cienc Vét*, 2021, XXXII: 1-8.
- [39] Huq M M, Jabbar A, Rashid M A, *et al*. A novel antibacterial and cardiac steroid from the roots of *Nerium oleander* [J]. *Fitoterapia*, 1999, 70(1): 5-9.
- [40] 李昌灵, 牛友芽, 刘胜贵. 夹竹桃叶提取物的抑菌作用研究 [J]. 安徽农业科学, 2008, 36(2): 575-577.
- [41] 陆宁海, 吴利民, 李晓红, 等. 夹竹桃抑菌活性的初步研究 [J]. 湖北农业科学, 2007, 46(6): 934-935.
- [42] Shafiq Y, Naqvi S B S, Rizwani G H, *et al*. A mechanistic study on the inhibition of bacterial growth and inflammation by *Nerium oleander* extract with comprehensive *in vivo* safety profile [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 135.
- [43] Germi K G, Namian P, Talebi T, *et al*. Screening of biological activities (antioxidant, antibacterial and antitumor) of *Nerium oleander* leaf and flower extracts [J]. *Am J Phytomed Clin Ther*, 2017, 1: 378-384.
- [44] Dey P, Saha M R, Roy Choudhuri S, *et al*. Oleander stem and root standardized extracts mitigate acute hyperglycaemia by limiting systemic oxidative stress response in diabetic mice [J]. *Adv Pharmacol Sci*, 2019, 2019: 7865359.
- [45] Atay Balkan İ, Doğan H T, Zengin G, *et al*. Enzyme inhibitory and antioxidant activities of *Nerium oleander* L. flower extracts and activity guided isolation of the active

- components [J]. *Ind Crops Prod*, 2018, 112: 24-31.
- [46] Hijazi M A, El-Mallah A, Aboul-Ela M, *et al.* Evaluation of analgesic activity of *Papaver libanoticum* extract in mice: Involvement of opioids receptors [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 8935085.
- [47] Dey P, Chaudhuri T K. Anti-inflammatory activity of *Nerium indicum* by inhibition of prostaglandin E<sub>2</sub> in murine splenic lymphocytes [J]. *Indian J Pharmacol*, 2015, 47(4): 447-450.
- [48] Dey P, Chaudhuri T K. Immunomodulatory activity of *Nerium indicum* through inhibition of nitric oxide and cyclooxygenase activity and modulation of Th1/Th2 cytokine balance in murine splenic lymphocytes [J]. *Cytotechnology*, 2016, 68(4): 749-761.
- [49] Van Kanegan M J, He D N, Dunn D E, *et al.* BDNF mediates neuroprotection against oxygen-glucose deprivation by the cardiac glycoside oleandrin [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(3): 963-968.
- [50] Yu M S, Lai S W, Lin K F, *et al.* Characterization of polysaccharides from the flowers of *Nerium indicum* and their neuroprotective effects [J]. *Int J Mol Med*, 2004, 14(5): 917-924.
- [51] 席明名, 刘晓艳, 王俐. 夹竹桃叶提取物镇痛作用的机理研究 [J]. 吉林中医药, 2009, 29(5): 441-442.
- [52] Azzalini E, Bernini M, Vezzoli S, *et al.* A fatal case of self-poisoning through the ingestion of oleander leaves [J]. *J Forensic Leg Med*, 2019, 65: 133-136.
- [53] Pillay V V, Sasidharan A. Oleander and *Datura* poisoning: An update [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2019, 23(S4).
- [54] 谈剑诚, 查晴, 张天颢, 等. 夹竹桃中毒致心电图 ST 段抬高并多种心律失常一例 [J]. 中国医药, 2013, 8(11): 1530.
- [55] 曹霞, 曾秀清, 贺香毓. 误服夹竹桃叶中毒致死病案一例报告 [J]. 求医问药 (下半月), 2012, 10(11): 471.
- [56] Daflaoui H, Ragragui H, Aburabie H, *et al.* Dermite de contact secondaire à l'application du Laurier rose (*Nerium oleander*) [J]. *Rev Française D'allergologie*, 2021, 61(2): 123-125.
- [57] van Oudtshoorn S, Gera S, Gera P. Paediatric facial burns from oleander leaves [J]. *Med J Aust*, 2020, 213(6): 265-265.
- [58] Amend N, Worek F, Thiermann H, *et al.* Investigation of cardiac glycosides from oleander in a human induced pluripotent stem cells derived cardiomyocyte model [J]. *Toxicol Lett*, 2021, 350: 261-266.
- [59] Rubini S, Rossi S S, Mestria S, *et al.* A probable fatal case of oleander (*Nerium oleander*) poisoning on a cattle farm: A new method of detection and quantification of the oleandrin toxin in rumen [J]. *Toxins*, 2019, 11(8): 442.
- [60] Blum L M, Rieders F. Oleandrin distribution in a fatality from rectal and oral *Nerium oleander* extract administration [J]. *J Anal Toxicol*, 1987, 11(5): 219-221.
- [61] Koppel N, Bisanz J E, Pandelia M E, *et al.* Discovery and characterization of a prevalent human gut bacterial enzyme sufficient for the inactivation of a family of plant toxins [J]. *eLife*, 2018, 7: e33953.
- [62] Koppel N, Maini Rekda V, Balskus E P. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota [J]. *Science*, 2017, 356(6344): eaag2770.
- [63] Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, *et al.* Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes [J]. *Nature*, 2019, 570(7762): 462-467.
- [64] Haiser H J, Gootenberg D B, Chatman K, *et al.* Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta* [J]. *Science*, 2013, 341(6143): 295-298.
- [65] Abbasi M H, Fatima S, Khawar M B, *et al.* An *in vivo* study on intoxicating effects of *Nerium oleander* water based extract on multiorgans of Wistar rat [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2018: 4739637.
- [66] Silva de Melo B, de Moraes B P, de Souza Ferreira Sá V S, *et al.* Behavioural, electrocorticographic, and electromyographic alterations induced by *Nerium oleander* ethanolic extract: Anticonvulsant therapeutics assessment [J]. *Neurotoxicology*, 2020, 78: 21-28.
- [67] Funck V R, Ribeiro L R, Pereira L M, *et al.* Contrasting effects of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activation on seizure activity in acute versus chronic models [J]. *Neuroscience*, 2015, 298: 171-179.
- [68] Abdou R H, Basha W A, Khalil W F. Subacute toxicity of *Nerium oleander* ethanolic extract in mice [J]. *Toxicol Res*, 2019, 35(3): 233-239.
- [69] Alhazmi A, Aldairi A, Mansour M, *et al.* Antioxidant activity of magnetized water in mice injected with *Nerium oleander* ethanolic extract [J]. *Fresenius Environ Bull*, 2021, 30(8): 9771-9779.
- [70] Aslani M R, Movassaghi A R, Mohri M, *et al.* Clinical and pathological aspects of experimental oleander (*Nerium oleander*) toxicosis in sheep [J]. *Vet Res Commun*, 2004, 28(7): 609-616.
- [71] Haeba M H, Mohamed A I, Mehdi A R, *et al.* Toxicity of *Nerium oleander* leaf extract in mice [J]. *J Environ Biol*, 2002, 23(3): 231-237.
- [72] 刘晓艳, 席明名. 夹竹桃叶提取物的急性毒性实验研究 [J]. 吉林中医药, 2009, 29(6): 525-526.

- [73] Wong A, Greene S L. Successful treatment of *Nerium oleander* toxicity with titrated digoxin fab antibody dosing [J]. *Clin Toxicol*, 2018, 56(7): 678-680.
- [74] Roberts D M, Gallapathy G, Dunuwille A, *et al.* Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(3): 488-495.
- [75] Dik B, Uney K, Ozdemir O, *et al.* Acute oral toxicity of *Nerium oleander* distillate in rats [J] *J Vet Pharmacol Ther*, 2012, 35(Suppl3): 78-102.
- [76] 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.
- [77] 徐园园, 王明慧, 魏永利, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker) 的科学计量分析 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1297-1308.
- [78] 中华中医药学会《中药质量标志物研究技术指南》编写组. 中药质量标志物研究技术指南 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2249-2252.
- [79] 史伟, 孙东雪. “五味”理论源流考 [J]. 安徽中医药大学学报, 2017, 36(5): 7-10.
- [80] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药咸味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2797-2802.
- [81] 张维玲, 王会秋, 黄书通. 浅议中药五味-化学成分-药物功能三者之间的联系 [J]. 河北医学, 1998, 4(11): 91.
- [82] 文静, 袁小红, 刘卓. 夹竹桃的化学成分研究 [J]. 安徽农业科学, 2015, 43(9): 65-66.
- [83] Ayouaz S, Oliveira-Alves S C, Serra A T, *et al.* LC-DAD-ESI-MS/MS analysis and cytotoxic and antiproliferative effects of chlorogenic acid derivative rich extract from *Nerium oleander* L. pink flowers [J]. *Food Funct*, 2021, 12(8): 3624-3634.
- [84] 郝福玲, 方访, 凌铁军, 等. 夹竹桃叶化学成分的研究 [J]. 安徽农业大学学报, 2013, 40(5): 795-801.
- [85] 孔娇, 田悦, 刘传鑫, 等. “量-权-证”网络毒理学的提出与应用: 以八角莲醇提液致肝毒性为例 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 511-527.
- [86] Porras A M, Shi Q J, Zhou H, *et al.* Geographic differences in gut microbiota composition impact susceptibility to enteric infection [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(4): 109457.
- [87] Fu S J, Xu M T, Wang B, *et al.* Strain- and sex-specific differences in intestinal microhemodynamics and gut microbiota composition [J]. *Gastroenterol Rep*, 2024, 12: goae087.

[责任编辑 赵慧亮]