

千金子化学成分研究进展

刘玉婷¹，杨洋¹，弓佩含¹，严铭铭^{1*}，邵帅^{1*}，徐东铭²
(1. 长春中医药大学，长春 130117; 2. 吉林省中医药科学院，长春 130017)

【摘要】 综述千金子化学成分的研究进展,为充分利用千金子药物活性提供参考。查找在中国知网,维普,PubMed 等数据库 1960 年至 2015 年的相关文献,按照化学成分、药理作用、毒性、开发利用 4 个方面对千金子的研究现状归纳总结。化学成分方面,千金子主要含有二萜类、甾醇类、香豆素类、黄酮类、挥发油、脂肪油及其他类成分。药理活性方面,千金子提取物具有抗肿瘤、抗肺纤维化的作用、其生品具有促进肠蠕动的作用。毒性方面,千金子毒性作用强烈,毒性成分可能为千金子甾醇等一些脂溶性成分,千金子去油制霜后毒性明显降低。开发利用方面,国内使用千金子的复方制剂治疗白血病、肝炎、肝硬化等疾病,其化学成分大戟因子 L5(euphorbia factor L5)对 S180 腹水癌有显著抗癌作用。国外将千金子提取物中的 ingenol-20-palmitate,sucrose 2', 3,4,6,6'-pentaiovalerate 及大戟因子 L1(euphorbia factor L1)在美白皮肤方面申报了专利。研究成果表明千金子中的化学成分丰富,药理作用显著,是极具开发前景的药材。但由于千金子具有毒性,且产生毒性机制还尚未明确,使其开发利用受到了限制。因此应加强千金子毒性成分、毒性作用部位和致毒机制的研究。

【关键词】 千金子; 化学成分; 开发利用; 药理活性
【中图分类号】 R284.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-9903(2017)10-0220-06
【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.2017130220
【网络出版地址】 <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170214.1434.042.html>
【网络出版时间】 2017-02-14 14:34

Research Progress on Chemical Constituents of Euphorbiae Semen

LIU Yu-ting¹, YANG Yang¹, GONG Pei-han¹, YAN Ming-ming^{1*}, SHAO Shuai^{1*}, XU Dong-ming²
(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;
2. Jilin Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130017, China)

【Abstract】 The research review on chemical compositions of Euphorbiae Semen was reviewed to provide a reference for its further research and development. Related literature in CNKI Database, VIP Database and Pubmed Database from 1960 to 2015 were searched, and the research conditions of Euphorbiae Semen were summarized according to its chemical compositions, pharmacological effects, toxicity, development and utilization. In terms of chemical compositions, Euphorbiae Semen mainly had diterpenoids, sterols, coumarins, flavonoids, volatile oil, fatty oil and other chemical components. It was reported that the main pharmacological activities of Euphorbiae Semen were anti-tumor, anti-pulmonary fibrosis and promoting intestinal peristalsis. The toxicity of Euphorbiae Semen was strong, and lathyrol and other fat-soluble components may be its toxic components, because its toxicity was significantly reduced by removing oil from Euphorbiae Semen. In the aspect of development and utilization of Euphorbiae Semen, its compound preparations were used to treat leukemia, hepatitis, liver cirrhosis and other diseases in China, and its chemical composition named euphorbia factor L5 had a significant anti-cancer effect. In foreign countries, the ingenol-20-palmitate, sucrose 2', 3, 4, 6, 6'-pentaiovalerate and euphorbia factor L1, which were extracted from Euphorbiae Semen, have been applied for patent of skin whitening. The research results

【收稿日期】 20161208(038)
【基金项目】 国家科技支撑计划项目(2007BAI38B05)
【第一作者】 刘玉婷,在读硕士,从事中药化学及新药开发研究,Tel:18243015381,E-mail:1228771137@qq.com
【通讯作者】 * 严铭铭,教授,从事中药化学及新药开发研究,Tel:13578990277,E-mail:386759102@qq.com;
* 邵帅,博士,副教授,从事天然药物化学研究,Tel:13689822307,E-mail:36038612@qq.com

showed that Euphorbiae Semen was a promising medicine, with abundant chemical components and significant pharmacological effects. However, because of its toxicity and unclear mechanism of toxicity, the development and utilization of Euphorbiae Semen has been limited seriously. Therefore, it is necessary to strengthen the study on its toxic components, action site of toxic components and toxic mechanism.

[Key words] Euphorbiae Semen; chemical composition; development and utilization; pharmacological activities

千金子为大戟科植物续随子 *Euphorbia lathyris* 的干燥成熟种子。2015 年版《中国药典》一部记载千金子具有泻下逐水,破血消癥之功效;外用疗癣蚀疣^[1]。千金子在我国分布于华北地区,江浙一带,主产于河南、浙江、吉林、河北、辽宁。国内千金子常用于二便不通,水肿,痰饮,积滞胀满,血瘀经闭,顽癣,赘疣的治疗;国外,其种子早已用于治疗癌症,并且其甲醇提取物也显示出抗癌的效果^[2-3]。临床报道千金子用于口眼歪斜、毒蛇咬伤、急性淋巴细胞性白血病、嗜酸性粒细胞增多症、小儿癫痫等疾病^[4]。近年来国内外研究人员从千金子中分离得到新化合物,而且最近研究表明千金子在治疗白血病、食管癌、皮肤癌等疾病方面有显著疗效^[5-6]。但由于其具有毒性导致其中药资源利用率相对较低。为更好研究千金子毒性活性成分与致毒机制,探索其生物活性基础,探讨其开发利用前景,本研究对千金子化学成分、药理作用、毒性、开发利用 4 个方面内容整理、归纳与总结,以期对其后续的研究给予帮助。

1 化学成分

千金子中含有二萜醇及其酯类化合物、甾醇类化合物、香豆素类化合物、黄酮类化合物、挥发油化合物、脂肪油化合物、其他类化合物。

1.1 二萜醇及其酯类化合物 二萜醇酯主要分为续随子烷型二萜及巨大戟烷二萜两类。

1.1.1 续随子烷型二萜 大戟因子 L1 (euphorbia factor L1) 即 3-*O*-苯乙酰基-5, 15-*O*-二乙酰基-6 (17)-环氧续随子醇 (5, 15-*O*-diacetyl-3-*O*-phenyl-6 (17)-epoxylathyrol), 大戟因子 L3 (euphorbia factor L3) 即 3-*O*-苯甲酰基-5, 15-*O*-二乙酰基续随子醇 (5, 15-*O*-diacetyl-3-*O*-benzoyl-lathyrol), 大戟因子 L8 (euphorbia factor L8) 即 3-*O*-烟酰基-5, 15-*O*-二乙酰基续随子醇 (5, 15-*O*-diacetyl-3-*O*-nicotinoyl lathyrol), 大戟因子 L9 (euphorbia factor L9) 即 3-*O*-苯甲酰基-5, 15-*O*-二乙酰基-7-*O*-烟酰基-7-羟基续随子醇 (5, 15-*O*-diacetyl-3-*O*-benzoyl-7-*O*-nicotinoyl-7-hydroxy lathyrol)^[2,7], 续随子甾醇 (千金子甾醇) (lathyrol)^[7], 大戟因子 L2 (euphorbia factor L2) 即 3, 7-*O*-二苯甲酰基-5, 15-*O*-二乙酰基-7-羟基续随子醇

(5, 15-*O*-diacetyl-3, 7-*O*-dibenzoyl-*z*-hydroxylathyrol), 大戟因子 L7a (euphorbia factor L7a), 即 3-*O*-肉桂酰基-15, 17-*O*-乙酰基-17-羟基交京大戟醇 (15, 17-*O*-diacetyl-3-*O*-cinnamoyl-17-hydroxy jolkinol), 大戟因子 L7b (euphorbia factor L7b) 即 3-*O*-苯甲酰基-5, 15, 17-*O*-三乙酰基-17-羟基异续随子醇 (5, 15, 17-*O*-triacetyl-3-*O*-benzoyl-17-hydroxyiso lathyrol)^[7-8], 大戟因子 L10 (euphorbia factor L10) 即 15-acetyl-5-hexanoyl-17-hydroxyisolathyrol^[9], 大戟因子 L11 (euphorbia factor L11)^[10], 5-*O*-acetyl-3-*O*-butanoyl-12-hydroxylathyrol (化合物 1)^[11], 7-羟基千金二萜醇 (7-hydroxy lathyrol), 6, 20-环氧千金二萜醇 (6, 20-epoxy lathyrol)^[12], 千金二萜醇二乙酸苯甲酸酯 (lathyrol diacetate benzoate), 千金二萜醇二乙酸菸酸酯 (lathyrol diacetate nicotinate)^[12], 千金二萜醇-3, 15-二乙酸-5-苯甲酸酯 (3, 15-*O*-diacetyl-5-*O*-benzoyl-lathyrol)^[13], 6, 20-环氧千金二萜醇苯乙酸二乙酸酯 (6, 20-epoxylathyrol phenylacetate)^[14] 及一新型二萜骨架重排化合物 lathyrane A^[10]。续随子烷二萜类化合物的结构骨架由 5/11/3 3 个环稠和而成, C6 位则链接 1 个环外双键, 或 1 个环氧, 或 C5, C6 位存在 1 双键。C12, 13 存在 1 个双键, C-14 连有 1 个羰基, 形成 1 个 A, B-不饱和酮。续随子烷二萜类化合物的结构见图 1。

1.1.2 巨大戟烷二萜 巨大戟二萜醇 (ingenol)^[7], 大戟因子 L4 (euphorbia factor L4) 即巨大戟二萜醇-20-十六烷酸酯 (ingenol 20-hexadecanoate)^[7,12], 大戟因子 L5 (euphorbia factor L5) 即巨大戟二萜醇-3-十六烷酸酯 (ingenol 3-hexadecanoate)^[7,15], 大戟因子 L6 (euphorbia factor L6) 即巨大戟二萜醇-3-十四烷基-2, 4, 6, 8, 10-五烷酸酯 (ingenol 3-tetradeca-2, 4, 6, 8, 10-penta-enoic acid ester)^[15]; 巨大戟烷二萜类化合物的基本母核由 5/7/7/3 4 个环稠和而成, C-8 和 C-10 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。巨大戟烷二萜类化合物的结构见图 2。

1.1.3 其他二萜 另一种骨架结构的二萜类化合

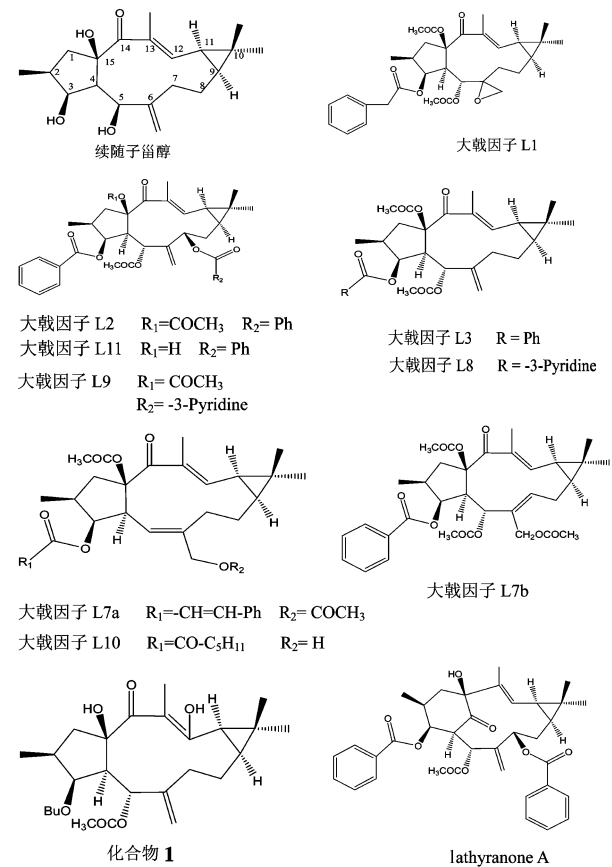


图 1 续随子烷型二萜类化合物
Fig.1 Compounds of lathyrane diterpenes

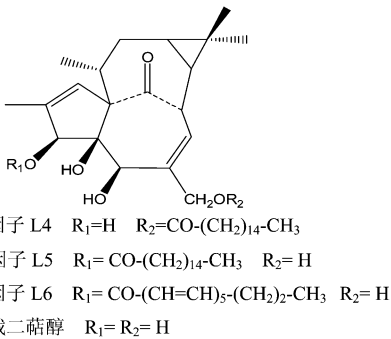


图 2 巨大戟烷二萜类化合物
Fig.2 Compounds of ingane diterpenes

物 lathyranoic acid A^[16]。同时有一种新型(12,13 位双键被氢化)的大环二萜千金子 A (euphorbia lathyris A)^[17]。它们的结构式见图 3。

1.2 甾醇类化合物 α -大戟甲烯醇 (α -euphobol)^[18], γ -大戟甾醇 (γ -euphol), 蛇麻脂醇 (lupeol), 羊齿烯醇 (fernenol), 4-蒲公英甾醇 (4-taraxasterol), 蒲公英赛醇 (taraxerol), β -香树脂醇 (β -amyrin), 蒲公英甾酮 (taraxerone), 羽扇烯酮 (lupenone)^[19], 环木菠萝烯醇 (cycloarterol), 羊毛甾醇 (lanosterol), 24-亚甲基环木菠萝烯醇 (24-

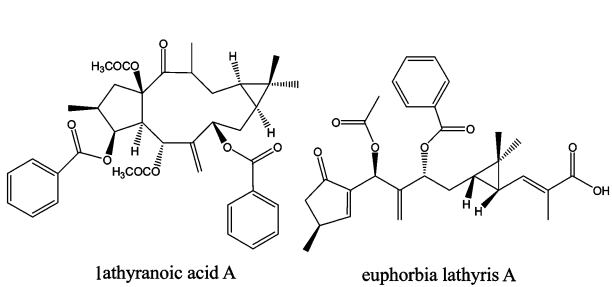


图 3 其他二萜类化合物
Fig.3 Compounds of other diterpenes

methylene cycloartanol)^[20], 谷甾醇 (sitosterol)^[2] 及甾醇类化合物胡萝卜苷 (daucosterol)^[21]。
1.3 香豆素类化合物 七叶内酯 (aesculetin) 又名秦皮乙素^[7,21-22], 双七叶内酯 (euphorbetin), 异双七叶内酯 (isoeuphorbetin)^[20] 及瑞香素 (daphnetin)^[23]。以上化合物均具有苯并 α -吡喃酮的母核结构。香豆素类化合物结构见图 4。

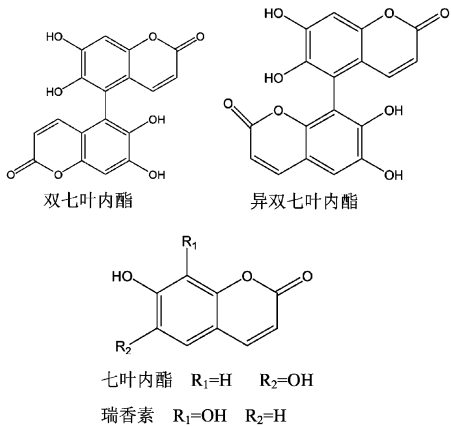


图 4 香豆素类化合物
Fig.4 Compounds of coumarins

1.4 黄酮类化合物 青蒿亭 (artemetin)^[21], 蔓荆子黄酮 (vitexicarpin), 山柰酚-3-葡萄糖醛酸苷 (kaempferol-3-glucuronide)^[24-25] 及槲皮素-3-葡萄糖醛酸苷 (quercetin-3-glucuronide)^[26]。这些化合物基本母核为 2-苯基色原酮。

1.5 挥发油类化合物 千金子中的挥发油含量为 0.5%, 从其挥发油中共鉴定了 23 种成分, 包括甲基环己烷; 2-甲基庚烷; 3-甲基庚烷; 2,5-二甲基己烷; 1,1,3-三甲基环戊烷; 正庚烷; 3-乙基戊烷; 正辛烷; α -檀香萜醇; 植醇; 棕榈酸^[26]。

1.6 脂肪油类化合物 千金子含脂肪油 40% ~ 50%, 其主要成分为油酸、亚油酸、亚麻酸和棕榈酸, 其中油酸占 84.42%。千金子种子中的蛋白质含有 17 种以上氨基酸, 主要氨基酸为谷氨酸 (3.576%) 和天冬氨酸 (1.953%)。氨基酸分析表明千金子种

子蛋白具有一个相对完整的氨基酸组成^[27]。

1.7 其他化合物 金色酰胺醇酯 (aurantiamide acetate); 对羟基苯甲酸 (*p*-hydroxybenzoic acid)^[10,24] 苯甲酸 (benzoic acid); 1, 2, 3-三羟基苯 (palmitic acid); 2, 3-二羟基丙基十九碳酸酯 (2, 3-dihydroxypropyl icosanoate); 2, 3-二羟基丙基-9-烯-十八碳酸酯 (2, 3-dihydroxypropyl oleate); 2, 3, 4-三羟基丁基-十五碳-3-烯碳酸酯 (2, 3, 4-trihydroxybutyl hexadec-3-enoate)^[10] 及新蔗糖异戊酯 [α -D-glucopyranoside, 3, 4, 6-tris-*O*-(3-methyl-1-oxobutyl)- β -D-fructofura-nosyl, 2, 6-bis(3-methylbutanoate)]^[28]。

2 药理作用

2.1 抗肿瘤 千金子提取物 1 ~ 250 mg·L⁻¹ 对宫颈癌/HeLa 和人白血病/K562 细胞在体外有显著的抗增殖作用^[29]。千金子-三氯甲烷提取物 (200 mg·L⁻¹) 对 HepG2, K562, U937 的抑瘤率分别为 74.22%, 60.44%, 66.77%; 千金子-丙酮提取物 (200 mg·L⁻¹) 对 K562, U937 的抑瘤率分别为 75.53% 和 50.27%, 对 HepG2 无抑制作用。三氯甲烷-丙酮混合物 (100, 200 mg·kg⁻¹) 可延长腹水癌 EAC 和 S180 荷瘤小鼠的生存期, 对 S180 荷瘤小鼠的抑瘤率为 45% ~ 55%^[30]。千金子-甲醇提取物对 HeLa, K562, U937, HL60, HepG2 的半数抑制有效浓度 (IC₅₀) 分别为 15.5, 13.1, 10.5, 17.5, 29.6 mg·L⁻¹^[31]。千金子甾醇通过 Bcl-2/Bax 介导的线粒体途径诱导白血病细胞 HL-60 细胞的凋亡^[32]。千金子种子、千金子种仁和千金子霜组通过荧光定量聚合酶链式反应 (PCR) 证实它有效抑制肾癌 786-0 细胞体外增殖^[33]。

从续随子中分离的大戟因子 L10 对肿瘤细胞中过度表达的 P-糖蛋白/P-gp 有明显抑制作用。对已耐柔红霉素的人白血病细胞 K562/R7 中加入大戟因子 L10, 使肿瘤细胞中柔红霉素的相对浓度增加 1 倍^[9]。

2.2 抗肺纤维化 千金子提取液 15.625 ~ 500 mg·L⁻¹ 对大鼠原代培养的肺成纤维细胞增殖有明显的抑制作用, 表明其对肺纤维化可能有一定的治疗作用^[32]。

2.3 促进肠蠕动 质量浓度为 0.26, 1.3, 2.6, 7.8 g·kg⁻¹ 的千金子生品对小鼠小肠有较强的推进作用; 含油量为 2.9 g·kg⁻¹ 的千金子霜具有明确的加快小肠蠕动作用, 但强度较生品减弱^[33]。

2.4 美白 千金子中七叶内酯抑制了酪氨酸激酶活性, 进而抑制酪氨酸向黑色素转化^[32], 产生美白效果。

3 毒性

千金子对中枢神经系统有毒, 临床多服或误服可引起中毒。研究表明, 其有毒成分为千金子甾醇、殷金醇棕榈酸酯等^[34]。千金子甾醇对胃肠道有强烈刺激作用, 产生峻泻, 作用强度为蓖麻油的 3 倍^[35]。殷金醇棕榈酸酯曾有致癌作用报道, 作用与巴豆油类似^[36]。

采用经典急性毒性实验方法对小鼠进行 LD₅₀ 测定^[37], 以小鼠毒性症状及体重变化为指标, 比较千金子和不同含油量的千金子霜的毒性作用, 结果显示千金子的毒性成分位于脂肪油部位。

千金子水煎液 (相当于含生药 0.2 g·mL⁻¹) 100% 死亡量为 2.5 mg·kg⁻¹, 0 死亡率为 1.3 mg·kg⁻¹, 其 LD₅₀ 为 1.795 g·kg⁻¹, 95% 的可信限为 [1.621 1, 1.987 9]^[38]。千金子提取液对细胞的毒性作用实验中细胞中乳酸脱氢酶活性测定显示^[39], 千金子提取液在质量浓度为 7.813 ~ 15.625 mg·L⁻¹ 对细胞无毒性作用, 当质量浓度 > 31.25 mg·L⁻¹ 时, 千金子提取液的毒性随着浓度的增加显著增强。

4 开发与利用

千金子多以复方入药, 国内含有千金子复方专利有 20 余项, 其中有关于治疗白血病^[29], 治疗各种肝炎、肝硬化、肝腹水辅助肿瘤^[30], 治疗膀胱癌^[31], 增强人体免疫力、治疗支气管炎、肺气肿、肺肿瘤^[40], 祛除疣痣^[41], 治疗积滞和痛经^[42], 肿瘤辅助治疗^[43], 治疗瘢痕^[44], 治疗寻常疣^[45], 治疗肝硬化病^[46], 治疗肾盂肾炎^[47], 理气通便^[48]等的治疗; 以复方专利作为兽药用于治疗马肠闭结^[49]及治疗牛百叶干病^[50]。

在千金子提取物研究方面, 以千金子提取物预防头皮屑和脱发, 促进头发生长^[51-52]。韩国学者以千金子提取物用于化妆品, 其中以千金子提取物通过抑制 5 α -还原酶活性而抑制痤疮或皮脂分泌, 从而达到皮肤护理效果^[53]。

千金子种子富含脂肪油, 其中油酸占 84.42%, 有专利利用千金子油制备生物柴油, 该专利提供了一种新型的工艺简单、反应条件温和、低成本高产率的生物柴油来源, 为生物柴油资源贫乏带来新的解决办法^[54]。

在千金子有效成分研究方面, 千金子中大戟因子 L5 (巨大戟二萜醇-3-十六烷酸酯) 对 S180 腹水癌有显著抗癌作用^[55]; 千金子中七叶内酯具有抑制酪氨酸激酶的活性, 可抑制酪氨酸向黑色素转化, 从而抑制色斑形成^[56]; 千金子中大戟因子 L10 对肿瘤细胞中过度表达的 P-gp 具有显著的抑制作用。在

化妆品研究方面,韩国学者以来自千金子提取物中的有效成分 ingenol-20-palmitate^[57] 及 sucrose 2',3,4,6,6'-pentaisovalerate^[58],在去除斑点,雀斑,美白皮肤方面申报了专利,并以千金子提取物中的有效成分大戟因子 L1 在去除皮肤角质方面申报了专利^[59]。

目前开发的千金子复方制剂及成品主要有:复方制剂紫金錠,该药在内、儿、外、皮肤、咽喉诸科方面均有应用^[60],具有抗菌消炎、镇痛消肿、收敛止血等药理活性^[61];复方制剂丑牛砂仁丸,用于肝硬化的治疗;以千金子等为主药的祖传药方“通关利尿散”,主要用于治疗前列腺肿大、尿路感染及产后闭尿^[62];以千金二萜醇二乙酸酯苯甲酸酯为主成分的千金子美白祛痘霜,临床用于治疗黄褐斑、雀斑等^[63]。

5 结语

近年来,通过国内外学者的研究,人们对千金子的化学成分、药理作用、毒性及开发利用都有了一定的认识。千金子化学成分的研究为其药理活性的研究奠定夯实的物质基础,使得千金子在药理活性方面的研究得到了突破。但还有很多的问题并没未得到解决。

目前对千金子毒性的研究较少,认识比较笼统。有关千金子的毒性仅限于国外报道的脂肪油和千金子甾醇及殷金醇棕榈酸酯等成分,千金子是否还有其他毒性成分,其毒效关系、产生毒性的机制及如何通过炮制降低其毒性都值得今后深入研究。

【参考文献】

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:34-35.

[2] Itokawa H, Ichihar Y, Yahag M, et al. Lathyrane diterpenes from *Euphorbia lathyris*[J]. *Phytochemistry*, 1990,29(6):2025-2026.

[3] 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.

[4] 李英霞,孙兆祥,李岩,等. 毒性中药千金子研究概况[J]. *中华中医药杂志*, 2008, 23(7):614-616.

[5] 高淦纹. 实用有毒中药临床手册[M]. 北京:学苑出版社,1993:237-240.

[6] 山东省北镇卫生学校肿瘤研究小组. 紫硃砂、紫金錠合剂治疗食道癌、贲门癌 635 例疗效的初步报告[J]. *新医学*,1974,5(3):110-111.

[7] 焦威,鲁璐,邓美彩,等. 千金子化学成分研究进展[J]. *中草药*,2010,41(2):181-187.

[8] 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.

[9] Appendino G, Della P 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.

[10] 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.

[11] Hohmann J,Evanics F,Vasas A,et al. A novel lathyrane diterpenoid from the roots of *Euphorbia lathyris* [J]. *J Nat Prod*,1999,62(1):176-178.

[12] 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]. *Cell Mol Life Sci*,1971,27(12):1393-1394.

[13] 郑飞龙,宁火华,马双成,等. HPLC 法测定千金子中 4 个二萜类化合物[J]. *中草药*, 2009, 40(10):1656-1658.

[14] Adolf W, Hecker E, Balmain A, et al. “Euphorbiasteroid” (epoxy-lathyrol), a new tricyclic diterpene from *Euphorbia lathyris* L. [J]. *Tetrahedron Lett*,1970, 11(26):2241-2244.

[15] 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.

[16] 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.

[17] 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.

[18] 刘米达夫. 最新生药学[M]. 东京:广州书店,1963:412.

[19] 慈倩倩. 不同产地毒性中药千金子质量研究[D]. 济南:山东中医药大学,2011.

[20] Ybarra M I, Catalan C A N, Cuerreiro E, et al. Deoxyelephantopin and 2-epideoxyelephantopin analogues from gochnatia palosanto[J]. *Phytochemistry*, 1990,29(6):2020-2024.

[21] 郑飞龙,汪玢,罗跃华,等. 千金子中非萜类化学成分的研究[J]. *热带亚热带植物学报*,2009,17(3):298-301.

[22] Dutta P K. A new bicoumarin I from *Euphorbia lathyris* L. [J]. *Tetrahedron Lett*,1972,13(7):601-604.

[23] Jaretsky R, Kohler W. Daphnetin in the seeds of

Euphorbia lathyris L. [J]. Pharm Zentralhalle Deutschl, 1942,83:517-519.

[24] 《全国中草药汇编》编定组. 全国中草药汇编(上册) [M]. 北京:人民卫生出版社,1975:807.

[25] Dumkow K. Kaempferol-3-glucuronide and quercetin-3-glucuronide, principal flavonoids of *Euphorbia lathyris* L. and their separation on acetylated polyamide [J]. Z Naturforsch B,1969,24(3):358-360.

[26] 杜天信,王中东,汪茂田. 千金子挥发性成分的分析研究[J]. 中国中药杂志,2004,29(10):1006.

[27] 王亚辉,李招娣,邓红,等. 续随子冷榨油脂脂肪酸及蛋白质氨基酸组成分析[J]. 中国粮油报,2009,24(11):74-77.

[28] Cheongtaek K, Minhwan J, Hyunsik K, et al. Inhibitors of melanogenesis from *Euphorbiae lathyridis* Semen[J]. Korean J Pharma,2000,31(2):168-173.

[29] 包鸿廷. 一种治疗白血病中药的配制方法:中国,1078635[P]. 1993-11-24.

[30] 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]. 中华肿瘤防治志,2014,21(23):1865-1870.

[31] 吴瑞环,张振凌,王瑞生,等. 千金子炮制前后对人肾癌 786-0 细胞增值及特异抗原 G250 基因表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2016,31(1):306-309.

[32] 张忠. 救肝灵:中国,1243739[P]. 2000-02-09.

[33] 邹义达. 一种治疗膀胱癌的中成药:中国,1344556[P]. 2002-04-17.

[34] 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.

[35] 苗明三. 常用中药毒理学[M]. 北京:中国中医药出版社,1997:163.

[36] 冯堃,杜正浩,李成文. 峻下逐水药千金子药用价值商榷[J]. 中医药学报,2008,36(3):77-78.

[37] 孙付军,宋卫国,李英霞. 千金子及不同含油量的千金子霜急性毒性比较[J]. 中国药物警戒,2011,8(1):20-23.

[38] 李滨,刘石磊,邹存珍,等. 千金子急性毒性试验研究[J]. 黑龙江医药,2006,19(2):96.

[39] 杨珺,王世岭,付桂英,等. 千金子提取液对大鼠肺成纤维细胞增殖的影响及细胞毒性作用[J]. 中国临床康复,2005,9(27):101-103.

[40] 潘进. 金冬灵:中国,1810264[P]. 2006-08-02.

[41] 刘兆运. 一种祛除疣痣的中药组合物:中国,1899520[P]. 2007-01-24.

[42] 赵启坤. 一种治疗积滞和痛经的膏药:中国,101077403[P]. 2007-11-28.

[43] 杨金生. 一种用于肿瘤辅助治疗的中药组合物及制备方法和用途:中国,102258593A[P]. 2011-11-30.

[44] 隋玉兰. 一种治疗瘢痕的药剂:中国,102512618A[P]. 2012-06-27.

[45] 骆金根. 一种治疗寻常疣的酊剂药物:中国,102772472A[P]. 2012-11-14.

[46] 吴同科. 一种治疗肝硬化病的中药丑牛砂仁丸:中国,102949652A[P]. 2013-03-06.

[47] 严中明. 一种治疗肾盂肾炎的中药组合物:中国,103263625A[P]. 2013-08-28.

[48] 王世香. 一种理气通便的中药制剂及制备方法:中国,103341077A[P]. 2013-10-09.

[49] 梁立祥. 一种治疗马肠闭结的中药组合物:中国,102335378A[P]. 2012-02-01.

[50] 孙风河. 一种治疗牛百叶干病的中药制剂及制备方法:中国,101502606[P]. 2009-08-12.

[51] Hanzawa C. Hair composition/a composition for prevention of dandruff and hair loss and hair growth promotion:Europe,674897A2[P]. 1995-10-04.

[52] Inaoka Y. A hair growth promoter:Japan,63198612A[P]. 1988-08-17.

[53] Hwang D C. Skin-caring cosmetic composition containing euphorbia lathyris extract and used for inhibiting activity of 5 ALPHA-reductase and inhibiting acne or sebum secretion:Korea,2001009623A[P]. 2001-02-05.

[54] 贾元超. 用千金子油制备生物柴油的方法:中国,101418227[P]. 2009-04-29.

[55] Itokawa H,Ichihara Y,Watanabe K,et al. An antitumor principle from *Euphorbia lathyris* [J]. Planta Med,1989,55(3):271-272.

[56] Masamoto Y, Ando H, Murata Y, et al. Mushroom tyrosinase inhibitory activity of esculetin isolated from seeds of *Euphorbia lathyris* L. [J]. Biosci Biotechnol Biochem,2003,67(3):631-634.

[57] Jin M H. Skin-whitening agent:Korea,2001057776A[P]. 2001-07-05.

[58] Jin M H. Skin whitening agent:Korea,2001057773A[P]. 2001-07-05.

[59] Jin M H. Corneous removing accelerators and medications or cosmetics containing them:Korea,2001028373A[P]. 2001-04-06.

[60] 范若莉,张庆伟. 紫金錠的临床应用[J]. 中成药,1991,13(11):22-23.

[61] 窦有业,易涛,李晓东,等. 紫金錠外用概况及疗效根据[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(2):104-105.

[62] 梅九如. 祖传验方“通关利尿散”运用经验举例[J]. 江苏中医,1989,206(5):14-15.

[63] 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,2007,2(2):105-106.

[责任编辑 邹晓翠]