

文章编号:1001-6880(2014)Suppl-0146-06

黄花夹竹桃化学成分、药理作用及内生菌的研究进展

宋华文,江黎明*

广东医学院生物化学与分子生物学研究所,湛江 524023

摘要:黄花夹竹桃广泛分布于热带、亚热带地区,具有重要的药用价值。黄花夹竹桃主要的化学成分是黄夹甙,是历来研究热点。现代药理学研究证明,黄花夹竹桃具有强心、抗肿瘤、抗炎及镇痛等作用。目前黄花夹竹桃内生菌的研究也逐渐开展。本文对黄花夹竹桃近20年来报道的化学成分、药理研究和植物内生菌等进行了综述,可为黄花夹竹桃的进一步开发利用提供参考。

关键词:黄花夹竹桃;化学成分;药理作用;内生菌

中图分类号:R931.71

文献标识码:A

Research Advances in Chemical Constituents, Pharmacological Activities and Endophyte of *Thevetia peruviana*.

SONG Hua-wen, JIANG Li-ming*

Institute of Biochemical and Molecular Biological, Medical College of Guangdong, Zhanjiang 524023, China

Abstract: *Thevetia peruviana* are widely distributed in the tropical and subtropical zone, possessing important medicinal property. *Thevetia peruviana* have been characterized by the thevetin, and the study of thevetin are always hot. Meanwhile, substantial pharmacological researches have been focused on *Thevetia peruviana*'s efficacy in cardiac, treatment of cancer, anti-inflammation and analgesia and so on. Recently, researches on the endophyte of *Thevetia peruviana* are being done. This review summarizes the advance in the study of chemical constituents, pharmacological functions and the endophyte of *Thevetia peruviana* in the past 20 years. These new insights will provide guidelines for future investigations in this field.

Key words: *Thevetia peruviana*; chemical constituents; pharmacological activity; endophyte

黄花夹竹桃(*Thevetia peruviana* (Pers.) K. Schum.)为夹竹桃科,鸡蛋花亚科,萝芙木族,黄花夹竹桃属常绿灌木或小乔木,原产美洲热带地区,现世界热带和亚热带地区,包括我国台湾、福建、广东、广西和云南等省区均有栽培^[1]。黄花夹竹桃为药用植物,多以叶及种子入药,具有强心、抗肿瘤、消炎、镇痛、利尿、祛痰、祛瘀、止咳、润肺、清泻和祛风散寒等功能,是我国民间常用植物药之一。除强心苷外,其功效还可能与药材中所含的微量元素的增强免疫能力等作用有着一定的联系^[2,3]。近代临床黄花夹竹桃多被用于心力衰竭、喘息咳嗽、癫痫、跌打损伤、经闭、斑秃等^[2]的治疗。近些年来,黄花夹竹桃又被作为潜在的生物活性物质资源,如杀虫剂、杀啮齿动物药、抗真菌剂、抗菌剂等^[4]来研究和使用。Dibakar Chandra Deka与Sanjay Basumatary^[5]运

用源自粉芭蕉干的催化剂从黄花夹竹桃种子油中生产出了高质量的生物柴油。黄花夹竹桃提取物对白脊藤壶无节幼体有毒杀活性,且作用比洋葱和大蒜强,可作为防治海洋污损生物的植物资源进行进一步的开发利用^[6]。

此外,黄花夹竹桃枝叶繁茂,叶细亮绿,树姿优雅,花大色艳,花期比较长,金黄色花朵疏落在绿叶中,甚为美观,是不可多得的观赏树种,可在公园、庭院、堤岸及建筑物周围等地方种植^[7]。虽然黄花夹竹桃因对臭氧反应敏感,在臭氧污染严重的地区种植不易^[8],但其滞尘效果好,在空气粉尘含量大的城市道路、工业区域或生活小区,可与其他草木组合配置园林绿地,能够有效地改善空气质量^[9]。

因此,黄花夹竹桃具有很高的研究开发价值和商业价值。本文主要对黄花夹竹桃的化学成分、药理作用、内生菌的研究进展作一分析综述,以期为该植物的进一步研究和开发利用提供参考。

1 化学成分研究

长期以来,国内外对黄花夹竹桃化学成分的研究较少。自 De Vry 于 1863 年首次从黄花夹竹桃中提取到强心苷,国内外学者相继对其进行了一系列的化学研究,发现其果仁、种子中化学成分主要为黄夹甙及其水解产物单糖甙、糖类、脂肪油、三萜、单萜、黄酮类及环烯醚萜等。黄花夹竹桃的各个部位均含有强心苷,其结构类似于毛地黄的洋地黄毒苷,含量以种子内核的最高,其次是树叶、果实和树汁^[10]。寄生于黄花夹竹桃植物上的桑寄生也被发现含有强心苷^[11]。

Tewtrakul S^[12] 等从黄花夹竹桃叶中分离出 9 种已知黄酮醇苷和 2 种已知环烯醚萜葡萄糖苷,2 种新的二氢黄酮葡萄糖苷和 1 种新的黄酮醇苷,结构分别为(2R)-5-O-β-D 吡喃葡萄糖基-7,4'-二羟基-3',5'二甲氧基黄烷酮、(2S)-5-O-β-D 吡喃葡萄糖基-7,4'-二羟基-3',5'二甲氧基黄烷酮和槲皮素-3-O-{β-D-吡喃葡萄糖基-(1→2)-[α-L-吡喃鼠李糖基-(1→6)]-β-D-吡喃半乳糖苷},分别拟名为 peruvianoside I、II、III。

2012 年 Sarah Kohls 等从黄花夹竹桃种子中发现 2 个新型结构的强心苷 thevetin C 和 acetylthevetin C(化学结构如下图所示)^[13]。我国临床运用的黄夹甙(Thevetin,商品名为“强心灵”)主要成分包括黄夹次甙甲、黄夹次甙乙和单乙酰黄夹次甙乙。

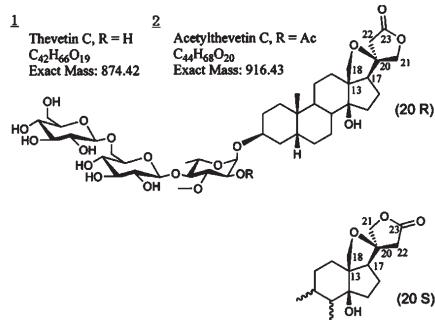


图 1 2 种新型黄花夹竹桃苷的结构^[13]

Fig. 1 The chemical structures of two new thevetin

黄花夹竹桃的叶子酚类化合物含量高达 41 mg/g,其次是果实、茎、花,分别为 9.75、7.3、5.75 mg/g。花和果实的黄酮类化合物含量相近(2.6 和 2.5 mg/g),而它的茎和叶中分别只有为 1.37 和 0.75 mg/g。用 FRAP 法测得叶、茎、花、果实的抗氧化活性分别为 15.8 ± 0.07 、 21.5 ± 0.70 、 $19.2 \pm$

0.21 、 $24.2 \pm 0.31 \mu M Fe^{++}$ 。这表明,除了强心苷“毒性”成分外,黄花夹竹桃不同部位还存在有高抗氧化活性和多种类黄酮和酚类化合物,这可能就是黄花夹竹桃在某些药物或药理配方中发挥功能的基础^[14]。

黄花夹竹桃中化合物的提取与分析鲜有报道。荧光偏振免疫测定法(FPIA)已经被广泛用于快速检测黄花夹竹桃中毒患者的血液强心苷^[15]。文屏^[16]等应用超高效液相色谱—高分辨质谱联用方法(UPLC-QTOF/MS)方法从黄花夹竹桃枝中分离鉴定出了 6 种强心苷类成分。该实验方法简便快捷,结果准确可靠,不失为黄花夹竹桃中强心苷类化合物快速鉴别分析的好方法。

2 药理作用研究

2.1 对心血管的作用

强心苷用于临床已有 200 多年的历史,为正性肌力药,加强心肌收缩。至今仍为治疗充血性心衰不可缺少的重要药物。已知含强心苷的植物药约有 200 多种分属 18 个科、50 个属。从各种植物中发现的强心苷已有 300 多种,经临床应用过的有 20 余种,而最常用的只有几种,主要为洋地黄制剂。其作用持久、不产生耐受性、不引起心动过速。然而,现在医疗上应用的强心苷,大部分治疗安全范围狭窄、容易中毒;加上强心作用不够强,对有些严重心衰病人难以见效。有的品种口服吸收不良,活性受肾功能减退的影响,效果不够稳定。因此,寻找毒性更小,效果更显著更稳定的强心苷药物有重要的现实意义。

黄花夹竹桃中所含的苷类均有强心、升压及增加心输出量等作用。黄花夹竹桃次甙甲几乎对各种原因引起的心力衰竭都有作用,是高效、低毒、安全范围大、口服和静脉都很好的强心苷药物^[17]。赵凯存^[18]给大鼠静脉注射的 [³H]-黄花夹竹桃次甙乙在血浆中的消除半衰期为 5 天,药物主要分布在肝脏、胆汁和胃肠道内。灌胃 [³H]-次甙乙给药吸收迅速完全,30 min 血药浓度即达高峰。无论静脉注射或灌胃后,放射性主要从粪中排出,尿中较少,排出形式主要是代谢产物。由于黄花夹竹桃次甙乙经肾排泄较少,可能对肾脏损害也比较小,其药代动力学行为不易受肾功能的影响。所以黄花夹竹桃次甙乙对肾功不全的心衰患者来说,可能是一种更适用的强心药物。俄丽丹^[19]的一项临床试验表明,黄花

夹竹桃对慢性肺源性心衰、克心病心衰、高血压及冠心病所致心衰及阵发性室上性心动过速均有较好疗效;其对心脏电生理影响小,更适宜于心衰伴有肾功能不全的心律失常患者,特别是心衰伴有快速心房纤颤者效果尤为满意。

2.2 抗肿瘤作用

强心苷临幊上主要用于治疗心功能不全,及某些心律失常,但在治疗肿瘤方面也具有良好的效果。早在 20 世纪 60 年代起,已有将强心苷化合物应用到肿瘤治疗中的报道,可是由于其心脏毒一直备受争议。现已几个强心苷类化合物进入了抗肿瘤临幊研究。这些化合物的心脏毒都相对比较低,在安全剂量都可发挥较好的抗肿瘤活性^[20]。近年来许多研究证实了强心苷具有对恶性肿瘤细胞优先选择性杀伤作用,即不影响正常细胞的增殖^[21]。

肿瘤细胞具有高 Na⁺、K⁺-ATP 酶活性且同其恶性度成正比^[22],强心苷是一类能与真核细胞膜钠泵(Na⁺、K⁺-ATP)特异性结合的化学物质^[23]。黄花夹竹桃甙属强心苷类药。Tamiris Caroline Barbon^[24]用不同浓度的黄花夹竹桃苷(5、10、25、50、100 和 200 mg/mL)分别作用于 HL-60、HepG2、PC-12 肿瘤细胞 24 h,抑瘤率分别为 HL60(90.9%、61.5%、55.5%、52.6%、38.7%、26.3%),HEPG2(62.5%、56.1%、52.6%、49.0%、57.9%、56.7%),PC12(63.8%、73.6%、52.0%、46.2%、96.4%),表明黄花夹竹桃苷能够抑制肿瘤细胞增殖,对 HL-60 抑制效果最明显,并在黄花夹竹桃苷的浓度为 5~200 mg/m 时呈剂量依赖性。在 HepG2 和 PC-12 中,剂量依赖性未被观察到,但有显着的抑制作用。

章雄文等^[25-27]用黄花夹竹桃甙(TS)1.5 mg · kg ~ (-1) · d ~ (-1) ip 治疗小鼠腹水瘤 H22、EAC、P388 及实体瘤 S180、U14、Lewis 肺癌,发现仅对实体瘤有效,抑瘤率为 48.7%~56.7%。如与轻剂量氮芥合用,抑瘤活性高于单独给药组,能使腹水瘤小鼠的生存期延长率达到 82.4%~122.1%;对实体瘤的抑瘤率为 65.6%~72.5%。体外试验中,0.001~0.1 ng/mL LTS 对 K562 细胞有显著杀伤作用,IC₅₀ 为 0.022 ng/mL,并有剂量依赖性。0.001~0.1 ng/mL TS 作用 1h,对 K562、SMMC-7721、SGC-7901 和 HeLa 细胞的 Na⁺、K⁺-ATP 酶活性有很强的抑制作用,IC₅₀ 分别为 0.012、0.011、0.014 和 0.025 ng/mL。LTS 对 K562 细胞的生物大分子合成无抑制作用,浓度高达 100 ng/ml 才对³H-UR 和³H-

Leu 掺入 K562 细胞有一定抑制作用,而此浓度的 TS 对 K562 细胞生长及其 Na⁺、K⁺-ATP 酶活性有明显的抑制作用。0.1 ng/mL TS 作用 24 h 后透射电镜观察发现,细胞表现为溶解性坏死的形态学改变。伊金艳^[31]等采用肉瘤 5180 和肝癌 HAc 实体瘤模型,分高、中、底三个剂量组口服给药,使肝腹水小鼠的生存期延长率达到 75%,对实体瘤的抑瘤率大于 30%。

这些研究表明 TS 抗肿瘤活性的机制^[27-30]主要是由于其直接作用于膜上的 Na⁺、K⁺-ATP 酶,而不是细胞的生物大分子合成。TS 抑制肿瘤细胞 Na⁺、K⁺-ATP 酶的活性,提高了腺苷环化酶活性和胞内 cAMP 的含量,抑制了肿瘤细胞的增殖并使其向正常细胞转化,同时引起细胞水盐代谢紊乱,膜的通透性增加,营养物质摄取障碍,最终导致细胞的死亡。

2.3 抗菌、抗真菌作用

黄花夹竹桃是许多数抗菌化合物的重要来源,如黄酮类,酚醛树脂,多酚,单宁,萜类化合物等,都具有广泛的微生物抗菌活性^[31],种子的油脂性成分对大肠杆菌的抑制活性、金黄色葡萄球菌、假丝酵母芽孢杆菌的抑制活性呈现浓度依赖性^[32]。种子的正己烷、二氯甲烷提取物对真菌所导致的黑星病有抑制作用,其中的萜类化合物可能是主要的抗真菌活性物质^[4]。粗提部位通过萃取得环己烷、乙酸乙酯和甲醇部位后对可以导致可可黑果病的 P. megakarya 有明显的抑制作用^[33]。彭小伟^[34]等和肖春玲^[35]等分别从黄花夹竹桃中分离出内生真菌 101 株和内生细菌 13 株,其中 17 株内生真菌对一种或多种人类病原菌有抑菌活性,其中平板抑菌圈直径大于 20 mm 的菌株有 9 株;二株内生细菌对小麦赤霉、番茄早疫、番茄灰霉 3 种常见植物致病真菌有较好的抑菌活性,四株对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌具有普遍的抑菌作用。

2.4 抗炎与镇痛作用

新鲜与干燥过的黄花夹竹桃花的乙醇提取物在对于角叉菜胶诱导的小鼠耳廓肿胀模型中展现出强大的抗炎作用,而且没有导致任何肠胃损伤^[36]。从新鲜与干燥过的黄花夹竹桃花的乙醇及水的提取物在不同程度地对 P-苯醌诱导小鼠腹部收缩表现有明显的镇痛活性^[37]。Laudadio C^[38]等从黄花夹竹桃的种子和叶子中分离出的强心苷 K. 毒毛旋花苷、G. 毒毛旋花苷、欧夹竹桃苷等,对肌肉疼痛有明显

作用,而且只需少量,不会导致中毒,所以能够用来治疗肌肉痉挛。

2.5 抗 HIV 作用^[12]

Tewtrakul S 在筛选天然的 HIV-1 整合酶(LN)和 HIV-1 逆转录酶(RT)抑制剂时,发现夹竹桃科植物黄花夹竹桃具有较强抑制 HIV-1 (IC_{100} 为 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 和 HIV-1 IN (IC_{50} 为 12.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的活性。

3 内生菌研究

植物内生菌是指那些在其生活史的一定阶段或全部阶段生活于健康植物的各种组织和器官内部的真菌、细菌及放线菌。被感染的宿主植物不表现出外在病症,可通过组织学方法从严格表面消毒的植物组织中分离或从植物组织内直接扩增出微生物 DNA 的方法来证明其在宿主植物组织器官中的存在^[39]。植物体是一个复杂的微生态体系,它为各种各样的微生物提供了不同的生存环境。已发现各种各样的健康植物体内都含有大量的内生菌,后者广泛分布于宿主植物体的根、茎、叶、花、果实和种子等器官组织的细胞或细胞间隙中,其种类、数量、分布、定殖都因植物种类不同而异^[40]。由于内生菌与其宿主植物的长期共生,很可能传递或吸收了遗传物质/酶,或者通过共进化获得了相似的基因,从而具有相同的合成次生代谢产物的能力^[41]。1993 年,Stierle 等^[42]首次报道了从太平洋短叶红豆杉植物的韧皮部分离到一株可产生紫杉醇的内生真菌 *Taxomyces andreanae*,为人们寻找紫杉醇提供了一条新途径,同时也掀起了人们对植物内生菌的研究热潮。我国具有丰富的植物资源,特别是药用植物资源的利用具有悠久的历史,有记载的药用植物就有 5000 多种。因此,充分利用我国的植物内生菌资源筛选活性物质,促进我国活性物质相关产业的发展,潜力巨大,前景十分广阔。植物内生菌作为一种新的微生物资源引起了广泛关注,已经被利用整治水土污染,也从中分离出多种生物活性物质,包括抗菌、抗肿瘤、熏蒸剂、生物燃料、生物防治剂等天然化合物^[43]。

近年来,有学者对黄花夹竹桃的内生菌进行了研究。彭小伟等首次从植物黄花夹竹桃根、茎、叶、果中分别分离获得内生真菌 17、28、42 和 14 株,共计 101 株。以形态为主分类鉴定到属,分属 2 纲,5 目,6 科,24 属,在目的分类水平上以无孢目和丛梗孢目为优势种群,分别为占总菌株数的 36.6% 和

33.7%;在属的分类水平上以丝核菌属和盘多毛孢属为优势种群,分别占总菌株数的 15.8% 和 13.9%。黄花夹竹桃根、茎、叶、果 4 个部位内生真菌在数量、种群分布和优势种群方面都有很大差异,其原因可能是由于不同部位的微环境如通气状况、酶和其他化学成分的不同而适合不同的内生真菌类群侵入、生长^[44]。

自黄花夹竹桃植物茎韧皮部分离的丝核菌属菌株 YM38338 被发现能产生一种次生的活性代谢产物。对该菌株进行扩大发酵,用乙醇萃取发酵物,再经硅胶柱色谱分离纯化,首次分离到两个化合物。经波谱分析鉴定其化合物结构分别为细胞松弛素 H 和细胞松弛素 O。菌株 YM38338 产细胞松弛素 H 的量很大,高达 148 mg/L,具有潜在的生产价值。另外,丝核菌属是植物黄花夹竹桃细胞内生真菌的优势种群,因此,植物黄花夹竹桃的毒性除了由黄花夹竹桃强心苷引起外,可能还与其内生真菌代谢产物的细胞松弛素 H 有关^[45]。

彭小伟等以鼠伤寒沙门氏菌、肺炎链球菌、乙型溶血链球菌、金黄色葡萄球菌 4 种人类病原菌为指示菌,对 101 株黄花夹竹桃内生真菌进行抑菌活性筛选结果显示,有 17 株内生真菌对上述病菌有抑菌活性;其中,平板抑菌圈直径大于 20 mm 的菌株有 9 株,同时对 3 株人类病原细菌有抑菌作用的菌株为 4 株,分别为 S66 木霉属、R1 青霉属、L163 盘多毛孢属、F10 曲霉属真菌;木霉属菌株 S64 对 4 株人类病原细菌都有抑菌作用。抑菌活性强的菌株同时具有较广的抗菌谱,具有开发利用价值^[34]。肖春玲等从黄花夹竹桃的根、茎、叶中分离出内生细菌 13 株,以小麦赤霉、番茄早疫、番茄灰霉 3 种常见植物致病真菌以及 3 种具有代表性的细菌,即金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌为受试菌,对其进行抑菌活性测定的结果显示,有 10 株菌株对受试菌具有不同程度的抑菌效果。其中 G1、G2、G3、G4 对受试细菌具有普遍的抑菌作用,尤以 G4 的抑菌效果明显,抑菌圈均大于 1.27 cm;J1、Y4 对金黄色葡萄球菌的抑菌圈分别为 1.32 和 2.00 cm,Y3 对大肠杆菌的抑菌圈为 1.87 cm,G2、G3、G5、J1 对枯草芽孢杆菌的抑菌圈分别为 1.40、2.50、2.48、1.32 cm。G2、Y1 对受试植物病原真菌有较好的抑菌活性。另外,J1、Y3 对番茄早疫,Y4 对番茄灰霉抑菌效果明显^[35]。

4 结语

由于黄花夹竹桃资源丰富,化学成分种类繁多,

且具有多种药理作用,其各个成分的生物活性研究正日益受到研究者的重视。随着新的分离、鉴定技术和手段的提高,这类化合物在植物中的分布研究逐步完善,相应的生物活性及内生菌的研究也会更加深入,期望从中发现新的活性化合物和有开发前景的先导化合物。以便更充分、合理地开发利用该属资源。

参考文献

- Qian CS(钱崇澍), Chen HY(陈焕镛). *Flora of China* (中国植物志). Beijing: Science Press, 2004. 36-38.
- Guo X(郭晓庄). *Toxic Chinese Herbal Medicine Dictionary* (有毒中草药大辞典). Tianjin: Tianjin Science&Technology Translation&Publishing Co (天津科技翻译出版公司), 1992, 472-475.
- Huang HY(黄红英), et al. Flame atomic absorption spectrometry determination of trace metal elements in *Thevetia peruviana*. *Modern Agric Sci Tech*(现代农业科技), 2009, 2: 7-8.
- Gata-Goncalves L, et al. Photoactive extracts from *Thevetia peruviana* with antifungal properties against *Cladosporium cucumerinum*. *J Photochem Photobiol B:Biology*, 2003, 70: 51-54.
- Dibakar Chandra Deka, Sanjay Basumatary. High quality biodiesel from yellow oleander(*Thevetia peruviana*) seed oil. *Biomass and Bioenergy*, 2011, 1797-1803.
- Lin XY(林秀雁), Lu CY(卢昌义). Toxicity comparison of extracts from six terrestrial plants to larvae of *Balanus albostriatus*. *J Plant Res Environm* (植物资源与环境学报), 2008, 17(2): 22-27.
- Cui TC(崔铁成), Wei XL(魏晓林). Study on apocynaceae plants and their landscape characterjstics in seven-star crags of Zhaoqing. *J Zhaoqing Univ*(肇庆学院学报), 2008, 29(5): 50-53.
- Lu GC(路光超), et al. Effects of ozone on membrane lipid peroxidation and protective enzyme activities of *Thevetia peruviana* and *Mangifera* leaves. *Ecol Environm Sci*(生态环境学报), 2012, 1235-1240.
- Radhapriya P, et al. Assessment of air pollution tolerance levels of selected plants around cement industry. Coimbatore, India. *J Environ Biol*, 2012, 33: 635-641.
- Veronika Bandara a, et al. A review of the natural history, toxinology, diagnosis and clinical management of *Nerium oleander*(common oleander) and *Thevetia peruviana*(yellow oleander) poisoning. *Toxicon*, 2010, 56: 273-281.
- Li YH(李永华), et al. The correlation study of cardiac glycoside content between the mulberry parasitism and its apocynaceae. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药), 2010, 21: 1397-1398.
- Tewtrakul S, et al. Flavanone and flavonol glycosides from the leaves of *Thevetia peruviana* and their HIV-1 reverse transcriptase and HIV-1 integrase inhibitory activities. *Chem Pharm Bull(Tokyo)*, 2002, 50: 630-5.
- Kohls S, et al. Cardiac glycosides from Yellow Oleander(*Thevetia peruviana*) seeds. *Phytochem*, 2012(75): 114-127.
- Srivastava N, et al. Isolation and characterization of some phytochemicals from indian traditional plants. *Biotechnol Res Int*, 2012, 12(14): 1-8.
- M Eddleston, et al. Acute yellow oleander(*Thevetia peruviana*) poisoning:cardiac arrhythmias, electrolyte disturbances, and serum cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital. *Heart*, 2000, 9: 301-306.
- Wen P(文屏), et al. The rapid indentification of cardiac glycosides from *Thevetia peruviana* by UPLC-QTOF/MS. *J Med Pharm Chin Minorities*(中国民族医药杂志), 2013, 19: 45-46.
- Gao SJ(高世嘉). Pharmacological and clinical study of *Thevetia peruviana*. *Acta Pharm Sin*(药学学报), 1983, 18: 875-878.
- Zhao KC(赵凯存), et al. Pharmacokinetic study of Neriolin. *Acta Pharm Sin*(药学学报), 1986, 21: 572-579.
- E LD(俄丽丹), et al. The comparision of clinical study among *Erysimum cheiranthoides*, *Thevetia peruviana* and *Gagea lutea*(L.) Ker-Gawl. *Medieal Jounal*(黑龙江医药), 1998, 11: 333-334.
- Chen JL(陈佳玲), et al. Research advances in antitumor of Cardiac glycoside. *J China Trad Chin Med Inf*(中国中医药资讯), 2011, 03: 396-396.
- Newman RA, et al. Cardiac glycosides as novel cancer therapeutic agents. *Mol Interv*, 2008, 8: 36-49.
- Emmelot P, Bos CJ. Studies on plasma membranes. IX. A survey of enzyme activities displayed by plasma membranes isolated from normal and preneoplastic livers and primary and transplanted hepatomas of the rat. *Int J Cancer*, 1969, 4: 705.
- Mijatovic T, et al. The Na⁺/K⁺-ATPase is the achilles heel of multi-drug-resistant cancer cells. *Cancer Letters*, 2009, 282: 30-34.
- Tamiris Caroline Barbon, et al. Evaluation of anticancer activity promoted by molecules contained in the extracts of *Thevetia peruviana*. *Toxicon*, 2012, 60: 179-180.
- Zhang XW(章雄文), Huang ZQ(黄自强), Li CC(李常春). Antltum or activity of thevetoside alone and in combination with chlorm ethine in hD. *Acta Pharmacologica Sinica*

- (中国药理学报),1994,15(3):285.
- 26 Zhang XW(章雄文), et al. Cytotoxicity of thevetoside on K562 cells. *J Fujian Medical Collge*(福建医学院学报), 1996,30:13.
- 27 Zhang XW(章雄文), et al. Study on the mechanism of anti-tumor activity of *Thevetia peruviana* glycosides. *C J C*(癌症), 1996,15:429-432.
- 28 Yi JY(伊金艳), Duan YM(段玉敏). Study on the antitumor activity of *Thevetia peruviana* glycosides. *HeiLongjiang Med J*(黑龙江医药), 2003,16:199-200.
- 29 Mijatovic T, et al. Cardiotonic steroids on the road to antitumor therapy. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2007, 1776:32-57.
- 30 Tian D, Dmitrieva RI. Doris PA Protein kinase M zeta regulation of Na/K ATPase; a persistent neuroprotective mechanism of ischemic preconditioning in hippocampal slice cultures. *Braun Res*, 2008,1213:127-139.
- 31 Kareru PG, et al. Anti-termite and antimicrobial properties of paint made from *Thevetia peruviana* (pers.) Schum. oil extract. *African J Pharm Pharm*, 2010,4:87-89.
- 32 Kareru PG, et al. Anti-termite and antimicrobial properties of paint made from *Thevetia peruviana* (qxs.) Schum. oil extract. *African J Pharm*, 2010,4(2):87-89.
- 33 Z Ambang, et al. Effect of *Thevetia peruviana* seeds extract on in vitro growth of four strains of *Phytophthora megakarya*. *Plant Omics Journal*, 2010,3(3):70-76.
- 34 Peng XW(彭小伟), et al. Study on the antibacterial activity of endophytic fungi isolated from *Thevetia peruviana*. *J Fungal Res*(菌物研究), 2003,1:33-36.
- 35 Xiao CL(肖春玲), et al. Primary study on the anti-bacterial activity of endophytic fungi Isolated from *Thevetia peruviana*. *J Anhui Agri Sci*(安徽农业科学), 2006,34:6246-6248.
- 36 Erdemoglu N, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Ethnopharmacol*. 2003,89:123-129.
- 37 Begum S, et al. Triterpenoids from the leaves of *Nerium oleander*. *Phytochem*, 1997,44:329-332.
- 38 Lsudadio C, Davis M. Cardiac glycosides for treating muscle pain and spasm. *US2003/0229029 A1*. 2003-11-11.
- 39 Stone JK, et al. An overview of endophytic microbes: endophytism defined. New York:Marcel Dekker, 2003:267-274.
- 40 Wang LH(王莉衡). Research advances on diversity of plant endophytes and their second metabolism active substance. *Chem Bioengin*(化学与生物工程), 2012,29:1672-5425.
- 41 ZQ L. The diversity of fungal secondary metabolites and their potential applications value. *Biodiversity*, 1999, 7:145-150.
- 42 Stierle A, et al. Taxol and taxane production by taxomyces andreanae, an endophytic fungus of pacific yew. *Science*, 1993, 260:214-216.
- 43 Meissa RE, Abrahão, et al. Pastore. Endophytes: Recent developments in biotechnology and the potential for flavor production. *Food Res International*, 2013(52):367-372.
- 44 Peng XW(彭小伟), et al. Research on diversity of *Thevetia peruviana* endophytes. *J Yunnan Univ, Nat Sci*, 2003, 25:28-31.
- 45 Peng XW(彭小伟), et al. 黄花夹竹桃内生真菌产细胞松弛素的研究. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2006,37: 343-345.

(上接第 182 页)

- 68 Zhang XQ(张雪琼), et al. Research on Adsorption and desorption of macroporous resins to tannin from *Underleaf Pearl*. *Chin Trad Pat Med*, 2010, 32:151-153.
- 69 Yang YH(杨艳红), et al. Research on Adsorption and desorption of macroporous resins to tannin from *Fructus Chaenomelis*. *J Anhui Agric Sci*, 2011, 39:4509-4510,4681.
- 70 Zhu S(朱珊), et al. Adsorption and desorption of total tannins from root of *Rose Odorata* var. *gigantean* by macroporous resin. *Chin Trad Herbal Drugs*, 2010, 41:896-900.
- 71 Zhang J(张建), et al. Study on the purification of crude extract of tannin from *Grape Stalls* by macroporous resin adsorption. *J Anhui Agric Sci*, 2008, 36:15767-15769.
- 72 Guo JP(郭建鹏), Zheng LL(郑玲玲). Method of extraction and purification tannin from *Geranium Wilfordii*. CN 101653463 A, 2010-2-14.
- 73 Shuai YW(帅益武), et al. Study on extraction isolation and purification process of tannin from *Galla Chinensis*. *Food Sci Tech*, 2007, 6:125-128.
- 74 Han S(韩实), et al. Study on application of membrane integration to extraction and purification of tannin in *Carya Cathayensis Sarg* peels. *Sci Tech Food Ind*, 2013, 34: 263-268.