

甘遂化学成分、药理活性和临床应用研究进展

马丽^{1,2}, 孟宪华¹, 杨军丽^{1*}

¹中国科学院兰州化学物理研究所 中国科学院西北特色植物资源化学重点实验室, 兰州 730000;

²中国科学院大学, 北京 100049

摘要: 甘遂是大戟科大戟属植物甘遂(*Euphorbia kansui* T. N. Liou ex T. P. Wang)的干燥块根, 是我国特有的中草药。甘遂中的主要化学成分为假白榄烷型二萜和巨大戟烷型二萜、大戟烷型和甘遂烷型三萜, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎、杀虫、抗氧化、抑制免疫系统等多种药理活性。该综述全面总结了102个萜类化合物和14个甾类化合物等化学成分及其结构特征, 并对甘遂的药理活性、炮制和临床应用进行了系统的总结, 以期为甘遂的临床合理用药、质量控制、资源综合利用及开发做参考。

关键词: 甘遂; 二萜; 三萜; 药理活性; 临床应用

中图分类号: R932

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2022)4-0699-14

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.4.018

Research progress on chemical constituents, pharmacological activities and clinical application of *Euphorbia kansui*

MA Li^{1,2}, MENG Xian-hua¹, YANG Jun-li^{1*}

¹CAS Key Laboratory of Chemistry of Northwestern Plant Resources, Lanzhou Institute of Chemical Physics (LICP), Chinese Academy of Sciences (CAS), Lanzhou 730000, China;

²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: The dry root tuber of *Euphorbia kansui* T. N. Liou ex T. P. Wang (Euphorbiaceae) is a unique Chinese herbal medicine in China. The main chemical constituents and active components of *E. kansui* are jatrophane diterpenes, ingenane diterpenes, euphane triterpenes and tirucallane triterpenes, which have many pharmacological activities such as anti-tumor, anti-virus, anti-inflammatory, insecticidal, antioxidant and immune system inhibition. This review comprehensively summarized 102 terpenes and 14 steroids and their structural characteristics, and systematically summarized the pharmacological activity, processing and clinical application of *E. kansui*, in order to provide reference for clinical rational drug use, quality control, resource comprehensive utilization and development of *E. kansui*.

Key words: *Euphorbia kansui*; diterpenes; triterpenes; pharmacological activity; clinical application

中药甘遂是大戟科(Euphorbiaceae)大戟属(*Euphorbia* L.)植物甘遂(*Euphorbia kansui* T. N. Liou ex T. P. Wang)的干燥块根, 是我国特有的中草药^[1,2]。植物甘遂又名主田、重泽、猫儿眼等, 主要分布于甘肃、山西、陕西、青海等地, 多生长在低山坡、荒坡、沙地、田边等, 20世纪90年代始甘遂进行人工栽培。

中药甘遂始载于《神农本草经》, 属下品。甘遂味苦, 性寒, 有毒, 归肺、肾、大肠经, 具有泻水逐饮,

消肿散结等功效, 主要用于治疗气逆咳喘、痰饮积聚、胸腹积水、二便不利等症^[1,2], 且因其逐水之力强, 被医家誉为“泻水之圣药”。甘遂主要活性成分为二萜、三萜类化合物, 具有抗肿瘤、抗白血病、抗流感病毒、抗HIV病毒、抗精神分裂、治疗慢性支气管炎、哮喘以及晚期食道癌、乳腺癌等药理活性^[3]。

目前, 对甘遂的化学成分及其药理活性研究主要集中于甘遂生品提取物中二萜和三萜类化合物的提取分离、结构鉴定、药理活性研究等。本文就十九世纪至今甘遂中的化学成分、药理活性以及甘遂炮制、临床应用, 进行综述和分析, 为甘遂的深入研究

和可持续开发利用提供理论依据。

1 化学成分

1.1 菲类

1.1.1 二萜

甘遂中的二萜类化合物主要分为假白榄烷型二萜(jatrophane diterpene)和巨大戟烷型二萜(ingenane diterpene)。

1.1.1.1 假白榄烷型二萜

假白榄烷型二萜属于大环二萜,具有5/12环系骨架,C-6/C-17和C-11/C-12会形成双键,但双键也能被氧化为含氧三元环,C-9和C-14能被羟基取代,也能被氧化成羰基^[4]。目前从甘遂中分离得到假白榄烷型二萜30个(1~30,见图1和表1)。Lee等^[5]从甲醇提取物中发现2个化合物kanesulones A和B(12、13),Hou等^[6]从乙醇提取物中分离得到2个与kansuinins A(3)结构相似,但在C-7、C-8、C-9,取代基不同的化合物kansuinins P和Q(14、15)。Wang等^[4]从乙酸乙酯部位分离鉴定得到8个二萜化合物euphorksjats A~H(16~23)。Meng等^[7]从甘遂70%乙醇提取物中得到2个C-12位被羟基取代的二萜kansuijatrophanol A和B(24、25)及2个

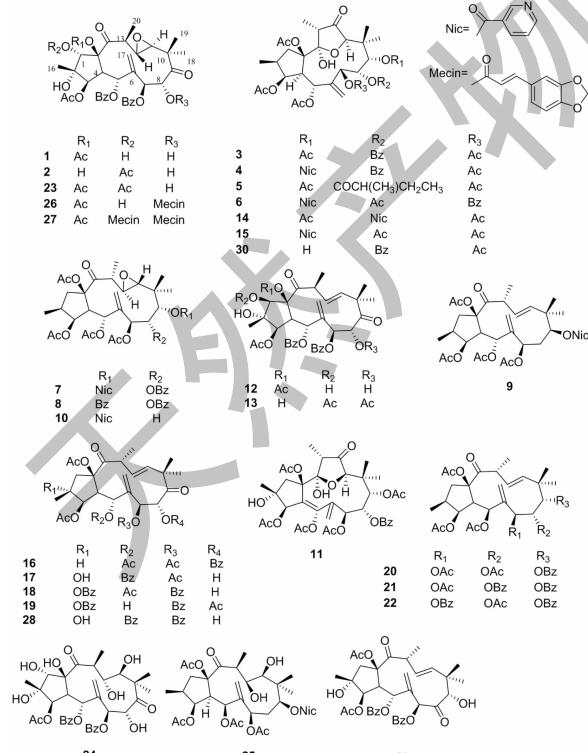


图1 假白榄烷型二萜化合物

Fig. 1 Jatrophane diterpene compounds

含有mecin基团的二萜kansuijatrophanol C和D(26、27)。

表1 假白榄烷型二萜化合物

Table 1 Jatrophane diterpene compounds

化合物编号 No.	化合物名称 Compound name	参考文献 Reference
1	Kansuinin B	8
2	Kansuinin C	9
3	Kansuinin A	10
4	Kansuinin D	9
5	Kansuinin J	11
6	Kansuinin D ₁	12
7	Kansuinin E	9
8	Kansuinin F	13
9	3 β ,5 α ,7 β ,15 β -Tetraacetoxy-9 α -nicotinoyloxyjatroph-6(17)-11E-dien-14-one	14
10	Kansuinin G	13
11	Kansuinin H	13
12,13	Kanesulones A,B	5
14	Kansuinin P	6
15	Kansuinin Q	6
16~23	Euphorksjats A~H	4
24~27	Kansuijatrophanol A~D	7
28	Esulone A	15
29	Esulone C	14
30	Esulol A	16

1.1.1.2 巨大戟烷型二萜

巨大戟烷型二萜属于四环二萜,绝大多数为巨大戟二萜醇的衍生物,属于多氧二萜化合物,其母核结构由1个五元环,2个七元环以及1个三元环稠合而成。C-8和C-10之间通过羰基相连,C-3、4、5位为 β 型羟基或酰基取代。且由于巨大戟烷型二萜存在四个羟基相连的部分,可能会发生乙酰基迁移的现象,导致化合物不稳定,从而出现几个化合物共存的现象^[4]。巨大戟二萜类化合物因所含取代基的不同产生不同的药理活性。目前从甘遂中分离得到巨大戟烷型二萜47个(31~77,见图2和表2)。Wang等^[4]从乙酸乙酯部位得到2个C-6/C-7位双键被氧化为环氧乙烷的巨大戟烷型二萜化合物euphorksols A和B(73、74)。Meng等^[7]从乙醇70%提取物中分离得到3个C-6、C-7位带 β -OH巨大戟二萜化合物kansuingenols A~C(75~77)。

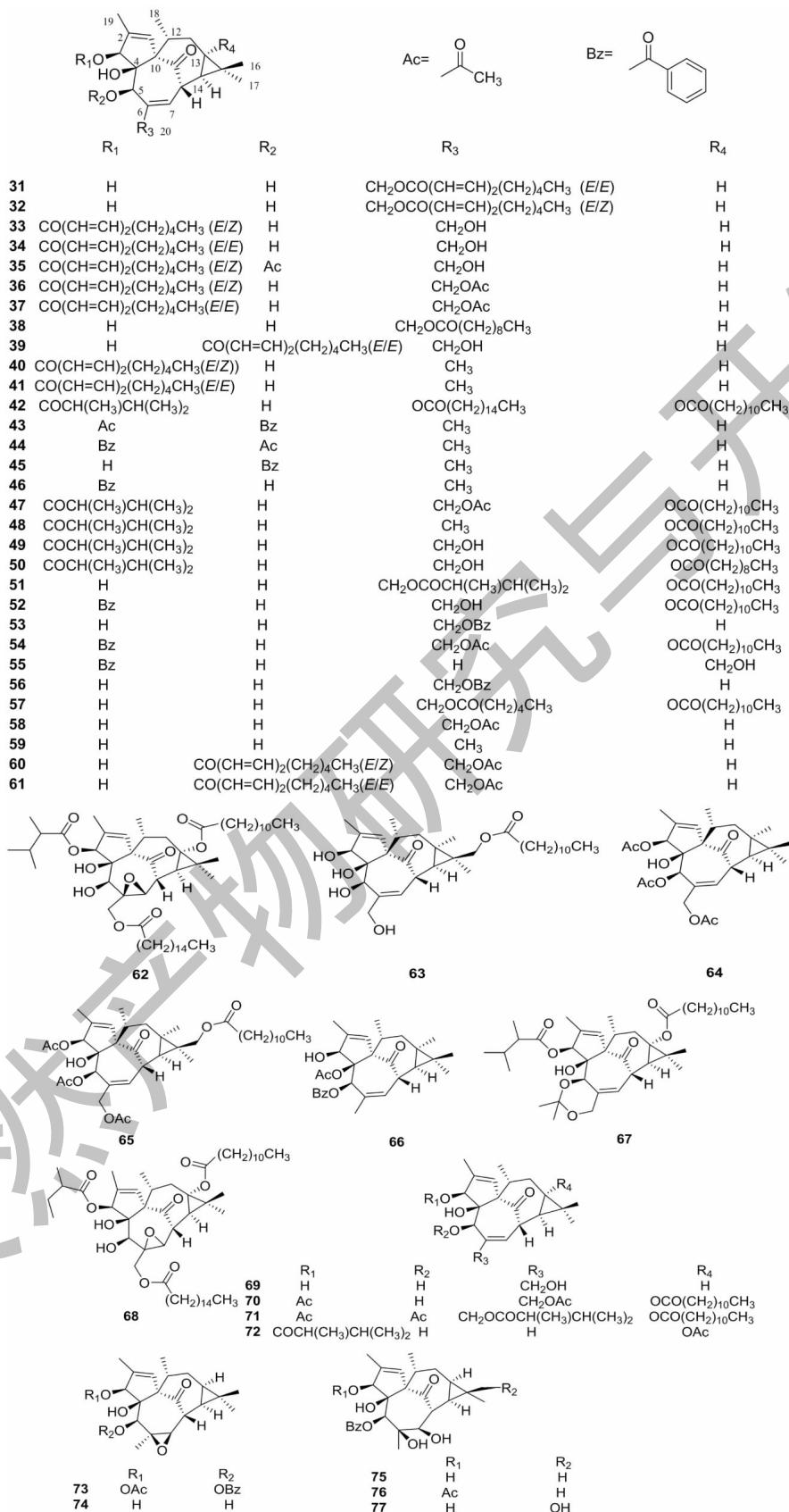


图 2 巨大戟烷型二萜化合物

Fig. 2 Ingenane diterpene compounds

表 2 巨大戟烷型二萜化合物
Table 2 Ingenane diterpene compounds

化合物编号 No.	化合物名称 Compound name	参考文献 Reference
31	20-O-(2'E,4'E-Decadienoyl) ingenol	4
32	20-O-(2'E,4'Z-Decadienoyl) ingenol	4
33	3-O-(2'E,4'Z-Decadienoyl) ingenol	4
34	3-O-(2'E,4'E-Decadienoyl) ingenol	4
35	3-O-(2'E,4'Z-Decadienoyl)-5-O-acetylingenol	4
36	3-O-(2'E,4'Z-Decadienoyl)-20-O-acetylingenol	4
37	3-O-(2'E,4'E-Decadienoyl)-20-O-acetylingenol	4
38	20-O-Decanoxyingenol	17
39	5-O-(2'E,4'E-Decadienoyl) ingenol	16
40	3-O-(2'E,4'Z-Decadienoyl)-20-deoxyingenol	16
41	3-O-(2'E,4'E-Decadienoyl)-20-deoxyingenol	9
42 ~ 44	Kansuiphorins A,C,D	17
45	5-O-Benzoyl-20-deoxyingenol	4
46	3-O-Benzoyl-20-deoxyingenol	4
47	3-O-(2,3-Dimethylbutanoyl)-13-O-dodecanoyl-20-O-acetylingenol	4
48	3-O-(2,3-Dimethylbutanoyl)-13-O-dodecanoyl-20-O-deoxyingenol	4
49	3-O-(2,3-Dimethylbutanoyl)-13-O-dodecanoylingenol	4
50	20-O-(2,3-Dimethylbutanoyl)-13-O-decanoylingenol	4
51	20-O-(2,3-Dimethylbutanoyl)-13-O-dodecanoylingenol	4
52	3-O-Benzoyl-13-O-dodecanoylingenol	4
53	20-O-Benzoyl-13-O-dodecanoylingenol	4
54	3-O-Benzoyl-13-O-dodecanoyl-20-O-acetylingenol	18
55	3-O-Benzoylingenol	9
56	20-O-Benzoylingenol	9
57	20-O-Hexanoyl-13-O-dodecanoylingenol	17
58	20-O-Acetylingenol	19
59	20-Deoxyingenol	19
60	5-O-(2'E,4'Z)-Decadienoyl-20-O-acetylingenol	20
61	13-Oxyingenol derivative	20
62	5-O-(2'E,4'E)-Decadienoyl-20-O-acetylingenol	20
63	13-O-Dodecanoylingenol	21
64	3,5,20,-O-Triacetylingenol	17
65	5,20-O-Diacetyl-3-O-(2",3"-dimethylbutanoyl)-13-O-dodecanoylingenol	1
66	4-O-Acetyl-5-O-benzoyl-3β-hydroxy-20-deoxyingenol	17
67	5,20-O-Actonyl-3-O-(2',3'-dimethylbutanoate)-13-dodecanoate-4α-hydroxy-ingenol	16
68	5-O-(2,3-Dimethylbutanoyl)-13-O-dodecanoyl-20-deoxyingenol	16
69	巨大戟醇 Ingenol	5
70,71	Euphorhorns A,B	22
72	3-O-(2,3-Dimethylbutanoyl)-20-O-acetylingenol	6
73,74	Euphorksols A,B	4
75 ~ 77	Kansuingenols A ~ C	7

1.1.1.3 甘遂中的其他类型二萜

Kim 等^[23]从甘遂块根中分离得到 2 个千金子烷型二萜糖苷类化合物 kansuingols A 和 B (78、79)

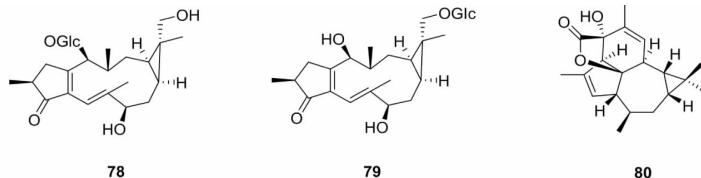


图 3 其他类型二萜类化合物

Fig. 3 Other diterpene compounds

表 3 其他类型二萜类化合物

Table 3 Other diterpene compounds

化合物编号 No.	化合物名称 Compound name	参考文献 Reference
78、79	Kansuingols A、B	23
80	Euphorikanin A	24

1.1.2 三萜

甘遂中三萜类化合物与二萜类化合物相比,也具有广泛的药理活性,但研究较少。甘遂中的三萜

(见图 3 和表 3)。Fei 等^[24]从甘遂中分离得到 1 种新骨架二萜 euphorikanin A (80), euphorikanin A 是一种骨架为 5/6/7/3 的四环二萜。

类化合物主要为四环三萜类化合物,其类型可分为大戟烷型和甘遂烷型^[15]。

1.1.2.1 大戟烷型三萜类化合物

大戟烷型三萜的结构特点为 C-13 和 C-14 位相连的甲基分别为 α, β 构型,并在 C-17 位连有 α 侧链。从甘遂中分离到的大戟烷型三萜会在 C-7、C-8、C-9、C-11 位发生变化,会被氧化为羰基或是被还原为双键。目前从甘遂中分离得到大戟烷型三萜 11 个(81~89,见图 4 和表 4)。

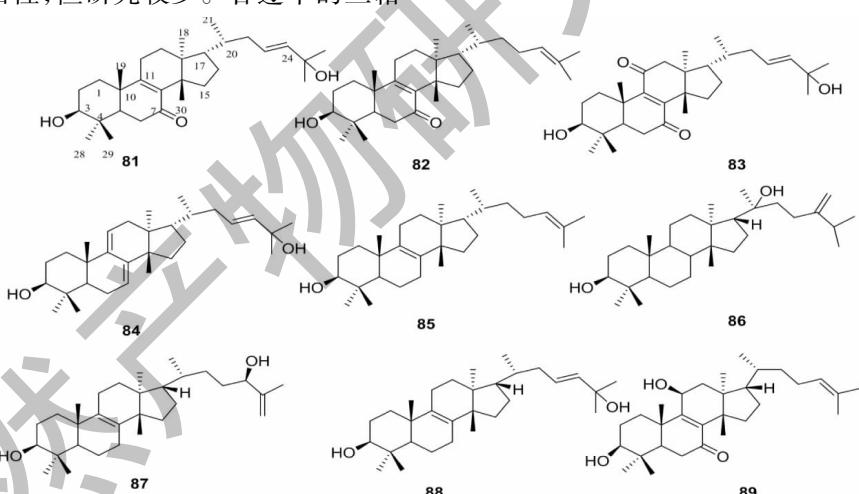


图 4 大戟烷型三萜化合物

Fig. 4 Euphane triterpenoid compounds

表 4 大戟烷型三萜化合物

Table 4 Euphane triterpenoid compounds

化合物编号 No.	化合物名称 Compound name	参考文献 Reference
81	Kansenonol	25
82	Kansenone	25
83	11-Oxo-kansenonol	25
84	Kansenol	25

续表 4(Continued Tab. 4)

化合物编号 No.	化合物名称 Compound name	参考文献 Reference
85	大戟二烯醇 Euphol	25
86	Euphane-3 β ,20-dihydroxy-24-ene	26
87	(24R)-Eupha-8,25-diene-3 β ,24-diol	26
88	(20R,23E)-Eupha-8,23-diene-3 β ,25-diol	26
89	Eupha-8,24-diene-3 β ,11 β -diol-7-one	27

1.1.2.2 甘遂烷型三萜类化合物

甘遂烷型三萜的结构特征是 A/B、B/C、C/D 环均呈反式稠合, C-13 位上的甲基, C-17 位的侧链均呈 α 构型, 而 C-10、C-14、C-20 位上的甲基均呈 β 构型。甘遂烷型与大戟烷型三萜的结构区别主要在 C-20 的取代基构型不同, 甘遂烷型取代基为 β 构

型。目前从甘遂中分离得到甘遂烷型三萜 6 个(**90** ~ **95**, 见图 5 和表 5)。Wang 等^[4]从甘遂乙酸乙酯萃取物中分离得到 2 个三萜化合物 euphorkstis A 和 B (**94**、**95**)。化合物 **94** 和 **95** 在 A 环与 B 环稠合处, 双键被氧化成环氧乙烷, 且 C-10、C-14 位的角甲基发生迁移至 C-9、C-8 位^[4]。

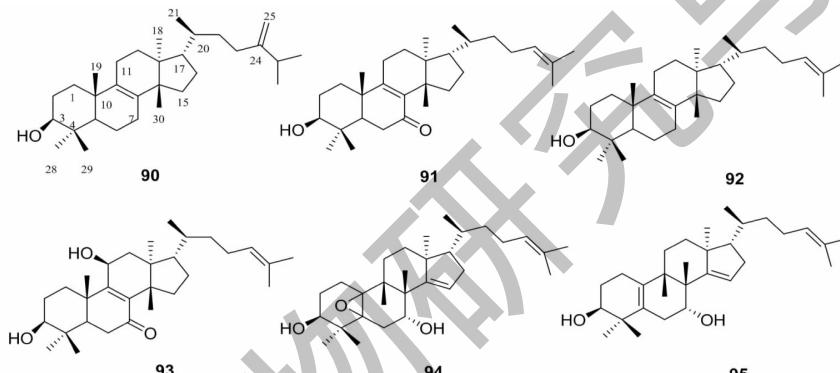


图 5 甘遂烷型三萜化合物

Fig. 5 Tirucallane triterpenoid compounds

表 5 甘遂烷型三萜化合物

Table 5 Tirucallane triterpenoid compounds

化合物编号 No.	化合物名称 Compound name	参考文献 Reference
90	大戟醇 Euphorbol	14
91	<i>Epi</i> -kansenone	25
92	Triucallol	25
93	Tirucalla-8,24-diene-3 β ,11 β -diol-7-one	27
94, 95	Euphorkstis A, B	4

1.1.2.3 其他类型三萜类化合物

从甘遂中分离得到的其他类型三萜类化合物共 6 个(**96** ~ **102**, 见图 6 和表 6), 为五环三萜类化合物, 例如熊果烷型三萜等。

1.2 龙脑类化合物

甾类化合物, 具有甾核, 是环戊烷多氢菲碳骨架

的化合物群的总称, 甾核由三个六元环和一个五元环构成。Wang 等^[2]从 60% 乙醇提取物中分离得到了 3 种甾体化合物:**107**、**104** 和 **103**。Peng 等^[28]从甘遂中得到 8 个 C21 甾体类化合物,**116**、**109**、**111**、**114**、**115**、**110**、**112** 和 **113**。目前从甘遂中共分离得到甾醇类化合物 14 个(**103** ~ **116**, 见图 7 和表 7)。

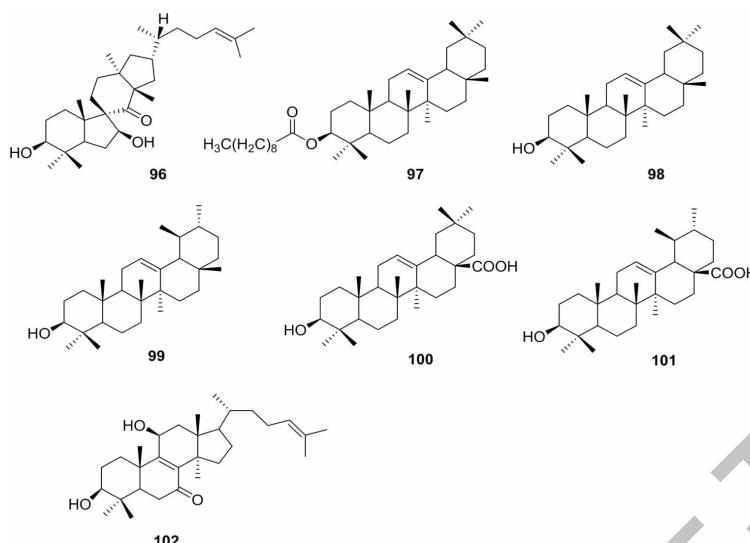


图 6 其他类型三萜类化合物
Fig. 6 Other triterpenoid compounds

表 6 其他类型三萜类化合物
Table 6 Other triterpenoid compounds

化合物编号 No.	化合物名称 Compound name	参考文献 Reference
96	3-Dedecanoate-olean-12-en	17
97	α -Amyrin	29
98	β -Amyrin	29
99	齐墩果酸 Oleanolic acid	29
100	熊果酸 Ursolic acid	29
101	Kansuinone	26
102	(3 β ,11 β)-3,11-Dihydroxylanosta-8,24-dien-7-one	15

表 7 雉醇类化合物
Table 7 Steroid compounds

化合物编号 No.	化合物名称 Compound name	参考文献 Reference
103	Stigmast-5-ene-3 β ,7 α -diol	2
104	Stigmast-5-ene-3 β ,7 β -diol	2
105	Stigmasterol- β -D-glucoside	2
106	Sitosterol-O-6-stearoyl- β -D-glucopyranoside	2
107	β -谷甾醇 β -Sitosterol	2
108	胡萝卜苷 Daucosterol	2
109	Caudatin	2
110	Kidjolanin	2
111	Caudatin-3-O- β -cymaropyranoside	2

续表 7 (Continued Tab. 7)

化合物编号 No.	化合物名称 Compound name	参考文献 Reference
112	Kidjolanin-3-O- β -cymaropyranoside	2,4
113	Kidjolanin-3-O- β -cymaropyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -cymaropyranoside	2,4
114	Caudatin-3-O- β -cymaropyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -cymaropyranoside	2,4
115	Caudatin-3-O- β -cymaropyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -cymaropyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -cymaropyranoside	2,4
116	Penupogenin	2

103 104 105

106 107 108

116

109	R ₁	R ₂
110	H	Ike
111	-cym	Cin
112	-cym	Ike
113	-cym-cym	Cin
114	-cym-cym	Ike
115	-cym-cym-cym	Ike

$\text{Cin} = \text{Cinnamyl group}$

$\text{Ike} = \text{Isobutyl group}$

图 7 畜醇类化合物

Fig. 7 Steroid compounds

2 药理活性

2.1 泻下作用

甘遂能刺激肠管蠕动, 加速肠内物质消化, 从而产生泻下作用。生甘遂或炙甘遂的乙醇浸膏对小鼠均能产生较强的泻下作用, 然而提取乙醇浸膏后的残渣或炙甘遂的煎剂则无明显泻下作用, 因此推测

产生泻下的有效成分存在于乙醇浸膏内, 可能为一种大戟树脂(多种三萜醇的复合体)^[15,30]。甘遂经炮制后泻下作用明显减弱^[31]。

2.2 利尿作用

在临床应用方面, 通常采用炙甘遂研末内服来治疗肾性水肿或用甘遂散外敷治疗因不同疾病引起

的小便不利等症,均具有良好的效果^[31]。此外,Li 等^[32]通过观察甘遂醇提取物对水负荷小鼠利尿排尿,发现甘遂乙醇提取物对水负荷小鼠也具有利尿作用,且甘遂给药后对水负荷小鼠肾脏组织无明显影响。Cao 等^[33]通过比较甘遂及醋炙甘遂提取物对小鼠的肾脏毒性及利尿作用发现醋制甘遂可显著降低甘遂毒性,在低剂量范围内,醋制甘遂也具有一定利尿作用。

2.3 治疗恶性腹水

甘遂在其传统用途中对恶性腹水具有良好的治疗作用。Zhang 等^[34]各取巨大戟烷型二萜和假白榄烷型中的一种代表性化合物 kansuiphorin C(44) 和 kansuin A(3),化合物 44 和 3 均被证明可有效减少腹水。化合物 44 和 3 主要通过调节肠道菌群来改善恶性腹水,包括乳酸杆菌的增加和螺旋杆菌的减少以及相关的碳水化合物和氨基酸代谢。

2.4 抗生育作用

甘遂的乙醇注射液具有抗生育、引产的作用。例如,甘遂 50% 乙醇注射液给药,能终止小鼠、家兔及豚鼠的中、晚期妊娠,但对小鼠早孕无明显作用^[15,31]。在临床应用方面主要用于病理性妊娠。对甘遂注射液中起引产作用的有效成分进行进一步研究,发现其主要活性物质为三萜类化合物 euphol(85)^[35]。

2.5 杀虫作用

Shi 等^[20]从甘遂块根中分离得到 5 种巨大戟烷型二萜化合物 36、60、33、49、50,这五种化合物均有一定的灭白蚁活性且比化合物 3 和 1 活性更显著。研究发现甘遂中的其他化合物还具有抗驱线虫、抗二斑叶螨等活性^[35]。目前市场上对于防治白蚁,主要依赖于合成型杀虫剂和木材防腐剂。以天然产物为基础的白蚁杀虫剂可能为未来新型商用杀虫剂的开发提供潜能。

2.6 促进神经生长因子活性

大戟属植物中含有的二萜化合物对神经细胞中的 NGF(神经生长因子)形成具有诱导作用^[1,15],例如,甘遂中的化合物 1 在 2.5×10^{-2} g/L 对 NGF 的诱导活性是对照组的 100 多倍^[36]。

2.7 抗肿瘤作用

甘遂浸膏对肺鳞癌、未分化癌及恶性黑色素瘤有杀伤作用,肿瘤细胞多呈急性坏死^[15,31]。Chen 等^[37]通过观察甘遂提取物作用于小鼠移植瘤细胞 Hep-S₁₈₀后的抑制作用以及各组抗凋亡基因 Bcl-2

表达的研究发现,甘遂提取物可明显抑制小鼠移植瘤细胞的生长^[15,37]。此外,对人上皮样肝癌 BEL-7402 细胞的生长也具有显著的抑制作用,而且具有浓度依赖性^[15,38]。从甘遂中得到的化合物 42 和 62,在 0.1、0.5 mg/kg 剂量下均有很强的抗白血病细胞(P-388)活性。同时,化合物 42 对多种人体癌细胞有选择性细胞毒活性,其中包括白血病细胞(HL60TB)、人肾癌细胞(A-498)、皮肤黑色素瘤细胞(SK-MEL5)、人结肠癌细胞(SW-620)和人非小细胞肺癌细胞系(H-322)等^[15,39]。Ma 等^[15]研究了甘遂中部分化合物的抗肿瘤活性,化合物 28、102、3、4 和 10 均表现出较强的抑制肺癌细胞生长活性,7 和 1 对肺癌细胞增殖也具有一定的抑制作用,而在抗肝癌活性方面,只有化合物 4 和 10 表现出抑制活性,且 10 的抑制活性较强。Yang 等^[39]采用 MTT 法测定了细胞相对抑制率,并在倒置显微镜下观察化合物 82 作用后细胞形态学的改变,结果显示 82 具有较强的肠上皮细胞毒性。通过试剂盒测定结果表明,82 能够降低 SOD 活性,增加 MDA 含量,对 IEC-6 造成氧化损伤。通过流式细胞术考察了该化合物对 IEC-6 细胞的细胞周期和凋亡的影响,发现 82 能将 IEC-6(大鼠小肠隐窝上皮细胞株)细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,并诱导 IEC-6 细胞凋亡,且呈一定的剂量相关性^[39]。Hou 等^[6]通过 MTS 法分析了 18 种萜类化合物在人结肠癌细胞(Colo205)、人乳腺癌细胞(MDA-MB-435)、人白血病细胞(DAIDI)、人前列腺癌细胞(PC3)、人卵巢癌细胞(SKOV-3)中的体外抗癌活性。并初步研究了 12 种巨大戟烷型二萜类化合物 36、37、40、44~48、48、60、62、72 在 Colo205(人结肠癌细胞)中的构效关系,并且在 MDA-MB-435(人乳腺癌)细胞和 Colo205(人结肠癌细胞)细胞中均观察到显著的抗增殖活性。其中分离出的大部分巨大戟烷型二萜在 MDA-MB-435 细胞中均显示出抑制活性。通过初步构效关系分析,巨大戟烷型二萜化合物 20 位取代基对 Colo205 细胞的活性有一定的影响,在 MDA-MB-435 和 Colo205 细胞中 3 位取代基比 5 位取代基对化合物的生物活性贡献更大^[6]。

2.8 抑制细胞分裂作用

Wang 等^[25]从甘遂中分离得到的 3 种大戟烷型三萜化合物 81、82 和 83 以及 1 种甘遂烷型三萜化合物 92 对囊胚期 *Xenopus laevis* 细胞的卵裂情况的影响。研究表明,这 4 种化合物能显著抑制细胞分

裂,当每种化合物的测试浓度在 1×10^{-2} g/L 时即能抑制超过 50% 的细胞分裂。

2.9 抗病毒作用

Zheng 等^[40]对甘遂提取物进行了抗病毒活性研究,结果表明化合物 42 等四种二萜类化合物对鸡新城疫病毒(F48)有显著的抑制作用。低浓度下,4 种萜类化合物可显著促进由刀豆蛋白 A(Con A)诱导的淋巴细胞的增殖^[15,41]。Wang 等^[4]发现从甘遂中分离的化合物 7,具有显著的抗流感病毒 A(A/PR/8/34(H1N1),达菲耐药株)活性,IC₅₀ 值为 $2.31 \pm 0.84 \mu\text{mol/L}$ 。Liu 等^[42]发现化合物 50 的结构衍生物具有潜在的抗 HIV-1 活性。Yang 等^[43]从甘遂中分离提取得到三种巨大戟二萜化合物 31、36、48,在体外 HIV 潜伏期模型中,三种化合物均可以在极低浓度下有效地激活潜伏的 HIV-1。并且,三种巨大戟二萜化合物与其他 LRAs(HIV 潜伏期的逆转剂)在激活潜伏的 HIV-1 中表现出协同作用。此外,三种巨大戟二萜化合物能下调细胞表面 HIV 共受体 CCR5 和 CXCR4 的表达,因此能够预防 HIV-1 感染。Daniele 等^[44]发现甘遂能激活潜伏的 HIV 病毒,并激活 CD4+T 细胞。当与潜伏期逆转剂合用时,甘遂的有效剂量减少,这表明甘遂可以作为一种联合剂来重新激活潜在的 HIV,同时限制由于 T 细胞整体活化而产生的毒性。甘遂作为一种中草药,在传统医学中已有数千年的应用历史,作为一种潜在的治疗方法,尤其是对资源贫乏、医疗水平有限的国家,具有很大的吸引力,但仍需进一步的临床试验来确定目前抗逆转录病毒疗法的安全性。

2.10 抗炎作用

Lee 等^[5]从甘遂块根中分离得到 18 个二萜类化合物,部分化合物对 LPS 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞产生 NO 具有抑制作用,例如,化合物 36,IC₅₀ 值为 $5.1 \mu\text{mol/L}$ 和化合物 59,IC₅₀ 值为 $10.1 \mu\text{mol/L}$,并且化合物 36 和 59 的活性要比没有 C=C 双键的其他二萜类化合物活性更好。巨噬细胞中 iNOS 是在损伤后诱导表达的诱导型一氧化氮合酶,来源于诱导型 iNOS 的 NO 具有神经毒性作用,产生的 NO 参与多种炎症性疾病,因此 NO 生成抑制剂可作为一种抗炎药,并且具有一定的开发价值。Kim 等^[45]发现甘遂的二氯甲烷提取物(EKC)可抑制 Th 17 细胞的分化,活化树突状细胞,从而改善银屑病的症状。

2.11 免疫抑制作用

从甘遂中分离得到的巨大戟烷型二萜能通过抑制 IgE 引导的肥大细胞的活化作用,治疗免疫性疾病^[15]。甘遂水煎剂醇沉物能使小鼠脾脏增大、胸腺减轻,且能显著抑制小鼠抗羊红细胞(SRBC)抗体的产生,进一步抑制 SRBC 诱导的迟发型超敏反应^[15]。甘遂也可作为一种新型的免疫调节剂和治疗剂,例如,甘遂巨大戟二萜化合物 36、38、42、48、49 能够通过 NF-κB 信号通路促进 IFN-γ 分泌^[46]。

2.12 抗氧化作用

将从甘遂中提取得到的半乳糖和配糖物的衍生物长期给药游泳小鼠,能够有效降低脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的活性,并且提高反应过程中抗氧化剂谷胱甘肽过氧化物酶(GSH)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性,用以保证运动神经元中的线粒体能以稳定的形态存在。因此甘遂可以通过提高抗氧化酶的活性,防止过量运动引起的脂质过氧化,所以甘遂可以作为一种预防和辅助药物,起到抗氧化和抗疲劳的作用^[15]。

2.13 毒性作用

甘遂能刺激肠道,增加肠蠕动,对黏膜有较强的刺激作用,引起炎症、充血及蠕动增加,并有凝集、溶解红细胞及麻痹呼吸和血管运动中枢的作用^[15,31]。甘遂中含有的巨大戟二萜类化合物有强烈的皮肤刺激作用。甘遂注射液有很强的溶血作用,未发现过敏现象^[4]。甘遂的毒性还呈现出一定的蓄积性和长期性,在停药短时间内毒性并不能消除^[15]。通过大鼠模型,对比甘遂醋制前后的正常大鼠粪便中四种短链脂肪酸的浓度。与未给药的大鼠相比,甘遂治疗大鼠的浓度显著降低,用醋制后都有所增加。结合毒性的变化,发现短链脂肪酸的含量和甘遂的毒性可能呈负相关。

2.14 其他作用

甘遂可用来治疗风湿性关节炎、关节滑囊炎、疮毒等症^[15],以及用于治疗超重和肥胖症患者^[47]。

3 甘遂的炮制

甘遂在我国应用历史久远,近些年来研究发现,它在抗肿瘤和抗白血病方面也有一定的治疗作用,但其也具有一定的毒性,例如,甘遂生品具有强烈的皮肤刺激性,胃肠道刺激性,泻下作用,以及肝肾毒作用等,因此在临床方面多采用甘遂的炮制品。历代对其炮制的方法约有 20 余种,现代甘遂的炮制方法主要有炒、煨、炙、蒸、煮等 5 种,目前应用最多,最

广的是醋制法(中国药典收录)。甘遂经醋制后表面呈棕黄色,偶有焦斑,略有醋酸气^[13]。甘遂醋制后具有降低毒性、调控机体能量代谢、减小肝脏和肾脏的毒性损伤等作用,其醋制后的乙酸乙酯部位对小鼠胃肠道的氧化损伤程度明显降低^[48]。

甘遂的毒性主要表现为强刺激性,以及导致肿瘤、促发炎症等。例如,甘遂中所含成分对腹腔、胃肠道及皮肤黏膜等均能产生强烈刺激性,以及引起机体能量代谢紊乱^[49],过量服用时会出现腹痛、腹泻、呕吐、严重者呼吸困难、循环衰竭等^[48]。炮制会降低部分刺激性成分含量或者将其转化为毒性较小的成分,例如,将甘遂醋制确实能降低其毒性并缓和其泻下作用。研究表明,甘遂炮制后,不仅毒性减小,对皮肤和眼刺激性也会降低^[23]。

Cao 等^[50]考察甘遂不同炮制品对斑马鱼的急性毒性差异,得出的甘遂生品的毒性作用最大,接下来是清炒品,醋润品,毒性最小的为甘遂醋制品。Huang 等^[51]通过甘遂和醋甘遂醇提物及其各个部位对小鼠小肠推进和肠水分吸收的影响以及急性毒性试验研究发现,甘遂、醋甘遂醇提物、石油醚部位、乙酸乙酯部位可明显促进小肠推进运动^[52]。但与甘遂生品比较,醋制后各组小鼠小肠推进率皆有所降低,泻下作用均有所缓和。甘遂醋制后醇提物和乙酸乙酯部位毒性显著下降,而正丁醇部位和水部位无毒。所以,甘遂经醋制后泻下作用减弱,毒性显著降低^[52]。

中药经过炮制后,由于加热、醋炙、添加辅料等原因,会使中药中的某些化学成分发生变化,例如部分化学成分被溶解析出,或被分解,转化为其他新的化学成分,又或者仅仅只是增减了其中化学成分的含量^[52]。对甘遂炮制的研究,不仅集中在对化学成分提取分离,结构鉴定,药理活性等方面,也对其炮制前后化学成分的整体变化进行了探索。从甘遂生品和炮制品的水提物和醇提物的薄层色谱结果来看,甘遂经炮制后其所含的化学成分确实发生了一定的变化。紫外色谱图的变化也从侧面表明生甘遂在炮制过程中确实有部分化学成分发生了变化^[52]。

Yang 等^[39]采用 HPLC 分析 3 个三萜类化合物 **85**、**82** 和 **83** 醋炙前后含量的变化,结果表明,醋炙后三萜的含量均显著降低,降低率分别为 13.43%, 15.15%, 14.79%。分析其原因可能是由于在醋炙过程中化合物经历酸性高温的环境后,引发了一系列反应,导致其含量发生改变或结构发生转化,其中

毒性较大的化合物 **82** ($IC_{50} = 15.27 \mu M$) 降低率为 15.15%。Cao^[53]利用 HPLC-MS 联用技术分析甘遂醋炙前后化学成分的变化,发现变化主要体现在部分化学成分含量降低,基本上不存在完全消失或新增加的成分。且由于甘遂炮制前后化合物的质谱数据存在明显的差异,因此可采用类似中药指纹图谱的方式将甘遂炮制前后的质谱总离子流图标准化,从而可为其制定相关的定性或半定量的质控标准,并用于甘遂醋炙的质量控制。

4 甘遂的临床应用

4.1 经典中甘遂的临床应用

汉代医圣张仲景善用甘遂,《伤寒论》113 方中用甘遂 3 方,分别为大陷胸汤、大陷胸丸、十枣汤^[54]。大陷胸汤用法^[54],取大黄六两,芒硝一升,甘遂一钱。将大黄水煎,滤去滓渣,加入芒硝,甘遂末,得快利,止后服。大陷胸丸用法^[54],取大黄半斤,熬制过的葶苈子半升,芒硝半斤,杏仁去皮尖,熬黑后取半升备用。先将大黄、葶苈子筛砂、振捣,加入杏仁芒硝,合研如脂,和散,取弹丸大小,再加入捣碎甘遂末,白蜜二合,加水煎煮,温顿服之。大陷胸丸是由大陷胸汤加杏仁、葶苈子、白蜜研制而成。在该药方中甘遂捣至末状,且经水煎之后,其利尿、泻下作用减弱。十枣汤用法^[54],取等份芫花、甘遂、大戟捣散备用。用水煎煮大枣十颗左右,去滓渣,加入上 3 味药材,根据个人体质强弱服用。大陷胸汤、大陷胸丸、十枣汤均有泻水逐饮等功效。《金匱要略》265 方中亦有 2 方用之,分别为甘遂半夏汤,大黄甘遂汤^[54]。甘遂半夏汤用法^[54],取甘遂三枚,煎煮滤去滓渣半升半升,芍药五枚,炙甘草片一枚备用。上 4 味药加水煎煮,滤去滓渣,加白蜜兑服。甘遂半夏汤可用于祛痰逐饮,化痰止咳。大黄甘遂汤用法^[54],取大黄,甘遂,阿胶备用。将上 3 味药材,用水煎煮。此方中甘遂用量较大,通过用水煎煮的方式能缓解其泻下作用。甘遂本身具有逐水等效,方中加入大黄能够逐血破血,配以阿胶能够养血扶正,因而具有破瘀逐水,养血扶正等功效。宋代陈无择《三因极一病证方论》中控涎丹也被用于治疗多种疾病^[54]。控涎丹用法^[54],取甘遂、紫大戟、白芥子等份备用。将上述 3 味药材研制为丸状,晒干,睡前用姜汤服之。控涎丹又名子龙丸、妙应丸,其主要功效为攻逐痰饮。

4.2 现代医学中甘遂的临床应用

现代研究发现甘遂有明显的泻下、抗生育和免

疫抑制等作用,临幊上多用于肝硬化腹水、胸腔积液、水肿、咳喘、肿瘤等病症^[1]。Wu 等^[55]通过对纳入标准的 138 篇呼吸系统穴位贴敷药方进行使用频次等信息进行统计分析,结果甘遂以 77 次的使用频次居于儿科呼吸系统疾患穴位贴敷药物之首。又因甘遂强大的泻水散结之功,现代临幊上也将其广泛地应用于水液代谢失常等疾病,并且效果颇佳,例如,癌性腹水,肝硬化腹水及其并发症,胰腺炎等^[49]。

临床大陷胸汤主治邪结心下的结胸证,其症以“脉沉而紧,心下痛,按之石硬者”为主^[54]。Su 等^[56]认为,临床急性腹膜炎表现与大陷胸汤症相似,且经中医辩证为实证的各种疾病均可运用此方。例如,可运用此方治疗急性化脓性梗阻性胆管炎、上消化道急性穿孔、急性胰腺炎、输尿管巨大结石等症。Wang 等^[57]研究发现通过加减大陷胸丸剂量,能不同程度地降低 ARDS 大鼠血清中的 TNF- α 、IL8 的含量,减轻炎症损伤。Yan^[58]以《伤寒论》为理论依据,对其中的丸剂配方、制备理论、临幊应用等进行了阐述,例如,临幊运用大陷胸丸治疗渗出性胸膜炎、肺水肿等,以期为进一步探究丸剂的临幊应用价值。Wang 等^[59]运用十枣汤治疗胸腔积液 21 例,其效果显著。Wang 等^[60]用甘草与甘遂药对及其经方甘遂半夏汤作为研究对象,通过在甘遂半夏汤中加入甘草与甘遂,以及原方剂对大鼠血清生化指标的影响,探究十八反药对配伍的毒性变化情况,结果表明甘遂与甘草片同用在肝肾功能方面均未显示出明显的毒性,且对于保护肝肾功能方面的药效优于单用。Liu 等^[61]运用甘遂半夏汤,临幊治疗胸膜炎、肾积水、小儿哮喘、尿毒症等。Qiu^[62]采用大黄甘遂汤治疗小儿厌食、妊娠剧吐、尿毒症呕吐等。肝腹水伴氮质血症是肝硬化腹水与肝肾综合征之间的病理状态,容易进一步发展为肝肾综合症。Liang 等^[63]用甘遂散脐敷结合中药灌肠治疗肝腹水诱发的氮质血症患者,研究发现,甘遂散脐敷能够降低致炎细胞因子,提高抑制炎症细胞因子。此外,《张氏医通》中记载的三伏贴疗法,可通过局部刺激疗法,治疗多种慢性疾病。Luo 等^[64]进一步通过 Meta 分析评价三伏贴治疗哮喘的临幊疗效,结果表明三伏贴治疗哮喘有效且优于其他诸如西药、针刺等疗法。Yang 等^[65]发现甘遂半夏汤结合呋塞米可提升癌性腹水大鼠腹膜组织内 AQP-1 表达量,改善心肌受损状况。

5 结语

长期以来,植物来源的活性化合物具有良好的结构多样性和生物相容性,是新药创制的重要源泉。甘遂是我国所特有的中草药,其化学成分复杂多样。甘遂中含有多种活性成分,包括二萜、三萜、二萜糖苷,以及发现的新骨架萜类化合物等。甘遂在抗肿瘤、抗白血病、抗流感病毒、抗 HIV 病毒、抗精神分裂、治疗慢性支气管炎、哮喘以及晚期食道癌、乳腺癌等方面均表现出良好的活性,极具开发利用前景。

目前对甘遂的研究主要集中于化学成分和药理活性,其构效关系、药代动力学、毒活性机理研究方面仍然比较匮乏。有必要对甘遂的构效关系、药代动力学、甘遂炮制前后化学成分变化、药理作用和毒性之间的关系做深入研究。笔者通过对甘遂化学成分、药理活性、炮制及临幊应用的综述,为甘遂的深入研究提供了研究基础和理论依据。

参考文献

- Li Y. Studies on chemical constituents and attenuation effect of processed *Euphorbia kansui* [D]. Jinan: University of Jinan (济南大学), 2011.
- Wang LY. Study on chemical constituents and bioactivity of *Euphorbia kansui* [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学), 2003.
- Zhang Y. The study on compounds of *Euphorbia kansui* based on toxicity screening [D]. Guangdong: Guangdong Pharmaceutical University (广东药学院), 2015.
- Wang SY. Studies on the chemical constituents and biological activity of *Euphorbia kansui* [D]. Kunming: Kunming University of Science and Technology (昆明理工大学), 2019.
- Lee JW, et al. Jatrophane and ingenane-type diterpenoids from *Euphorbia kansui* inhibit the LPS-induced NO production in RAW 264.7 cells [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26:3351-3354.
- Hou JJ, et al. Anti-proliferation activity of terpenoids isolated from *Euphorbia kansui* in human cancer cells and their structure-activity relationship [J]. Chin J Nat Med, 2017, 15: 0766-0774.
- Meng XH, et al. Ingenane and jatrophane diterpenoids from *Euphorbia kansui* and their antiproliferative effects [J]. Phytochemistry, 2020, 172:112257.
- Uemura D, et al. Kansuinine B, a novel multi-oxygenated diterpene from *Euphorbia kansui* [J]. Tetrahedron Lett, 1975, 21:1703-1706.
- Wang LY, et al. Diterpenes from the roots of *Euphorbia kansui* and their in vitro effects on the cell division of Xenopus (2) [J]. Chem Pharm Bull, 2003, 51:935-941.

- 10 Uemura D, et al. The structure of kansuinine A, a new multi oxygenated diterpene [J]. *Tetrahedron Lett*, 1975, 21: 1697-1700.
- 11 Guo J, et al. Kansuinine J, a new macrocyclic diterpenoids from the roots of *Euphorbia kansui* [J]. *Chin Chem Lett*, 2010, 21: 943-946.
- 12 Chen YL, et al. Studies on macrocyclic jatrophane diterpenes of *Euphorbia kansui* [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2008, 33: 1836-1838.
- 13 Pan Q, et al. Activity of macrocyclic jatrophane diterpenes from *Euphorbia kansui* in a TrkA fibroblast survival assay [J]. *Asian Nat Prod Res*, 2004, 67: 1548-1551.
- 14 Zhang Q, et al. Effect of the vinegar-process on chemical compositions and biological activities of *Euphorbia kansui*: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252: 112557.
- 15 M H. Study on separation of anti-tumor components and pharmacodynamics of *Euphorbia kansui* [D]. Tianjin: Tianjin University (天津大学), 2016.
- 16 Wu TS, et al. Kansuiphorins A and B, two novel antileukemic diterpene esters from *Euphorbia kansui* [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54: 823-829.
- 17 Shen J, et al. The chemical and biological properties of *Euphorbia kansui* [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44: 253-273.
- 18 Wang YB, et al. Chemical constituents from the roots of *Euphorbia kansui* [J]. *Chin J Nat Med*, 2007, 5: 182-185.
- 19 Shi JX, et al. Antinematodal activities of ingenane diterpenes from *Euphorbia kansui* and their derivatives against the Pine Wood Nematode (*Bursaphelenchus xylophilus*) [J]. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 2008, 63c: 59-65.
- 20 Shi JX, et al. Termitecidal activity of diterpenes from the roots of *Euphorbia kansui* [J]. *Z Naturforsch C*, 2008, 63 (1-2): 51-58.
- 21 Shi JX, et al. Three antinematodal diterpenes from *Euphorbia kansui* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2007, 71: 1086-1089.
- 22 Zhang JS, et al. Anti-inflammatory ingenane diterpenoids from the roots of *Euphorbia kansui* [J]. *Planta Med*, 2018, 84: 1334-1339.
- 23 Kim YM, et al. Two new lathyrane-type diterpenoid glycosides with IL-6 production inhibitory activity from the roots of *Euphorbia kansui* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28: 1207-1210.
- 24 Fei DQ, et al. Euphorikanin A, a diterpenoid lactone with a fused 5/6/7/3 ring system from *Euphorbia kansui* [J]. *Org Lett*, 2016, 18: 2844-2847.
- 25 Wang LY, et al. Euphane and tirucallane triterpenes from the roots of *Euphorbia kansui* and their in vitro effects on the cell division of *Xenopus* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66: 630-633.
- 26 Guo J, et al. Inhibition of 11 β -HSD1 by tetracyclic triterpenoids from *Euphorbia kansui* [J]. *Molecules*, 2012, 17: 11826-11838.
- 27 Zhang Q, et al. Chemical constituents from *Euphorbia kansui* [J]. *Molecules*, 2012, 17: 11826-11838.
- 28 Peng Q, et al. C21 steroidal chemical constituents of Kansui [C]. The 2009 Academic Symposium of the Chinese Medicine Processing Branch of the Chinese Association of Chinese Medicine (中华中医药学会中药炮制分会学术研讨会), 2009: 422.
- 29 Peng Q, et al. Chemical constituents of *Euphorbia kansui* [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2012, 43: 64-66.
- 30 Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences. Preliminary report on the comparative animal experiment of toxicity and purgative effect of several Kansui preparations [J]. *J Tradit Chin Med(中医杂志)*, 1960(2): 54-55.
- 31 Shu XY, et al. Research progress on processing, chemical composition and pharmacological action of *Euphorbia kansui* [J]. *China Pharm(中国药房)*, 2007, 18: 1904-1906.
- 32 Li HY, et al. Effect of *Euphorbia kansui* on urination and kidney AQP2, IL-1 β and TNF- α mRNA expression of mice injected with normal saline [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2012, 37: 606-609.
- 33 Cao Y, et al. Study on nephrotoxicity and diuretic effect of Kansui extract and vinegar processed Kansui extract in mice [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药)*, 2011, 22: 2711-2712.
- 34 Zhang Y, et al. Kansuiphorin C and kansuin A ameliorate malignant ascites by modulating gut microbiota and related metabolic functions [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112423.
- 35 Zhao XY, et al. Research progress on biology, chemical constituents in *Euphorbia kansui*, and their pharmacological effects [J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2014, 45: 3029-3033.
- 36 Yamaguchi K, et al. Stimulation of nerve growth factor production by diterpenoids isolated from plants of *Euphorbia* species [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1994, 58: 1749-1751.
- 37 Chen L, et al. The study of the inhibitory effect of *Euphorbia kansui* on Hep and S180 [J]. *Mod Med J China(中国现代医药杂志)*, 2008, 10(7): 6-8.
- 38 Chen L. In vitro experimental study of the effect of *Euphorbia kansui* extract on human BEL-7402 [J]. *Acta Bot Bor-Occid Sin(西北植物学报)*, 2008, 28: 1889-1892.
- 39 Yang YJ. Study on the attenuation mechanism of *Euphorbia kansui* after stir-baking with vinegar based on gastrointestinal toxicity of triterpenoids [D]. Nanjing: Nanjing University Of Chinese Medicine(南京中医药大学), 2014.
- 40 Zheng WF, et al. Cytotoxicity and antiviral activity of the

- compounds from *Euphorbia kansui* [J]. *Planta Med*, 1998, 64:754-756.
- 41 Zheng WF. Study on *in vivo* antiviral activity of four diterpenoids from ethanol extracts of *Euphorbia kansui* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2004, 35:65-68.
- 42 Liu QB, et al. Identification, structural modification, and dichotomous effects on human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication of ingenane esters from *Euphorbia kansui* [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 156:618-627.
- 43 Yang H, et al. Dual effects of the novel ingenol derivatives on the acute and latent HIV-1 infections [J]. *Antivir Res*, 2019, 169:10455.
- 44 Daniele C, et al. *Euphorbia kansui* reactivates latent HIV [J]. *PLoS One*, 2017, 11(12):e0168027.
- 45 Kim SJ, et al. Therapeutic effects of methanol extract from *Euphorbia kansui* radix on imiquimod-induced Psoriasis [J]. *J Immunol Res*, 2017, 7052560.
- 46 Oh S, et al. Ingenane-type diterpene compounds from *Euphorbia kansui* modulate IFN- γ production through NF- κ B activation [J]. *J Sci Food Agr*, 2016, 96:2635-2640.
- 47 Lee SW, et al. *Euphorbia kansui* attenuates insulin resistance in obese human subjects and high-fat diet-induced obese mice [J]. *Evid-based Compl Alt*, 2017, 9058956.
- 48 Pang SY. Research on the ancient and modern application of Kansui [J]. *J Tradit Chin Med Liter(中医文献杂志)*, 2014, 32(5):62-64.
- 49 Liu Q, et al. Research progress of the effect of *Euphorbia kansui* to relieve water and disperse knot [J]. *Chin Fore Med Re(中外医学研究)*, 2019, 17:184-186.
- 50 Cao YD, et al. Acute toxicity of different processed Kansui and its extracts on zebrafish [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2013, 30:140-143.
- 51 Huang HY, et al. Experimental study on purgative activity and acute toxicity of ethanol extracts from different polar parts of Kansui and vinegar-preparing Kansui [J]. *China Pharm(中国药业)*, 2008, 17:3-4.
- 52 Li ZJ. Study on chemical constituents and toxicity evaluation of *Euphorbia kansui* [D]. Nanjing : Nanjing University of Chinese Medicine(南京中医药大学), 2012.
- 53 Cao Y. Study on the mechanism of dis-toxicity of Kansui by vinegar-preparing and screening anti-tumor fractions from *Euphorbia kansui* [D]. Wuhan: Hebei University of Chinese Medicine(湖北中医药大学), 2010.
- 54 Shen JL, et al. Clinical application of Kansui [J]. *Tradit Chin Med Res(中医研究)*, 2019, 32:62-64.
- 55 Wu XQ, et al. Analysis of medication regularity of acupoint application treatment in pediatrics [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志)*, 2015, 42:1313-1315.
- 56 Su SY. Clinical experience for applying the Daxianxiong decoction [J]. *Clin J Chin Med(中医临床研究)*, 2018, 16: 70-72.
- 57 Wang MW, et al. Influence of modified Daxianxiong Pill on TNF- α and IL-8 of rats with acute respiratory distress syndrome induced by oleic acid [J]. *J Emerg Tradit Chin Med(中国中医急症杂志)*, 2013, 10:1697-1698.
- 58 Yan W. On pills in Treatise on Febrile Diseases [J]. *Hebei J TCM(河北中医)*, 2018, 40:781-784.
- 59 Wang F. Thinking and exploration of Shizao Decoction [J]. *J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志)*, 2016, 10:4084-4086.
- 60 Wang JC, et al. The research about the effect of the eighteen incompatible medicaments coordinated use of glycyrrhiza with euphorbia and Gansui Banxia decoction in organ and biochemical indexes of rats [J]. *Shanxi J TCM(山西中医)*, 2018, 01:15-16.
- 61 Liu B, et al. Clinical application of Kansui Banxia Decoction [J]. *Henan J TCM(河南中医)*, 2014, 34:2297-2298.
- 62 Qiu JF. Clinical application of Dahuang Gancao Decoction [J]. *J Pract Tradit Chin Med(实用中医药杂志)*, 2016, 32: 616.
- 63 Liang BH, et al. Clinical observation on Gansui scattered umbilical application and TCM enema in treatment of azotaemia caused by ascites [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医学学刊)*, 2014, 32:1175-1177.
- 64 Luo M, et al. Meta-analysis on randomized controlled clinical trials of dog days plaster for asthma [J]. *J Basic Chin Med(中国中医基础医学杂志)*, 2018, 24:1460-1464.
- 65 Yang Y, et al. Effect of Gansui Banxia Decoction compared with furosemide on the expression of AQP-1 and myocardial injury for rats with tumor-ascites ascites [J]. *Sichuan J TCM(四川中医)*, 2019, 37(5):48-51.