

# 见血封喉种子强心苷类化合物及其细胞毒活性

董文化<sup>1,2</sup>, 梅文莉<sup>2,3</sup>, 曾艳波<sup>2,3</sup>, 王辉<sup>2,3</sup>, 戴好富<sup>2,3\*</sup>

(1. 海南大学园艺园林学院, 海南 儋州 571737; 2. 中国热带农业科学院热带生物技术研究所, 农业部热带作物生物技术重点开放实验室, 海口 571101; 3. 海南省黎药资源天然产物研究与利用重点实验室, 海口 571101)

**摘要:** 从海南产见血封喉(*Antiaris toxicaria* (Pers.) Lesch.)种子的乙醇提取物中分离得到7个强心苷类化合物,通过波谱分析(NMR, MS, IR等),鉴定其结构分别为:杠柳苷元(1)、见血封喉阿洛糖苷(2)、见血封喉去氧阿洛糖苷(3)、毒毛旋花子苷元(4)、毒毛旋花子阿洛糖苷(5)、毒毛旋花子爪哇糖苷(6)和去葡萄糖桂竹香毒苷(7)。化合物7为首次从见血封喉种子中分离得到。细胞毒活性测试结果表明,化合物1~7均对慢性髓原白血病细胞(K562)、人胃癌细胞(SGC-7901)和人肝癌细胞(SMMC-7721)的增殖有较强的生长抑制活性。

**关键词:** 见血封喉;种子;强心苷;细胞毒活性

中图分类号: Q946

文献标识码: A

文章编号: 1005-3395(2011)02-0171-06

doi: 10.3969/j.issn.1005-3395.2011.02.012

## Cardenolides from the Seeds of *Antiaris toxicaria* and Their Cytotoxicity

DONG Wen-hua<sup>1,2</sup>, MEI Wen-li<sup>2,3</sup>, ZENG Yan-bo<sup>2,3</sup>, WANG Hui<sup>2,3</sup>, DAI Hao-fu<sup>2,3\*</sup>

(1. Horticultural and Garden College, Hainan University, Danzhou 571737, China; 2. Key Laboratory of Tropical Crop Biotechnology, Ministry of Agriculture, Institute of Tropical Bioscience and Biotechnology, Chinese Academy of Tropical Agricultural Sciences, Haikou 571101, China; 3. Hainan Key Laboratory for Research and Development of Natural Product from Li Folk Medicine, Haikou 571101, China)

**Abstract:** Seven compounds were obtained from the EtOH extract of the seeds of *Antiaris toxicaria* (Pers.) Lesch. On the basis of spectral analysis (NMR, MS, IR, etc.), their structures were identified as: periplogenin (1), antialloside (2), antiogside (3), strophanthidin (4), strophalloside (5), strophanthojavoside (6), and desglucocheirotxin (7). Compound 7 was isolated from the seeds of *Antiaris toxicaria* for the first time. All of the compounds showed significant inhibitory activities towards chronic myelogenous leukemia (K562), human gastric carcinoma (SGC-7901), and human hepatoma (SMMC-7721) cell lines.

**Key words:** *Antiaris toxicaria* (Pers.) Lesch.; Seeds; Cardenolides; Cytotoxicity

见血封喉(*Antiaris toxicaria* (Pers.) Lesch.),又名箭毒木,为桑科(Moraceae)见血封喉属植物,世界上最毒的木本植物之一。见血封喉属植物全世界约有4种3变种,主要分布于东南亚;我国仅产1种,即见血封喉,分布于海南、云南、广东和广西等地,已被列为国家三级珍稀保护植物<sup>[1]</sup>。其味苦、性温,乳汁入药用于泄泻、催吐、强心,还可用作麻醉剂;种子入药解热止泻,用于治疗痢疾<sup>[2-3]</sup>。其乳汁和种子中的主要成分为强心苷<sup>[4-10]</sup>,根皮富含黄

酮类化合物<sup>[11-13]</sup>,树叶中含有降倍半萜、黄酮类化合物<sup>[14]</sup>,茎干中含有木脂素<sup>[15]</sup>。近年来本课题组从见血封喉乳汁中分离得到一系列新的强心苷类化合物<sup>[16-18]</sup>,并发现其具有较强的细胞毒活性<sup>[19]</sup>。目前国内尚未报道见血封喉种子的化学成分及其细胞毒活性的研究,本文对海南产见血封喉种子的乙醇提取物进行了化学成分研究,报道其分离方法和结构鉴定结果。

收稿日期: 2010-08-17

接受日期: 2010-11-02

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(30860345);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(ITBBZD0744)资助

**作者简介:** 董文化(1983.2~),男,硕士研究生,研究方向: 南药学(南药药用活性成分研究), email: dwh962@163.com

\* 通讯作者 Corresponding author, email: hfdai2001@yahoo.com.cn

# 1 材料和方法

## 1.1 材料

见血封喉(*Antiaris toxicaria* (Pers.) Lesch.)种子于2009年5月采自海南省陵水县,经中国热带农业科学院热带作物品种资源研究所王祝年副研究员鉴定,凭证标本(AN2000905)存放于中国热带农业科学院热带生物技术研究所。

## 1.2 仪器和试剂

北京泰克 X-5 型显微熔点仪(温度未校正); API QSTAR Pulsar 质谱仪; Bruker AV-400 型超导核磁仪(TMS 为内标); Rudolph Autopol III 旋光仪; CO<sub>2</sub>培养箱(Sheldon Manufacturing Inc.); 超净工作台(上海博讯实业有限公司医疗设备厂); MK3 酶标

仪(上海雷勃分析有限公司)。柱层析硅胶(200 ~ 300 目)和薄层层析硅胶(青岛海洋化工厂), Sephadex LH-20 (Merck 公司)。四甲基偶氮唑盐(MTT)、RPMI1640 培养基和平衡盐溶液 PBS (北京欣经科公司); 丝裂霉素 C (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.), DMSO 为分析纯。

## 1.3 提取和分离

见血封喉种子晒干后加工成粗粉(25.9 kg), 用95%乙醇浸提3次, 每次50 L; 减压浓缩至无乙醇味后得粗浸膏, 粗浸膏分散于水中成为悬浊液, 依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取, 得到石油醚部分(181.5 g)、乙酸乙酯部分(39.5 g)和正丁醇部分(169.0 g)。乙酸乙酯部分(39.5 g)经减压硅胶柱层析, 以氯仿-甲醇(100:1 ~ 0:1)梯度洗脱, 得到10个

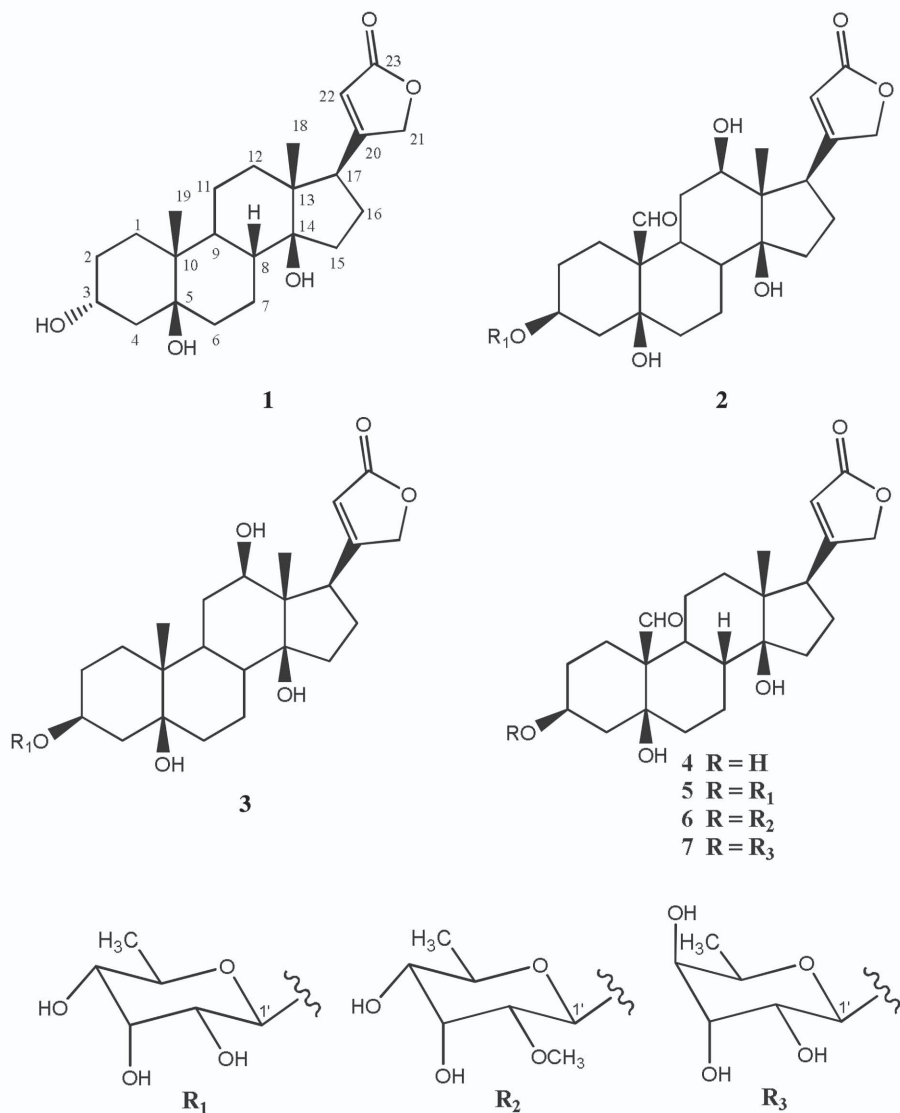


图 1 化合物 1~7 的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1~7



组分( Fr.1 ~Fr.10)。Fr.5 (3.7 g)经硅胶柱层析,以石油醚-丙酮(4:1 ~0:1)梯度洗脱,再经反复硅胶柱层析,以氯仿-甲醇(30: 1)洗脱得到化合物 **1** (17.1 mg)和 **4** (42.8 mg);Fr.6 (2.7 g)经反复硅胶柱层析,以氯仿-甲醇(20: 1)洗脱得到化合物 **6** (36.6 mg);Fr.8 (4.4 g)经硅胶柱层析,以氯仿-甲醇(20: 1)洗脱得到 12 个流分(Fr.8.1 ~ Fr.8.12);Fr.8.7 (925.2 mg)经硅胶柱层析,以氯仿-甲醇(15: 1 ~8: 1)洗脱得到化合物 **3** (14.0 mg);Fr.8.8 (1.1 g)经硅胶柱层析,以氯仿-甲醇(15: 1)洗脱得到化合物 **7** (10.4 mg),Fr.8.9 (47.5 mg)依次经硅胶柱层析(氯仿-甲醇 20: 1)和 Sephadex LH-20 (氯仿-甲醇 1: 1)得到化合物 **5** (97.1 mg),Fr.9 (1.1 g)经反复硅胶柱层析(氯仿-甲醇 10: 1)得到化合物 **2** (26.3 mg)(图 1)。

1.4 细胞毒活性筛选方法

采用 MTT 法<sup>[20]</sup>。实验设阴性对照组(DMSO 溶剂)、阳性对照组(丝裂霉素 C)和 6 个不同浓度(0.1、0.3、0.9、2.7、8.1 和 24.3  $\mu\text{g mL}^{-1}$ )的待测样品,  $\text{IC}_{50}$  值  $<0.1 \mu\text{g mL}^{-1}$  的待测样品继续往下稀释,再设 6 个不同浓度(0.0003、0.001、0.004、0.011、0.033 和 0.100  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ),每个浓度设 3 个平行。

选取对数生长期细胞,用 RPMI 1640 完全培养基制成单细胞悬浮液,血球计数板计数,按 50000 个  $\text{mL}^{-1}$  接种 90  $\mu\text{L}$  于 96 孔平底细胞培养板,置于 5%  $\text{CO}_2$ 、湿度 90% 以上、37℃ 温箱中培养。在 K562 细胞中直接加入待测样品 10  $\mu\text{L}$ ,而 SMMC-7721 和 SGC-7901 培养 24 h 后加入待测样品 10  $\mu\text{L}$ ,继续培养 72 h 后取出,置于显微镜下观察每孔细胞形态。然后每孔加入 5  $\text{mg mL}^{-1}$  的 MTT 溶液(溶于平衡盐溶液 PBS)15  $\mu\text{L}$ ,37℃ 反应 4 h 后,吸弃上清液,再向各孔加入 100  $\mu\text{L}$  DMSO,充分溶解,将细胞培养板置于酶标仪上,用 490 nm 波长测量各孔的吸光度(A),计算生长抑制率:生长抑制率(% ) = [1 - (用药组平均 A 值/阴性对照组平均 A 值)]  $\times 100\%$ 。

以样品浓度为横坐标,以抑制率为纵坐标,根据浓度梯度利用 origin 软件拟合出抑制率的曲线图。当抑制率为 50% 时的样品浓度即是细胞毒活性的  $\text{IC}_{50}$  值,样品活性结果即以半数抑制浓度 ( $\text{IC}_{50}$ )表示。

1.5 结构鉴定

杠柳苷元 (Periplogenin, **1**) 白色粉末,

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$  (390);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 27$  (c 0.7, Acetone);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ ):  $\delta$  5.87 (1H, s, H-22), 5.01 (1H, dd,  $J = 18.2, 1.7$  Hz, H-21a), 4.85 (1H, dd,  $J = 18.5, 1.7$  Hz, H-21b), 4.12 (1H, br s, H-3), 0.92 (3H, s, H-19), 0.90 (3H, s, H-18);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, Acetone- $d_6$ )数据与文献[21]报道基本一致,故鉴定为杠柳苷元。

见血封喉阿洛糖苷 (Antialloside, **2**) 白色粉末,  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_{11}$  (566);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 4.2$  (c 0.9, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  10.02 (1H, s, H-19), 5.90 (1H, s, H-22), 4.94 (1H, dd,  $J = 18.2, 1.6$  Hz, H-21a), 4.91 (1H, dd,  $J = 18.5, 1.6$  Hz, H-21b), 4.69 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-1'), 4.15 (1H, br s, H-3), 4.00 (1H, t,  $J = 2.9$  Hz, H-3'), 3.71 (1H, m, H-5'), 3.29 (1H, dd,  $J = 8.0, 3.0$  Hz, H-2'), 3.16 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.8$  Hz, H-4'), 1.23 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-6'), 0.76 (3H, s, H-18);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )数据归属见表 1。化合物 **2** 是由 Antiarigenin 苷元<sup>[16]</sup>和 6-deoxy- $\beta$ -D-allose(6-去氧- $\beta$ -D-阿洛糖)<sup>[22]</sup>组成,故鉴定为见血封喉阿洛糖苷<sup>[7]</sup>。

见血封喉去氧阿洛糖苷 (Antigoside, **3**) 白色粉末,  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_{10}$  (553);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} - 3.1$  (c 1.1, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.91 (1H, s, H-22), 4.96 (1H, dd,  $J = 18.2, 1.6$  Hz, H-21a), 4.93 (1H, dd,  $J = 18.5, 1.6$  Hz, H-21b), 4.70 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-1'), 4.15 (1H, br s, H-3), 4.02 (1H, t,  $J = 2.9$  Hz, H-3'), 3.72 (1H, m, H-5'), 3.29 (1H, dd,  $J = 8.0, 3.1$  Hz, H-2'), 3.16 (1H, dd,  $J = 9.5, 2.8$  Hz, H-4'), 1.23 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz, H-6'), 0.94 (3H, s, H-19), 0.79 (3H, s, H-18);  $^{13}\text{CNMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )数据归属见表 1。由苷元 Antiogenin<sup>[22]</sup>和单糖 6-deoxy- $\beta$ -D-allose(6-去氧- $\beta$ -D-阿洛糖)<sup>[22]</sup>组成,故鉴定为见血封喉去氧阿洛糖苷<sup>[7]</sup>。

毒毛旋花子苷元 (Strophanthidin, **4**) 白色固体,  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$  (404);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 43.1$  (c 0.8, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{-OD}$ ):  $\delta$  10.03 (1H, s, H-19), 5.87 (1H, s, H-22), 5.00 (1H, dd,  $J = 18.4, 1.8$  Hz, H-21a), 4.88 (1H, dd,  $J = 18.4, 1.8$  Hz, H-21b), 4.11 (1H, br s, H-3), 0.82 (3H, s, H-18);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )数据归属见表 1,波谱数据与文献[16]报道基本一致,故鉴定为毒毛旋花子苷元。

毒毛旋花子阿洛糖苷 (Strophalloside, **5**)

白色粉末, C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>10</sub>(550), [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> + 5.2 (*c* 1.1, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 10.06 (1H, s, H-19), 5.91 (1H, s, H-22), 5.04 (1H, dd, *J* = 18.4, 1.8 Hz, H-21a), 4.92 (1H, dd, *J* = 18.4, 1.8 Hz, H-21b), 4.71 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-1'), 4.16 (1H, br s, H-3), 4.02 (1H, t, *J* = 2.9 Hz, H-3'), 3.73 (1H, m, H-5'), 3.30 (1H, dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, H-2'), 3.17 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, H-4'), 2.85 (1H, m, H-17), 1.24 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, H-6'), 0.86 (3H, s, H-18); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 数据归属见表 1, 苷元为

Strophanthidin<sup>[16]</sup>, 单糖为 6-deoxy-β-D-allose (6-去氧-β-D-阿洛糖)<sup>[22]</sup>, 故鉴定为毒毛旋花子阿洛糖苷<sup>[7]</sup>。

**毒毛旋花子爪哇糖苷 (Strophanthojavoside, 6)** 白色粉末, C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>10</sub>(564); [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> + 1.2 (*c* 1.0, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 10.06 (1H, s, H-19), 5.90 (1H, s, H-22), 5.01 (1H, dd, *J* = 18.2, 1.8 Hz, H-21a), 4.94 (1H, dd, *J* = 18.5, 1.8 Hz, H-21b), 4.76 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-1'), 4.26 (1H, t, *J* = 2.6 Hz, H-3'), 4.16 (1H, br s, H-3), 3.74 (1H, m,

表 1 化合物 1~7 的<sup>13</sup>C NMR 数据

Table 1 <sup>13</sup>C NMR spectroscopic data of compounds 1~7

No.	1 <sup>+</sup>	2 <sup>+</sup>	3 <sup>+</sup>	4 <sup>+</sup>	5 <sup>+</sup>	6 <sup>+</sup>	7 <sup>*</sup>
1	25.4	19.2	25.1	18.6	19.0	19.0	19.7
2	28.5	26.1	28.3	27.6	26.1	26.1	26.1
3	69.3	74.3	76.0	68.0	74.8	74.7	75.1
4	38.7	37.9	36.2	38.6	37.8	38.3	38.8
5	75.7	74.9	75.2	75.9	74.8	75.0	74.8
6	37.0	35.5	34.8	37.5	35.6	37.8	36.5
7	26.9	25.4	26.7	25.2	25.4	25.3	24.3
8	42.4	42.1	41.2	42.6	42.6	42.6	43.4
9	40.5	37.2	36.9	40.4	40.4	40.4	40.8
10	42.5	57.0	41.7	56.2	56.2	56.2	56.7
11	23.4	31.5	30.8	23.3	23.2	23.3	23.9
12	41.4	75.2	73.9	40.6	40.5	40.5	41.2
13	52.5	55.8	57.1	50.8	50.8	50.7	51.2
14	86.4	86.2	86.6	86.0	86.0	86.0	86.2
15	34.4	32.6	31.2	32.5	32.5	32.5	33.6
16	29.4	28.3	26.9	28.0	28.0	28.0	28.5
17	51.3	46.8	47.0	51.8	51.8	51.8	52.4
18	17.1	9.8	9.9	16.2	16.2	16.2	17.0
19	18.2	209.9	17.3	210.3	210.1	210.1	209.6
20	177.4	178.3	178.5	178.2	178.2	178.2	177.0
21	74.9	75.5	75.6	75.4	75.3	75.4	74.9
22	118.7	117.8	117.8	117.9	117.9	117.9	118.9
23	175.6	177.3	177.4	177.2	177.2	177.2	175.4
1'		99.5	99.6		99.5	98.1	100.4
2'		72.6	72.6		72.5	81.7	73.5
3'		73.0	72.9		72.9	68.7	73.2
4'		74.8	74.4		74.3	74.2	74.9
5'		70.8	70.8		70.8	70.8	71.4
6'		18.2	18.2		18.2	18.1	19.2
OCH <sub>3</sub>						56.9	

<sup>+</sup>: CD<sub>3</sub>OD; <sup>\*</sup>: Acetone-*d*<sub>6</sub>; δ: in ppm



H-5'), 3.35 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-2'), 3.17 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, H-4'), 3.04 (1H, td, *J* = 7.9, 2.6 Hz, H-2'), 1.23 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, H-6'), 0.88 (3H, s, H-18); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)数据归属见表 1, 苷元为 strophanthidin<sup>[16]</sup>, 单糖为 6-deoxy-2-*O*-methyl-β-D-allose (6-去氧-2-*O*-甲基-β-D-阿洛糖)<sup>[17]</sup>, 故鉴定为毒毛旋花子爪哇糖苷<sup>[7]</sup>。

去葡萄糖桂竹香毒苷 (Desglucocheirotoxin, 7) 白色粉末, C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>10</sub>(550); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> + 1.3 (*c* 1.0, Acetone); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10.07 (1H, s, H-19), 5.86 (1H, s, H-22), 4.99 (1H, dd, *J* = 18.1, 1.7 Hz, H-21a), 4.84 (1H, dd, *J* = 18.1, 1.7 Hz, H-21b), 4.67 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-1'), 4.45 (1H, br s, H-3), 4.14 (1H, t, *J* = 2.9 Hz, H-3'), 4.04 (1H, t, *J* = 3.2 Hz, H-4'), 3.66 (1H, m, H-5'), 3.30 (1H, dd, *J* = 7.9, 3.0 Hz, H-2'), 1.19 (3H, s, H-18), 1.07 (3H, t, *J* = 6.0 Hz, H-6'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)数据归属见表 1。由苷元 strophanthidin<sup>[16]</sup>和单糖 6-deoxy-β-*D*-gulose (6-去氧-β-*D*-古洛糖)<sup>[22]</sup>组成,故鉴定为去葡萄糖桂竹香毒苷。

表 2 化合物 1~7 的体外细胞毒活性(IC<sub>50</sub>, μg mL<sup>-1</sup>)  
Table 2 Cytotoxicities of compounds 1~7 (IC<sub>50</sub>, μg mL<sup>-1</sup>)

化合物 Compounds/ 细胞株 Cells	K562	SGC-7901	SMMC-7721
1	1.25	0.70	5.05
2	0.07	0.05	0.01
3	0.09	0.08	0.09
4	5.00	3.40	1.80
5	0.10	0.20	0.02
6	0.05	0.04	0.10
7	0.54	0.16	0.24
Mitomycin C	7.10	8.80	2.20

1.6 细胞毒活性

以上化合物经 MTT 法进行细胞毒活性筛选, 结果表明, 化合物 1~7 对慢性髓原白血病细胞 (K562)、人胃癌细胞 (SGC-7901) 和人肝癌细胞 (SMMC-7721)的增殖显示了较强的生长抑制活性 (表 2)。

2 结果和讨论

本研究是国内首次对海南产见血封喉种子的

化学成分及其细胞毒活性进行研究, 从中分离鉴定出 7 个强心苷类化合物, 分别为杠柳苷元(1)、见血封喉阿洛糖苷(2)、见血封喉去氧阿洛糖苷(3)、毒毛旋花子苷元(4)、毒毛旋花子阿洛糖苷(5)、毒毛旋花子爪哇糖苷(6)和去葡萄糖桂竹香毒苷(7), 化合物 7 为首次从见血封喉种子中分离得到。体外细胞毒活性筛选结果表明, 化合物 1~7 均具有较强的细胞毒活性。化合物 2、3、5、6、7 的细胞毒活性强于化合物 1、4 的活性, 说明强心苷比强心苷苷元的活性强。前人通过强心苷类化合物的构效关系的研究发现双糖苷的细胞毒活性大于单糖苷, 而单糖苷活性又比苷元强<sup>[23-24]</sup>, 因此我们对见血封喉种子进行深入研究, 期待分离得到更多具有细胞毒活性的单糖和双糖强心苷类化合物, 从而为癌症的防治提供新的、具有自主知识产权的候选药物模型分子或先导化合物, 为进一步的研究与合理开发利用见血封喉植物资源提供科学依据。

参考文献

[1] Chun H Y(陈焕镛). Flora Hainanica Vol. 2 [M]. Beijing: Science Press, 1965: 384-386.(in Chinese)

[2] Editorial Committee Members of the Administration of Bureau of Traditional Chinese Medicine. Chinese Material Medica Vol. 2 [M]. Shanghai: Shanghai Science & Technology Press, 1999: 464-467. (in Chinese)

[3] Dai H F(戴好富). Records of Li Folk Medicine Vol. 2 [M]. Beijing: China Science and Technology Press, 2010: 16-17.(in Chinese)

[4] Wehrli W, Schindler O, Reichstein T. Die glykoside des milchsaftes von *Antiaris toxicaria* Lesch. aus Malaya sowie von *Antiaris africana* Engl. aus Kenya. Isolierungen [J]. Helv Chim Acta, 1962, 45(4): 1183-1205.

[5] Wehrli W. Die glykoside des milchsaftes von *Antiaris toxicaria* Lesch. Konstitution ser mitteilung von Malayosid und α-Antiosid [J]. Helv Chim Acta, 1962, 45(4): 1206-1211.

[6] Juslen C, Wehrli W, Reichstein T. Konstitution des antiarigenins und des antiosids vorlaugige mitteilung [J]. Helv Chim Acta, 1962, 45(7): 2285-2296.

[7] Muhlradt P, Weiss E K, Reichstein T. Die cardenolide der samen von *Antiaris toxicaria* Lesch. mitteilung: Isolierungen und identifizierungen [J]. Helv Chim Acta, 1964, 47(8): 2164-2185.

[8] Brandt R, Kaufmann H, Reichstein T. Die cardenolide von *Antiaris toxicaria* Lesch. Identifizierung von《Bogorosid》mit convalliosid sowie isolierung und partialsynthese von gluco-periplor hamnosid [J]. Helv Chim Acta, 1966, 49(8): 2469-2481.

[9] Carter C A, Forney R W, Gray E A, et al. Toxicarioside A. A new cardenolide isolated from *Antiaris toxicaria* latex-derived dart poison. Assignment of the <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR shifts for an antiarigenin aglycone [J]. Tetrahedron, 1997, 53(40): 13557-13566.

- [10] Catter C A, Cray E A, Schneider T L, et al. Toxicarioside B and Toxicarioside C. New cardenolides isolated from *Antiaris toxicaria* latex-derived dart poison [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53 (50): 16959–16968.
- [11] Hano Y, Mitsui P, Nomura T. Two new prenylaurones, antiarones A and B, from the root bark of *Antiaris toxicaria* Lesch. [J]. *Heterocycles*, 1990, 30(2): 1023–1030.
- [12] Hano Y, Mitsui P, Nomura T. Seven prenylphenols, antiarones C, D, E, F, G, H, and I from the root bark of *Antiaris toxicaria* Lesch. [J]. *Heterocycles*, 1990, 31(7): 1315–1324.
- [13] Que D M(阙东枚), Mei W L(梅文莉), Wu J(吴 娇), et al. Structure elucidation of flavonoids from *Antiaris toxicaria* roots [J]. *Chin J Org Chem* (有机化学), 2009, 29 (9): 1371–1375. (in Chinese)
- [14] Li H(李辉), Gan Y J(干玉娟), Mei W L(梅文莉), et al. Chemical constituents from the leaves of *Antiaris toxicaria* [J]. *J Trop Subtrop Bot*(热带亚热带植物学报), 2009, 17 (3): 302–304. (in Chinese)
- [15] Jiang M M, Dai Y, Gao H, et al. Cardenolides from *Antiaris toxicaria* as potent selective Nur77 modulators [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 56(7): 1005–1008.
- [16] Dai H F(戴好富), Gan Y J(干玉娟), Que D M(阙东枚), et al. Two new cytotoxic cardenolides from the latex of *Antiaris toxicaria* [J]. *J Asian Nat Prod Res*(亚洲天然产物研究), 2009, 11 (9): 832–837. (in Chinese)
- [17] Dai H F, Gan Y J, Que D M, et al. A new cytotoxic 19-Nor-cardenolide from the latex of *Antiaris toxicaria* [J]. *Molecules*, 2009, 14(9): 3694–3699.
- [18] Gan Y J(干玉娟), Mei W L(梅文莉), Zhao Y X(赵友兴), et al. A new cytotoxic cardenolide from the latex of *Antiaris toxicaria* [J]. *Chin Chem Lett* (中国化学快报), 2009, 20 (4): 450–452. (in Chinese)
- [19] Dai H F(戴好富), Mei W L(梅文莉), Gan Y J(干玉娟). The new use of preparation for anti-cancer drug of cardiac glycosides from *Antiaris toxicaria*: China, CN101156865 [P]. 20080409. (in Chinese)
- [20] Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays [J]. *J Immunol Methods*, 1983, 65(1/2): 55–63.
- [21] Junior P, Wichtl M. 3-epi-periplogenin: ein neues cardenolid aus *Adonis vernalis* [J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(10): 2193–2197.
- [22] Shrestha T, Kopp B, Bisset N G. The moraceae-based dart poisons of South America cardiac glycosides of *Maquira* and *Naucleopsis* species [J]. *J Ethnopharmacol*, 1992, 37(2): 129–143.
- [23] Kiuchi F, Fukao Y, Maruyama T, et al. Cytotoxic principles of a Bangladeshi crude drug, akond mul (roots of *Calotropis gigantea* L.) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, 46(3): 528–530.
- [24] Quaquebeke E V, Simon G, Andre A, et al. Identification of a novel cardenolide (2''-oxovoruscharin) from *Calotropis procera* and the hemisynthesis of novel derivatives displaying potent *in vitro* antitumor activities and high *in vivo* tolerance: Structure-activity relationship analyses [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(3): 849–856.