

山茱萸叶中1个新的倍半萜及其潜在神经保护活性

张靖柯^{1,2}, 朱登辉^{1,2}, 李孟^{1,2}, 解双双^{1,2}, 曾梦楠^{1,2}, 郑晓珂^{1,2*}, 冯卫生^{1,2*}

(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南省中药开发工程技术研究中心, 河南 郑州 450046)

摘要: 利用现代柱色谱技术, 如大孔吸附树脂、硅胶、凝胶及半制备液相等, 从山茱萸传统非药用部位山茱萸叶 50% 丙酮提取物中分离得到 5 个倍半萜类成分。通过现代波谱学技术以及电子圆二色谱 (ECD) 技术鉴定了化合物的结构, 分别为山茱萸新萜昔 A (1)、cornucadinoside B (2)、lacinilene C (3)、3,12-dihydroxycadalene (4)、cornucadinoside C (5)。其中, 化合物 1 为新化合物, 化合物 2~5 为首次从山茱萸叶中分离得到, 并且化合物 2 和 3 具有潜在神经保护活性。

关键词: 山茱萸叶; 倍半萜; 结构鉴定; 神经保护

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2025)04-1041-05

A new sesquiterpene from the leaves of *Cornus officinalis* and their potential neuroprotective activities

ZHANG Jing-ke^{1,2}, ZHU Deng-hui^{1,2}, LI Meng^{1,2}, XIE Shuang-shuang^{1,2}, ZENG Meng-nan^{1,2},
ZHENG Xiao-ke^{1,2*}, FENG Wei-sheng^{1,2*}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. The Engineering and Technology Center for Chinese Medicine Development of Henan Province, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Five sesquiterpenoids were isolated from a 50% acetone extract of *Cornus officinalis* leaves, a traditional non-medicinal part of *Cornus officinalis*, using modern column chromatographic techniques such as macroporous adsorbent resins column, silica gel column, chromatography gel column and semi-preparative liquid chromatography techniques. Their structures were identified by modern wave spectroscopy techniques and electronic circular dichroism (ECD) and assigned as cornurtone A (1), cornucadinoside B (2), lacinilene C (3), 3,12-dihydroxycadalene (4), cornucadinoside C (5). Compound 1 was new compound and compounds 2–5 were first isolated from leaves of *Cornus officinalis*. Compounds 2 and 3 had potential neuroprotective activities.

Key words: *Cornus officinalis* leaf; sesquiterpene; structure identification; neuroprotective activity

山茱萸为山茱萸科 (Cornaceae) 山茱萸属 (*Cornus*) 植物山茱萸 (*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.) 的干燥成熟果实, 我国传统名贵中药材之一, 始载于《神农本草经》, 列为中品, 具有补益肝肾、涩精固脱的作用。临床上用于治疗眩晕耳鸣、腰膝酸痛、阳痿遗精、崩漏带

下、大汗虚脱、内热消渴等。现代研究表明山茱萸的化学成分主要包括萜类、鞣质类、黄酮类、木脂素类^[1-3]等, 药理活性主要有抗骨质疏松、降血糖、抗肿瘤、神经保护、抗氧化、保肝^[4-6]等方面的作用。

山茱萸为药食同源中药材, 其使用量和开发力度也在逐日增加, 寻找山茱萸有效资源的开发利用显得尤为重要。而作为传统非药用部位的山茱萸叶在山茱萸资源利用过程中, 多作为废弃物, 造成严重资源浪费现象, 查阅文献发现, 对于山茱萸叶的研究鲜有报道。基于此, 本实验以山茱萸叶为研究对象, 对其倍半萜类化

收稿日期: 2024-09-02; 修回日期: 2025-01-13.

基金项目: 中央引导地方科技发展专项资助项目 (豫财科[2016]149); 河南省高等学校重点科研项目 (24A360017).

*通讯作者 E-mail: Zhengxk2006@163.com; fwsh@hactcm.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0847

学成分进行研究,从中共分离得到5个化合物,分别为山茱萸新萜苷A (**1**)、cornucadinoside B (**2**)、lacinilene C (**3**)、3,12-dihydroxycadalene (**4**)、cornucadinoside C (**5**),结构见图1。其中,化合物**1**为新化合物,化合物**2**~**5**为首次从山茱萸叶中分离得到,对化合物**1**~**5**进行 $A\beta_{25-35}$ 诱导N9细胞损伤的保护作用筛选,结果显示:化合物**2**和**3**对 $A\beta_{25-35}$ 诱导N9细胞损伤细胞活力显著提高,EC₅₀值分别为:22.7、40.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,为山茱萸资源的进一步开发和利用奠定了物质基础。

结果与讨论

1 结构鉴定

化合物**1**,白色无定形粉末,易溶于甲醇、丙酮等溶剂。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -45.127$ (c 0.01, CH_3OH); HR-ESI-MS m/z 431.167 9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{Na}$),确定化合物的分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_8$ 。红外光谱中,存在甲基(2968 cm^{-1})和羰基(1660 cm^{-1})等特征吸收峰。在 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD)中,低场芳香区中 δ_{H} 7.50 (1H, s)、7.48 (1H, s)、5.97 (1H, s) 三组质子信号。 δ_{H} 5.05 (1H, d, $J = 7.3$ Hz) 结合 δ_{H} 3.88 (1H, dd, $J = 12.1, 2.0$ Hz), 3.73 (1H, dd, $J = 12.1, 4.6$ Hz) 以及 δ_{H} 3.27~3.75 (4H, m) 推测结构中可能存在一个葡萄糖的结构片段,根据其端基氢的偶合常数 $J = 7.3$ Hz,确定葡萄糖为 β 。经酸水解,确定葡萄糖的绝对构型为 D -葡萄糖($t_{\text{R}} = 18.3$ min)。除此之外,在高场区 δ_{H} 2.32 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.29 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.26 (3H, d, $J = 6.7$ Hz) 提示该化合物中存在四个甲基取代基。在 $^{13}\text{C NMR}$

(125 MHz, CD_3OD)中共显示21个碳信号,其中 δ_{C} 206.9为酮羰基碳信号,8个不饱和碳信号(δ_{C} 164.9, 158.6, 147.8, 129.0, 128.0, 124.1, 117.3, 113.0),一组葡萄糖碳信号(δ_{C} 101.9, 78.2, 77.5, 74.9, 71.1, 62.4),4个甲基碳信号(δ_{C} 16.4, 22.3, 22.6, 32.8)。在HMBC谱中, δ_{H} 3.28 (1H, s)与 δ_{C} 22.3, 22.6, 117.3, 124.1, 164.9具有远程相关关系,提示 δ_{H} 3.28/30.1次甲基连接在结构的C-7(δ_{C} 164.9)位上; δ_{H} 5.97与 δ_{C} 22.3, 30.3, 77.3, 124.5, 147.8, 164.9, 206.9具有远程相关关系; δ_{H} 1.47与 δ_{C} 77.5, 147.8, 207.3具有远程相关关系,提示存在不饱和六元酮的结构片段。根据 δ_{H} 5.05与 δ_{C} 158.8具有远程相关关系,提示葡萄糖连接苷元的位置在C-3位上。综合以上信息可以推测出化合物**1**的平面结构,其主要HMBC相关关系见图2。

为进一步明确化合物**1**的绝对构型,测定了其ECD图谱(图3),采用[B3LYP/6-31G(d), MeOH]水平上的TDDFT方法计算。通过模拟计算ECD,当C-10位为 R 构型时,化合物的理论计算ECD谱与实际测试图一致,进而确定化合物**1**的立体构型。综合以上NMR数据分析,确定化合物的结构类型为倍半萜烯苷类化合物。查阅国内外文献^[7],未见相关报道,确定化合物为新化合物,命名为山茱萸新萜苷A。其NMR数据归属见表1。

2 化合物**1**的酸水解

称取化合物**1** (2.3 mg),加入 $2\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl溶液2 mL,封闭,80 $^{\circ}\text{C}$ 水浴加热3 h,静置放冷,氮吹仪吹干样品。然后加入蒸馏水(2 mL),加入等体积乙酸乙酯萃取3次,合并水相层,采用高效液相色谱分析,分析

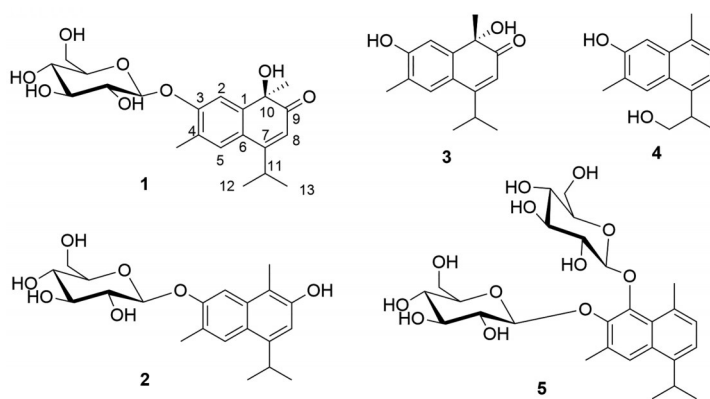


Figure 1 Chemical structures of compounds 1-5

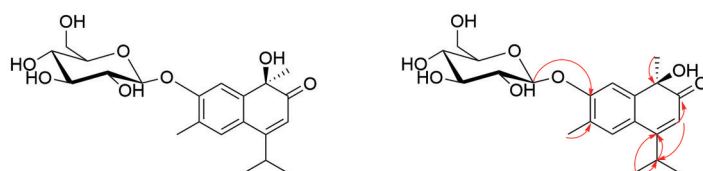


Figure 2 The structure and the key HMBC (H→C) correlations of compound 1

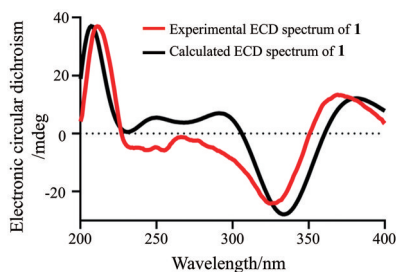


Figure 3 Experimental and calculated electronic circular dichroism (ECD) spectra of compound 1

Table 1 ^1H NMR and ^{13}C NMR spectral data of compound 1 (500 MHz/125 MHz, CD_3OD)

No.	δ_{H}	δ_{C}	No.	δ_{H}	δ_{C}
1	-	128.0	12	1.26 (3H, d, $J = 6.7$ Hz)	22.3
2	7.48 (1H, s)	113.0	13	1.29 (3H, d, $J = 6.7$ Hz)	22.6
3	-	158.6	14	1.47 (3H, s)	32.8
4	-	147.6	15	2.32 (3H, s)	16.3
5	7.50 (1H, s)	129.0	1'	5.05 (1H, d, $J = 7.3$ Hz)	101.9
6	-	124.1	2'	-	74.9
7	-	164.9	3'	-	78.1
8	5.97 (1H, s)	117.3	4'	3.27-3.75 (4H, m)	71.1
9	-	206.9	5'	-	78.2
10	-	77.5	6'	3.88 (1H, dd, $J = 12.1, 2.0$ Hz)	62.4
				3.73 (1H, dd, $J = 12.1, 4.6$ Hz)	
11	3.28 (1H, s)	30.1			

条件为: Chiralpak AD-H 色谱柱 (250 mm \times 4.6 mm), 正己烷-乙醇-三氟乙酸 (750:250:0.25) 为流动相 (0.5 mL \cdot min $^{-1}$), 蒸发光散射检测器 (ELSD, 漂移管温度为 75 $^{\circ}\text{C}$, 气体压力为 20.0 psi, 柱温为 30 $^{\circ}\text{C}$) 对化合物 1 的水解产物进行分析, 通过比较相同液相条件下 *D*-葡萄糖标准品水溶液的保留时间, 两者保留时间一致 ($t_{\text{R}} = 18.3$ min), 确定化合物 1 中所含葡萄糖为 *D*-葡萄糖。

3 神经保护活性

采用 MTT 法对化合物神经保护活性进行筛选, 与正常组相比, $\text{A}\beta_{25-35}$ 模型组细胞活力显著降低 ($P < 0.01$), 在 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下, 化合物 2 和 3 对 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导 N9 细胞损伤细胞活力显著提高, 化合物 1、4、5 没有明显活性。经测定, 化合物 2 和 3 的 EC_{50} 值分别为: 22.7、40.6 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

实验部分

核磁共振仪 (Bruker AVANCE III 500) 和高分辨质谱仪 (Bruker maxis HD 型飞行时间), 德国布鲁克公司; OSB-2000 型旋转蒸发仪、N-1111 型冷冻水循环装置和 NVP-1000 型隔膜真空泵, 上海埃朗科技有限公司; LC-52 型半制备高效液相色谱仪和 UV-200 型紫外检测器, 北京世安有限公司; 高效液相色谱仪和蒸发光

检测器 (美国安捷伦公司)。

色谱柱填料: Sephadex LH-20 (GE Pharmacia Biotech, 美国); Diaion HP-20 和 MCI Gel CHP-20 (三菱化学公司, 日本); Toyopearl HW-40 (TOSON, 日本); ODS (40~60 μm) 和 YMC-Pack ODS-A 色谱柱 (250 mm \times 20 mm, 5 μm , 日本 YMC 有限公司)。

甲醇 (色谱纯, 天津致远化学试剂有限公司); 乙腈 (色谱纯) 和氘代溶剂购买于美国天地有限公司; 其他所用试剂正丁醇、甲醇、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、乙醇均为分析纯 (天津富宇化学试剂有限公司); N9 小鼠小胶质细胞 (HTX1877) 购自欧特生物科技 (深圳) 有限公司; 胎牛血清 (杭州四季青公司); DMEM 培养基 (Gibco Invitrogen, 2082064); 氨苄青霉素 (批号: A6920)、链霉素 (批号: S8290) 和 MTT (批号: M8180, 纯度 $\geq 98\%$) 购自于北京索莱宝科技有限公司; $\text{A}\beta_{25-35}$ (批号: P14872) 购买于上海生工生物工程有限公司; PBS 缓冲液 (浓度: KH_2PO_4 2 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 8 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 NaCl 136.0 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 KCl 2.6 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 所有实验所用蒸馏水及超纯水, 均为实验室自制。

山茱萸叶采自河南省南阳市西峡县太平镇山茱萸种植基地, 晒干, 备用。经河南中医药大学董诚明教授鉴定为山茱萸科 (Cornaceae) 山茱萸属 (*Cornus*) 山茱萸 (*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc) 植物的干燥叶, 留样样品 (NO.20180907) 存放于河南中医药大学药学院河南省工程技术研究中心提取与分离实验室。

1 提取分离

取干燥山茱萸叶 10 kg, 粉碎后, 采用室温下组织破碎提取, 提取溶剂为 50% 丙酮, 提取 3 次, 成分提取充分, 滤液沉降 1 周过滤, 减压浓缩得到总提取物 (2.4 kg)。总浸膏加水溶解后, 按照溶剂极性大小分别进行萃取, 得到石油醚部位 (50.2 g) 脂溶性成分、乙酸乙酯部位 (255.0 g) 中等极性成分、正丁醇部位 (334.0 g) 偏大极性成分及水溶性部位 (1.71 kg)。

正丁醇部位 (334.0 g) 加水溶解充分搅拌, 尽量溶解充分, 上 Diaion HP-20 大孔吸附树脂柱色谱, 依次用水、10%、20%、30%、50%、70%、95% 的乙醇-水系统进行梯度洗脱, 各部位洗脱液经减压浓缩, 冷冻干燥, 得到水洗脱组分 Fr. 1 (20.4 g)、10% 乙醇洗脱组分 Fr. 2 (26.7 g)、20% 乙醇洗脱组分 Fr. 3 (63.2 g)、30% 乙醇洗脱组分 Fr. 4 (52.6 g)、50% 乙醇洗脱组分 Fr. 5 (72.7 g)、70% 乙醇洗脱组分 Fr. 6 (79.1 g)、95% 乙醇洗脱组分 Fr. 7 (19.0 g)。Fr. 3 上 Toyopearl HW-40C 凝胶柱, 以甲醇-水 (0:100、10:90、20:80、30:70、100:0) 梯度洗脱, 得到 10 个组分 Fr. 3-1~Fr. 3-10。Fr. 3-3 (10.9 g) 上

Sephadex凝胶色谱柱,以甲醇-水(5:95~50:50)梯度洗脱分别得到6个组分(Fr.3-3-1~Fr.3-3-6),Fr.3-3-1(57.4 mg)经HPLC制备液相分离得到化合物**5**(乙腈-水14:86, $t_R = 16.6$ min, 11.5 mg)。Fr.3-3-2(2.9 g)上ODS反相硅胶柱,甲醇-水(5:95~50:50)梯度洗脱得到4个组分(Fr.3-3-2-1~Fr.3-3-2-4),其中Fr.3-3-2-2(28.3 mg)经HPLC制备液相分离得到化合物**1**(乙腈-水15:85, $t_R = 18.6$ min, 5.8 mg),**2**(乙腈-水17:83, $t_R = 20.9$ min, 8.9 mg);Fr.3-3-2-3经HPLC制备液相分离得到化合物**3**(乙腈-水22:78, $t_R = 23.6$ min, 4.6 mg),**4**(乙腈-水19:81, $t_R = 20.5$ min, 9.7 mg)。

2 结构鉴定

化合物**1**,白色无定形粉末,易溶于甲醇、丙酮等溶剂。[α] $_D^{20} -45.127$ (c 0.01, CH₃OH);HR-ESI-MS m/z 431.167 9 [M+Na]⁺ (calcd. for C₂₁H₂₈O₈Na),化合物的分子式为C₂₁H₂₈O₈。ECD光谱显示在212 nm处具有一个正Cotton效应,在330 nm处具有一个负Cotton效应;UV(CH₃OH) λ_{max} (log ϵ): 205 (8.27), 220 (5.44), 247 (5.07), 330 (3.01);IR (iTR) ν_{max} cm⁻¹: 3 391, 2 968, 2 926, 1 660, 1 559, 1 076等吸收。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD)和¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD)见表1。

化合物**2**,白色无定形粉末,¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H : 7.52 (1H, s, H-2), 7.76 (1H, s, H-5), 3.50 (1H, m, H-11), 1.34 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-12), 1.32 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-13), 2.40 (3H, s, H-14), 2.42 (3H, s, H-15), 5.05 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-1'), 3.39~3.70 (4H, m, H-2'~H-5'), 3.95 (1H, dd, $J = 12.1, 2.3$ Hz, H-6'a), 3.74 (1H, dd, $J = 12.1, 6.5$ Hz, H-6'b);¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C : 122.3 (C-1), 107.8 (C-2), 156.1 (C-3), 125.5 (C-4), 125.7 (C-5), 136.1 (C-6), 144.0 (C-7), 113.6 (C-8), 152.7 (C-9), 113.2 (C-10), 29.3 (C-11), 24.0 (C-12), 24.0 (C-13), 10.8 (C-14), 17.2 (C-15), 102.8 (C-1'), 75.1 (C-2'), 78.4 (C-3'), 71.6 (C-4'), 78.5 (C-5'), 62.7 (C-6')。以上NMR数据分析并结合参考文献^[8],确定化合物的结构为cornucadinoside B。

化合物**3**,白色粉末,¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ_H : 7.15 (1H, s, H-2), 7.38 (1H, s, H-5), 5.77 (1H, s, H-8), 3.22 (1H, m, H-11), 1.17 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-12), 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-13), 2.13 (3H, s, H-14), 1.28 (3H, s, H-15);¹³C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ_C : 119.7 (C-1), 112.4 (C-2), 157.3 (C-3), 122.5 (C-4), 127.6 (C-5), 146.9 (C-6), 162.1 (C-7), 115.0 (C-8), 204.0 (C-9), 75.4 (C-10), 28.1 (C-11), 22.1 (C-12), 21.8 (C-13), 28.1 (C-14), 15.7 (C-15)。综上结合文献^[7]数据,确定该化合物的结构为lacinilene C。

化合物**4**,白色粉末,¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ_H : 7.22 (1H, s, H-2), 7.87 (1H, s, H-5), 7.02 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-8), 7.11 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-9), 3.68 (1H, m, H-11), 3.84 (1H, dd, $J = 10.6, 5.0$ Hz, H-12a), 3.54 (1H, dd, $J = 10.6, 8.4$ Hz, H-12b), 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-13), 2.52 (3H, s, H-14), 2.32 (3H, s, H-15);¹³C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ_C : 127.0 (C-1), 105.9 (C-2), 154.1 (C-3), 133.6 (C-4), 125.6 (C-5), 126.6 (C-6), 137.5 (C-7), 119.7 (C-8), 124.8 (C-9), 130.3 (C-10), 36.6 (C-11), 67.9 (C-12), 17.4 (C-13), 18.6 (C-14), 16.2 (C-15)。以上NMR数据分析,结合参考文献^[9],确定该化合物为3,12-dihydroxycadalene。

化合物**5**,白色粉末,¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H : 7.74 (1H, s, H-5), 7.18 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-8), 7.10 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-9), 3.62 (1H, m, H-11), 1.34 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-12), 1.32 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-13), 2.49 (3H, s, H-14), 2.91 (3H, s, H-15), 5.71 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-1'), 3.16~3.69 (6H, m, H-2'~H-5'), 5.37 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-1''), 3.16~3.69 (6H, m, H-2''~H-5'');¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C : 130.4 (C-1), 145.6 (C-2), 145.6 (C-3), 134.2 (C-4), 122.1 (C-5), 131.7 (C-6), 142.6 (C-7), 121.7 (C-8), 129.5 (C-9), 133.8 (C-10), 29.6 (C-11), 24.0 (C-12), 23.9 (C-13), 25.8 (C-14), 18.6 (C-15), 102.6 (C-1'), 76.1 (C-2'), 78.2 (C-3'), 71.8 (C-4'), 78.4 (C-5'), 62.5 (C-6'), 103.3 (C-1''), 76.1 (C-2''), 78.4 (C-3''), 72.0 (C-4''), 78.4 (C-5''), 62.6 (C-6'')。经过以上数据分析,结合参考文献^[10],确定化合物为cornucadinoside C。

3 神经保护作用活性筛选

取液氮冻存的N9细胞于37℃水浴锅融化至冰水共存状态,1 000 r·min⁻¹离心5 min,弃上清后将细胞转入含有10% FBS的DMEM培养基的培养皿中(青、链霉素均为100 u·mL⁻¹),于5% CO₂的37℃恒温培养箱培养,待细胞长至布皿80%~90%进行传代。

N9细胞于37℃、5% CO₂培养箱中培养至对数生长期,按照细胞密度为每毫升 2×10^4 个,每孔200 μ L接种于96孔板中,24 h后分为正常组(CON)、模型组(A β_{25-35} , 5 μ mol·L⁻¹)和给药组(10 μ mol·L⁻¹ + A β_{25-35} , 5 μ mol·L⁻¹),培养24 h后,每孔加入MTT溶液(5 mg·mL⁻¹) 20 μ L,继续培养4 h,小心吸净培养液,每孔加入DMSO 150 μ L,振荡10 min使其完全溶解。酶标仪490 nm测定各孔吸光度值(OD),计算细胞活力。

实验数据采用SPSS 26.0进行统计学分析,以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 $P < 0.05$ 表示具有显著性差异, $P < 0.01$ 表示具有极显著性差异。

作者贡献: 张靖柯为本文第一作者, 负责实验、结构鉴定和撰写论文; 朱登辉负责化合物前期的提取与粗分; 曾梦楠负责活性筛选与数据处理; 解双双、李孟负责指导实验过程中遇到的困难和问题; 郑晓珂负责课题的指导以及神经保护作用活性筛选的实验设计; 冯卫生负责文章审阅并最终定稿。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Fan Q, Chen XB, Rong L, et al. Research progress on chemical constituents, bioactivities, formula applications and quality control of *Cornus officinalis* [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2020, 32: 1244-1258.
- [2] Zhao M, Li L, Cao W, et al. Effects of different drying methods on the properties, stability, and controlled release of *Cornus officinalis* flavonoids microparticles [J]. J Food Sci, 2023, 88: 2313-2324.
- [3] Huang J, Zhang Y, Dong L, et al. Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 213: 280-301.
- [4] Li M, Zhang J, Jiang L, et al. Neuroprotective effects of morroniside from *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc against Parkinson's disease via inhibiting oxidative stress and ferroptosis [J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23: 218.
- [5] Ma W, Wang KJ, Cheng CS, et al. Bioactive compounds from *Cornus officinalis* fruits and their effects on diabetic nephropathy [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153: 840-845.
- [6] Yu L, Bai X, Che RM, et al. Protective effect of cornuside injured on SH-SY5Y cell induced by H₂O₂ [J]. Chin Med Pharmacol Clin (中药药理与临床), 2020, 36: 95-100.
- [7] Yang Y, Wang YD, Xing HH, et al. A new sesquiterpene from seeds of *Cassia occidentalis* and its cytotoxicity [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2016, 41: 3256-3259.
- [8] Shin BK, Kim J, Kang KS, et al. A new naphthalene glycoside from *Chimaphila umbellata* inhibits the RANKL-stimulated osteoclast differentiation [J]. Arch Pharm Res, 2015, 38: 2059-2065.
- [9] Silva GH, Teles HL, Zanardi LM, et al. Cadinane sesquiterpenoids of *Phomopsis cassiae*, an endophytic fungus associated with *Cassia spectabilis* (Leguminosae) [J]. Phytochemistry, 2006, 67: 1964-1969.
- [10] Liu JJ, Zhang JK, Zhang QQ, et al. A new nucleoside from the *Oenothera biennis* L. [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2022, 57: 1840-1844.