

## 东方泽泻中一个新的呋喃 $\alpha$ -丁烯内酯及其潜在的抗肺纤维化活性

朱登辉<sup>1,2</sup>, 郭彭莉<sup>1,2</sup>, 陶思琦<sup>1,2</sup>, 张靖柯<sup>1,2</sup>, 曾梦楠<sup>1,2</sup>, 郑晓珂<sup>1,2,3</sup>, 冯卫生<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 河南中医药大学药学院, 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;  
3. 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450046)

**摘要:** 采用硅胶柱色谱、凝胶柱色谱以及高效液相色谱等技术手段从东方泽泻 (*Alisma orientale*) 块茎 50% 丙酮提取物中分离得到 4 个呋喃 $\alpha$ -丁烯内酯类化合物。通过现代波谱学技术和电子圆二色谱 (ECD) 鉴定了化合物的结构, 分别为 (5*R*)-5-hydroxy-3,4-dimethylfuran-2(5*H*)-one (**1**)、5-hydroxy-3,5-dimethylfuran-2(5*H*)-one (**2**)、5-hydroxy-4-(1-methylethyl)-2(5*H*)-furanone (**3**) 以及 alismanoid A (**4**)。其中, 化合物**1**为新化合物, 化合物**2**~**4**为首次从东方泽泻中分离得到, 化合物**1**~**4**具有潜在的抗肺纤维化活性。

**关键词:** 东方泽泻; 呋喃 $\alpha$ -丁烯内酯; 结构鉴定; 抗肺纤维化

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)07-2058-04

## A new furan $\alpha$ -butenolactones from *Alisma orientale* and their potential antifibrotic activities

ZHU Deng-hui<sup>1,2</sup>, GUO Peng-li<sup>1,2</sup>, TAO Si-qi<sup>1,2</sup>, ZHANG Jing-ke<sup>1,2</sup>, ZENG Meng-nan<sup>1,2</sup>,  
ZHENG Xiao-ke<sup>1,2,3</sup>, FENG Wei-sheng<sup>1,2,3\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Engineering and Technology Center for Chinese Medicine Development of Henan Province, Zhengzhou 450046, China; 3. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases by Henan Province and Ministry of Education of China, Zhengzhou 450046, China)

**Abstract:** Four furan  $\alpha$ -butenolactones were isolated from 50% acetone extract of tuber of *Alisma orientale* by silica gel column, chromatography gel column and high performance liquid chromatography techniques. Their structures were identified by modern wave spectroscopy techniques and electronic circular dichroism (ECD) and assigned as (5*R*)-5-hydroxy-3,4-dimethylfuran-2(5*H*)-one (**1**), 5-hydroxy-3,5-dimethylfuran-2(5*H*)-one (**2**), 5-hydroxy-4-(1-methylethyl)-2(5*H*)-furanone (**3**) and alismanoid A (**4**). Compound **1** was new compound and compounds **2** - **4** were first isolated from *Alisma orientale*. Compound **1**-**4** had potential antifibrotic activities.

**Key words:** *Alisma orientale*; furan  $\alpha$ -butenolactone; structure identification; antifibrotic

中药泽泻为泽泻科 (*Alismataceae*) 植物东方泽泻 (*Alisma orientale*) 或泽泻 (*Alisma plantago-aquatica*) 的干燥块茎, 性寒, 味甘、淡, 具有利水渗湿、泄热以及化浊降脂之功效, 临床上常用于治疗小便不利、水肿胀

满、热涩淋痛以及高脂血症等症<sup>[1]</sup>。目前, 从泽泻中分离出来的化合物主要包括三萜、二萜、倍半萜以及生物碱, 并经现代药理学研究表明, 这些化合物具有利尿、肾脏保护、降血脂、保肝、降血糖以及抗癌等诸多药理活性<sup>[2-4]</sup>。

肺纤维化是一种极为难以治疗的呼吸系统疾病, 成纤维细胞增殖、大量细胞外基质聚集、肺组织结构破坏是肺纤维化的主要病理特点<sup>[5]</sup>。转化生长因子- $\beta$

收稿日期: 2023-12-06; 修回日期: 2024-02-19.

基金项目: 中央引导地方科技发展专项资助项目 (14104349).

\*通讯作者 E-mail: fwsh@hactcm.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-1368

(TGF- $\beta$ )是目前公认的诱导组织发生纤维化改变的重要因子,其中TGF- $\beta$ 1是促进肺组织纤维化的启动因子,TGF- $\beta$ 1所介导的TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路可调控靶基因转录及蛋白表达,诱导肺纤维化<sup>[6]</sup>。目前,治疗肺纤维化的临床药物主要有糖皮质激素、吡非尼酮、尼达尼布以及N-乙酰半胱氨酸等,但这些药物均存在诸多不良反应,导致肺纤维化患者的生存质量过低<sup>[7]</sup>。

目前有研究表明,中药泽泻能够明显抑制肺组织内TGF- $\beta$ 1的表达,能有效减轻模型大鼠的肺纤维化病理进程<sup>[8]</sup>。为进一步探究中药泽泻抗肺纤维化的物质基础,本课题从东方泽泻50%丙酮提取物中分离得到4个呋喃 $\alpha$ -丁烯内酯类化合物,分别鉴定为(5*R*)-5-hydroxy-3,4-dimethylfuran-2(5*H*)-one (**1**)、5-hydroxy-3,5-dimethylfuran-2(5*H*)-one (**2**)、5-hydroxy-4-(1-methylethyl)-2(5*H*)-furanone (**3**)以及alismanoid A (**4**),结构见图1。其中,化合物**1**为新化合物,化合物**2**~**4**为首次从东方泽泻中分离得到。对化合物**1**~**4**进行抗肺纤维化活性筛选,结果表明,化合物**1**~**4**能够明显改善TGF- $\beta$ 1诱导的人正常肺上皮细胞(BEAS-2B)细胞损伤,显著提高BEAS-2B细胞活力。

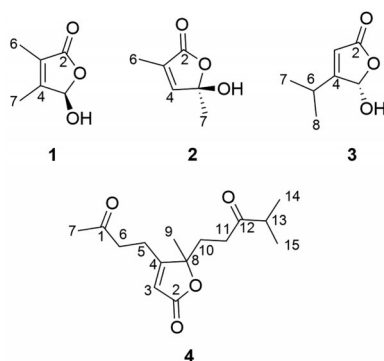


Figure 1 Chemical structures of compounds 1-4

## 结果与讨论

### 1 结构鉴定

化合物**1** 淡黄色固体,HR-ESI-MS: 151.036 6 [M+Na]<sup>+</sup> (计算值151.036 5),  $[\alpha]_D^{20}$ : +23.039, 分子式为C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, 红外光谱中存在羟基(3 369.40 cm<sup>-1</sup>)和羰基(1 750.64 cm<sup>-1</sup>)的特征吸收峰。在化合物**1**的<sup>1</sup>H NMR中,观察到在高场区具有两个甲基信号 $\delta_H$  1.97 (3H, s, H-7), 1.78 (3H, s, H-6), 低场区观察到一个连氧氢信号 $\delta_H$  5.85 (1H, s, H-5), 归属数据见表1。化合物**1**的<sup>13</sup>C NMR显示6个碳信号,包括两个甲基碳、1个二氧次甲基碳以及3个季碳信号(包括1个酯羰基、两个烯碳信号),其中1个酯羰基和两个烯碳组成了1个 $\alpha,\beta$ -不饱和酯 $\delta_C$  174.9 (C-2), 158.6 (C-4), 126.2 (C-3)。在

HMBC谱中, $\delta_H$  1.78 (H-6)与 $\delta_C$  174.9 (C-2)、158.6 (C-4)、126.2 (C-3)具有远程相关,证明C-6直接与C-3相连;同理,根据 $\delta_H$  1.97 (H-7)与 $\delta_C$  158.6 (C-4)、126.2 (C-3)、100.5 (C-5)具有HMBC远程相关,证明C-5与C-7均与C-4直接相连;此外, $\delta_H$  5.85 (H-5)与 $\delta_C$  174.9 (C-2)在HMBC谱图中具有远程相关关系,由此确定该化合物存在一个内酯结构片段。综合以上信息可以推测出化合物**1**的平面结构,详见图2,其主要HMBC相关关系见图3。

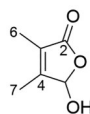


Figure 2 Planar structure of compound 1

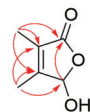


Figure 3 Key HMBC (H→C) correlations of compound 1

化合物**1**的波谱数据与5-hydroxy-3,4-dimethylfuran-2(5*H*)-one<sup>[9]</sup>数据完全相同,表明两者的平面结构完全相同。为了进一步确定化合物**1**的绝对构型,测定了其圆二色谱,采用[B3LYP/6-31G(d), MeOH]水平上的TDDFT方法计算。通过模拟计算,当C-4位为*R*构型时,化合物的理论计算ECD谱与实际测试图较为一致,进而确定化合物**1**的立体构型(图4)。因此,鉴定化合物**1**的结构为(5*R*)-5-hydroxy-3,4-dimethylfuran-2(5*H*)-one,数据归属见表1;经Sci-finder检索后确定其为新化合物。

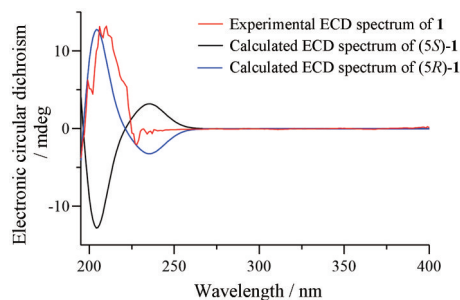


Figure 4 Experimental and calculated electronic circular dichroism (ECD) spectra of compound 1

### 2 抗肺纤维化活性

采用MTT法测试了化合物**1**~**4**对TGF- $\beta$ 1诱导BEAS-2B细胞损伤的影响。结果显示,化合物**1**~**4**在10  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 剂量下能够明显改善TGF- $\beta$ 1诱导的BEAS-2B细胞损伤,显著提高BEAS-2B细胞活力,数

**Table 1**  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectral data of compound **1** (500/125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
2		174.9
3		126.2
4		158.6
5	5.85 (1H, s)	100.5
6	1.78 (3H, s)	8.3
7	1.97 (3H, s)	11.3

据详见表2, 提示化合物**1**~**4**具有潜在的抗肺纤维化活性。

**Table 2** Potential antifibrotic activities of compounds **1**–**4**.  $^{##}P < 0.01$  vs CON;  $^{**}P < 0.01$  vs TGF- $\beta$ 1

Group	Dose	Cells viability
CON	–	1.521 $\pm$ 0.002
TGF- $\beta$ 1	1 ng·mL $^{-1}$	1.00 $\pm$ 0.008 $^{##}$
<b>1</b>	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	1.298 $\pm$ 0.014 $^{**}$
<b>2</b>	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	1.319 $\pm$ 0.010 $^{**}$
<b>3</b>	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	1.457 $\pm$ 0.017 $^{**}$
<b>4</b>	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	1.506 $\pm$ 0.017 $^{**}$

## 实验部分

所用仪器为 Bruker AVANCE III 500 核磁共振仪、Bruker maxis HD 型飞行时间质谱 (德国布鲁克公司); LC-20 AR 型制备液相色谱仪 (日本岛津制作所); YMC-Pack ODS-A 色谱柱 (250 mm $\times$ 10 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 日本 YMC Co., Ltd. 公司); OSB-2000 型旋转蒸发器、N-1111 型冷冻水循环装置、NVP-1000 型隔膜真空泵 (上海爱朗仪器有限公司); AB204-N 万分之一精密分析天平 (瑞士 Mettler-Toledo 公司); 暗箱式紫外透射仪 (上海宝山顾村电光仪器厂); BEAS-2B (中国科学院上海细胞库); 3111 型二氧化碳培养箱、Multiskan MK3 酶标仪 (美国 Thermo Fisher 公司); ECLPSE TS100 倒置显微镜 (日本 Nikon 公司); Centrifuge-5804R 高速离心机 (德国 Eppendorf 公司); Advantage A10 超纯水仪 (德国 Sartorius 公司); BCD-206TAS 超低温冰箱 (中国海尔公司); DZF-6050B 真空干燥箱 (北京恒泰丰科试验设备有限公司); HVA-85 高压灭菌锅 (日本 Hirayama 公司) 以及 90-3 型双向定时恒温磁力搅拌器 (上海楚定分析仪器有限公司)。

所用试剂分别为色谱甲醇 (天津四友精细化学品有限公司); 色谱乙腈 (美国天地有限公司); 分析甲醇、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正丁醇 (天津市富宇精细化工有限公司); Toyopearl HW-40 (日本 TOSOH 公司); 200-300 目硅胶 H、10~40  $\mu\text{m}$  薄层层析硅胶 (青岛海洋化工厂); 胎牛血清 (FBS, 杭州四季青公司); DMEM 高糖培养基 (美国 Gibco Invitrogen 公司); 氨苄

青霉素、链霉素 (德国 Sigma 公司); TGF- $\beta$ 1 (美国 PeproTech 公司); 噻唑蓝 (MTT, 北京索莱宝科技有限公司) 以及二甲基亚砷 (DMSO, 上海麦克林生物科技有限公司)。

东方泽泻于 2022 年 6 月 18 日采自福建省吉阳镇, 经河南中医药大学董诚明教授鉴定为东方泽泻 (*Alisma orientale*) 的干燥块茎, 凭证标本号 (DFZX20220618) 保存于河南省中药开发工程技术研究中心。

## 1 提取分离

东方泽泻干燥块茎 45 kg, 用 50% 丙酮室温浸渍 24 h, 组织破碎提取 3 次, 过滤, 合并滤液后减压浓缩得浸膏 9.8 kg。将东方泽泻总浸膏用 16 L 水溶解, 并依次用等量的石油醚、二氯甲烷、乙酸乙酯以及正丁醇各萃取 6 次后得石油醚部位、二氯甲烷部位、乙酸乙酯部位、正丁醇部位和水部位。各部位浓缩干燥后, 将二氯甲烷部位 (280.6 g) 用甲醇溶解, 200~300 目硅胶拌样装柱, 以不同体积比例的二氯甲烷: 甲醇 (100:0 $\rightarrow$ 1:1) 进行梯度洗脱, 得到 11 个组分 Fr. 1~Fr. 11。Fr. 3 (11.3 g) 经硅胶柱色谱 (200~300 目) 用石油醚: 乙酸乙酯 (5:1 $\rightarrow$ 1:2) 进行梯度洗脱得到 4 个组分 Fr. 3-1~3-4。Fr. 3-1 (3.2 g) 经 Toyopearl HW-40C 凝胶柱色谱, 用 50% 甲醇等度洗脱, 得到 6 个组分 Fr. 3-1-1~3-1-6。Fr. 3-1-3 (301.5 mg) 经半制备型高效液相 (乙腈-水 12:88) 分离纯化得到化合物 **1** (3.2 mg,  $t_{\text{R}} = 13.3$  min) 和 **2** (9.4 mg,  $t_{\text{R}} = 14.2$  min)。Fr. 3-1-1 (98.3 mg) 经半制备型高效液相 (乙腈-水 11:89) 分离纯化得到化合物 **3** (4.1 mg,  $t_{\text{R}} = 16.5$  min)。Fr. 3-1-6 (35.7 mg) 经半制备型高效液相 (乙腈-水 13:87) 分离纯化得到化合物 **4** (10.2 mg,  $t_{\text{R}} = 11.5$  min)。

## 2 结构鉴定

化合物 **1** 淡黄色固体, HR-ESI-MS: 151.036 6  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (计算值 151.036 5),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +23.039, 分子式为  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$ , CD 显示在 210 nm 处具有一个正 Cotton 效应, 在 230 nm 处具有一个负 Cotton 效应; UV 显示在 213 nm 处有最大吸收, 红外光谱中存在羟基 (3 369.40  $\text{cm}^{-1}$ ) 和羰基 (1 750.64  $\text{cm}^{-1}$ ) 的特征吸收峰,  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 和  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 见表 1。

化合物 **2** 淡黄色固体, HR-ESI-MS  $m/z$ : 151.04  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 分子式为  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$ 。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 6.97 (1H, s, H-4), 1.86 (3H, s, H-6), 1.58 (3H, s, H-7);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 174.2 (C-2), 131.8 (C-3), 150.4 (C-4), 106.4 (C-5), 10.3 (C-6), 24.9 (C-7)。以上数据与文献<sup>[9]</sup>报道基本一致, 故鉴定

化合物**2**为5-hydroxy-3,5-dimethylfuran-2(5H)-one。

化合物**3** 淡黄色固体, HR-ESI-MS  $m/z$ : 142.06 [M+Na]<sup>+</sup>, 分子式为 C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{H}}$ : 6.09 (1H, s, H-5), 5.85 (1H, s, H-3), 2.70 (1H, m, H-6), 1.23 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-7), 1.19 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-8); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{C}}$ : 173.7 (C-2), 116.4 (C-3), 177.7 (C-4), 100.4 (C-5), 28.7 (C-6), 20.5 (C-7), 21.3 (C-8)。本文首次对该化合物进行数据归属, 并结合文献<sup>[10]</sup>, 鉴定化合物**3**为5-hydroxy-4-(1-methylethyl)-2(5H)-furanone。

化合物**4** 无色油状物, HR-ESI-MS  $m/z$ : 289.19 [M+Na]<sup>+</sup>, 分子式为 C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{H}}$ : 5.75 (1H, s, H-3), 2.91 (2H, m, H-6), 2.62 (1H, m, H-13), 2.49 (2H, m, H-5), 2.43 (2H, m, H-11), 2.20 (3H, s, H-7), 2.13 (1H, m, H-10a), 2.03 (1H, m, H-10b), 1.47 (3H, s, H-9), 1.05 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-15), 1.04 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-14); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{C}}$ : 208.9 (C-1), 74.4 (C-2), 115.4 (C-3), 178.5 (C-4), 22.1 (C-5), 40.4 (C-6), 29.7 (C-7), 190.8 (C-8), 24.4 (C-9), 31.6 (C-10), 34.8 (C-11), 215.5 (C-12), 42.0 (C-13), 18.6 (C-14), 18.6 (C-15)。以上数据与文献<sup>[11]</sup>报道基本一致, 故鉴定化合物**4**为 alismanoid A。

### 3 抗肺纤维化活性筛选

**3.1 细胞培养** 取冻存的BEAS-2B细胞于37℃水浴锅融化至冰水共存状态, 立即以1 200 r·min<sup>-1</sup>的条件离心5 min, 弃上清后将细胞转入含有10% FBS的DMEM高糖培养基的培养皿中(青、链霉素均为100 kU L<sup>-1</sup>), 于含5% CO<sub>2</sub>的37℃恒温培养箱培养, 待细胞长至布满皿80%~90%进行传代。每24 h更换新鲜培养基。

**3.2 基于MTT法检测化合物1~4对TGF- $\beta$ 1诱导BEAS-2B细胞损伤的影响** 将BEAS-2B细胞置于37℃、5% CO<sub>2</sub>培养箱中培养至对数生长期, 按照细胞密度每毫升2.5×10<sup>4</sup>个, 每孔200  $\mu$ L接种于96孔板中, 24 h后分为正常组(CON)、模型组(TGF- $\beta$ 1, 1 ng·mL<sup>-1</sup>)及各给药组(10  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>+TGF- $\beta$ 1, 1 ng·mL<sup>-1</sup>), 培养24 h后, 每孔加入MTT溶液(5 mg·mL<sup>-1</sup>) 20  $\mu$ L, 继续培养4 h, 小心吸净培养液, 每孔加入DMSO 150  $\mu$ L, 振荡10 min使孔内蓝紫色结晶完全溶解。酶标仪490 nm测定各孔吸光度值(OD), 计算细胞活力。

**3.3 统计学分析** 实验数据以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 应用SPSS 26.0进行统计学分析。组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。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:** 朱登辉负责实验, 结构鉴定和撰写论文; 郭彭莉负责活性筛选与数据处理; 陶思琦负责提取分离实验; 张靖柯、曾梦楠负责课题的指导; 郑晓珂负责指导实验设计; 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] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 239-240.
- [2] Liu SS, Guo J, Li ZA, et al. Advances in studies on chemical compositions of Alismatis Rhizoma and their biological activities [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2020, 45: 1578-1595.
- [3] Zhang WJ, Han DW, Li J. Advances in chemical compositions and pharmacological effects of Alismatis Rhizoma [J]. Acta Chin Med Pharmacol (中医药学报), 2021, 49: 98-102.
- [4] Choi E, Jang E, Lee JH. Pharmacological activities of *Alisma orientale* against nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: literature review [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 2943162.
- [5] Meyer KC. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis [J]. Expert Rev Respir Med, 2017, 11: 343-359.
- [6] Li HM, Zhang XH, Wu YL, et al. Role of TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway in pulmonary fibrosis and traditional Chinese medicine regulation: a review [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床), 2024, 40: 123-128.
- [7] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205: e18-e47.
- [8] Liu BJ. Study on the Effect of Zhuling, Zexie and their Combined Use on TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$  in Lung Tissues in Rats with Pulmonary Fibrosis (猪苓、泽泻及其合用对肺纤维化大鼠肺组织TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$ 影响的实验研究) [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2014.
- [9] Blanco-Ania D, Mateman JJ, Hýlová A, et al. Hybrid-type strigolactone analogues derived from auxins [J]. Pest Manag Sci, 2019, 75: 3113-3121.
- [10] Miles WH, Yan M. Synthesis of farinomalein [J]. Tetrahedron Lett, 2010, 51: 1710-1712.
- [11] Yu ZL, Peng YL, Wang C, et al. Alismanoid A, an unprecedented 1,2-*seco* bisabolene from *Alisma orientale* and the protective activity on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced damage in SH-SY5Y cells [J]. New J Chem, 2017, 41: 12664-12670.