

# 枸骨的化学成分及其药理活性研究进展

宋 钰<sup>1</sup>, 纪丽莲<sup>1</sup>, 刘艳丽<sup>2\*</sup>, 王桃云<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>苏州科技大学化学与生命科学学院, 苏州 215009; <sup>2</sup>苏州大学药学院, 苏州 215127

**摘要:** 枸骨(*Ilex cornuta*)为冬青科冬青属常绿灌木或小乔木,是我国传统中药之一,其叶子常被瑶胞聚居区当作“苦丁茶”的来源。枸骨的化学成分是其药理活性的基础,主要包括三萜皂苷类、黄酮类、多酚类、生物碱类和挥发油类等,近10年共鉴定出278种单体成分。现代药理学研究表明,枸骨具有抗氧化、抗菌、抗炎及抗肿瘤等多种活性。本研究对近10年国内外有关枸骨化学成分、提取与检测方法、药理活性及作用机制的研究报道进行了总结,并对枸骨研究的不足及未来研究方向进行了探讨,旨在为枸骨的进一步研究与应用提供参考。

**关键词:** 枸骨; 化学成分; 药理活性; 作用机制; 提取与检测

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2024)6-1082-18

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2024.6.018

## Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Ilex cornuta*

SONG Yu<sup>1</sup>, JI Li-lian<sup>1</sup>, LIU Yan-li<sup>2\*</sup>, WANG Tao-yun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Chemistry and Life Sciences, Suzhou University of Science and Technology, Suzhou 215009, China;

<sup>2</sup>College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou 215127, China

**Abstract:** *Ilex cornuta* is an evergreen shrub or dungarung of genus *Ilex* in Aquifoliaceae family. It is one of the traditional Chinese medicines in China. The leaves of *I. cornuta* are often used as the source of “Kudingcha” by Yao ethnic group. The chemical constituents of *I. cornuta* are the basis of its pharmacological activity. It mainly includes triterpenoidal saponins, flavonoids, polyphenols, alkaloids and volatile oils. A total of 278 monomer components have been identified in the past ten years. Modern pharmacological studies have shown that *I. cornuta* has antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory, anti-tumor activities, and so on. This research summarized the reports on the chemical constituents, extraction and detection methods, pharmacological activities and mechanisms of action of *I. cornuta* at home and abroad in the past ten years. Drawbacks of current researches and development directions were also discussed, aiming to provide reference for further research and application of *I. cornuta*.

**Key words:** *Ilex cornuta*; chemical constituents; pharmacological activities; mechanism of action; extraction and detection

枸骨(*Ilex cornuta*)是冬青科(Aquifoliaceae)冬青属(*Ilex*)常绿植物,中国古代称其为“皋卢”,又名老虎刺、鸟不宿<sup>[1]</sup>等。枸骨原产于中国长江中下游各省(江苏、安徽、上海、浙江等)<sup>[2,3]</sup>,后来传入欧洲,常用于圣诞节的装饰。枸骨药理活性研究历史悠久,始载于唐代陈藏器的《本草拾遗》,其中指出枸骨叶味苦性平,可以化痰、提神、明目等<sup>[4]</sup>。明代李时珍在《本草纲目》中提到枸骨叶煮饮还可以通

小肠,清上膈,利咽喉<sup>[5]</sup>。清代赵学敏在《本草纲目拾遗》中记载枸骨叶烘焙成茶可以用于避孕和祛风活血<sup>[6]</sup>。

近十年来,枸骨的研究受到科学家的广泛关注,研究成果已证实枸骨具有抗菌、抗炎、抗癌及心血管保护作用等多种活性<sup>[7]</sup>,其主要活性成分包括三萜皂苷类、黄酮类、多酚类、生物碱类和挥发油类等<sup>[8]</sup>。然而,有关枸骨的系统研究较少,缺乏综合性评论。因此,本研究在本研究团队前期研究的基础上,对近十年来国内外有关枸骨化学成分、提取与检测、药理活性及作用机制的研究报道进行了梳理和总结,并对枸骨研究存在的问题及未来研究发展

收稿日期:2023-03-10 接受日期:2023-07-05

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82073912)

\*通信作者 Tel:86-512-65882089; E-mail: liuyanli@suda.edu.cn,

wangtaoyun@usts.edu.cn

方向进行了探讨, 以期为枸骨的深入研究与应 用提供参 考。

## 1 化学成分

本研究对有关枸骨化学成分的近 10 年国内外文献进行整理归纳, 截至 2022 年, 共鉴定出 278 种单一化学成分, 包括三萜皂苷类(1~120)、黄酮类(121~142)、多酚类(143、144)、生物碱类(145~148)、挥发油类(149~251)、甾醇类(252~255)、醚类(256)、酯类(257)、苯丙素类(258~260)、木脂素类(261、262)、醌类(263)、有机酸类(264~274)以及其他类化合物(275~278), 具体见表 1。其中三

萜皂苷类、黄酮类、多酚类、生物碱类以及挥发油类化合物是枸骨药理活性的重要来源物质。三萜皂苷类的代表性化合物是羽扇豆醇、熊果酸、地榆皂苷 I、坡模酸、齐墩果酸和  $\alpha$ -香树脂醇, 其结构见图 1。黄酮类的代表性化合物是芦丁、槲皮素、金丝桃苷、异鼠李素、山柰酚以及夏佛塔苷, 其结构见图 2。多酚类的代表性化合物是没食子酸乙酯和二氢芥子醇, 其结构见图 3。生物碱类的代表性化合物是氧化小檗碱、小檗碱、黄藤素和药根碱, 其结构见图 4。挥发油类的代表性化合物是白桦酯醇、羽扇烯酮、蒲公英甾醇、1-石竹烯以及榄香醇, 其结构见图 5。

表 1 枸骨中的化学成分  
Table 1 Chemical constituents in *I. cornuta*

种类 Category	编号 No.	化合物名称 Compound name	植株部位 Plant part	参考文献 Ref.
三萜皂苷类 Triterpenoid saponins	1	枸骨叶皂甙 I Ilexside I	叶	9
	2	Ilexcornutoside A	叶	9
	3	Ilexcornutoside B	叶	9
	4	Ilexcornutoside C	叶	9
	5	Ilexcornutoside D	叶	9
	6	Ilexcornutoside E	叶	9
	7	Ilexcornutoside F	叶	9
	8	Pomolic acid 28- <i>O</i> - $\beta$ -D-glucopyranoside	叶	9
	9	地榆皂苷 II Ziyuglycosides II	叶	9
	10	3 $\beta$ - <i>O</i> -[ $\alpha$ -L-Arabinopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucuronopyranosyl]-19 $\alpha$ -hydroxyurs-12-en-28-oic acid 28- <i>O</i> - $\beta$ -D-glucopyranosyl ester	叶	9
	11	Ilexpublesnin Q	叶	9
	12	乌发醇 Uvaol	叶	9, 10
	13	羽扇豆醇 Lupeol	茎、叶	9, 10
	14	熊果酸 Ursolic acid	茎、叶	9, 10
	15	枸骨叶皂甙 II Ilexside II	茎、叶	9
	16	地榆皂苷 I Ziyuglycosides I	茎、叶	9
	17	坡模酸-28- <i>O</i> - $\beta$ -D-葡萄糖苷 Potentic acid-28- <i>O</i> - $\beta$ -D-glucoside	叶	10
	18	长梗冬青苷 Pedunculoside	叶	10
	19	30-醛基羽扇豆醇 30-Oxolupeol	叶	10
	20	2 $\alpha$ , 3 $\beta$ -Dihydroxy-11 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -epoxy-24-nor-urs-4(23), 20(30)-dien-28, 13 $\beta$ -olide	叶	11
	21	28- <i>O</i> - $\beta$ -D-Glucopyranosyl-19 $\alpha$ -hydroxy-urs-12-en-28-oic acid 3 $\beta$ - <i>O</i> -{6'- <i>O</i> - <i>n</i> -butyl-[ $\alpha$ -L-arabinopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucuronopyranosyl]}-19 $\alpha$ -hydroxyurs-12-en-28-oic acid 28- <i>O</i> - $\beta$ -D-glucopyranosyl ester	叶	11
	22	3 $\beta$ - <i>O</i> -[ $\beta$ -D-Glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl]-19 $\alpha$ -hydroxy-olean-12-en-28-oic acid	叶	11
	23	Ulmoidol	叶	11
	24	Ilelatifol	叶	11
	25	3 $\beta$ - <i>O</i> -[ $\alpha$ -L-Arabinopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucuronopyranosyl]-19 $\alpha$ -hydroxyurs-12-en-28-oic acid 28- <i>O</i> - $\beta$ -D-glucopyranosyl ester	叶	11
	26	Latifolside L	叶	11
	27	3'- <i>O</i> -Acetyl-akebia saponin D	叶	11

续表 1 (Continued Tab. 1)

种类 Category	编号 No.	化合物名称 Compound name	植株部位 Plant part	参考文献 Ref.
三萜皂苷类 Triterpenoid saponins	28	3β-O-[β-D-Glucopyranosyl-(1→2)-α-L-arabinopyranosyl]-19α-hydroxy-olean-12-en-28-oic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester	叶	11
	29	Asperosaponin A	叶	11
	30	1-O-(E)-Caffeoyl-β-D-glucopyranose	叶	11
	31	19α-羟基-乌苏酸-28-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 28-O-β-D-Glucopyranosyl pomolic acid	根	12
	32	坡模酸 Pomolic acid	根	12
	33	23-羟基-坡模酸-3β-O-α-L-吡喃阿拉伯糖苷 3β-O-α-L-Arabinopyranosyl rotundic acid	根	12
	34	19α-羟基-齐墩果酸-3β-O-α-L-吡喃阿拉伯糖基-28-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 3β-[α-L-Arabinopyranosyl oxy]-19α-hydroxyolean-12-en-28-oic acid 28-β-D-glucopyranosyl ester	根	12
	35	23-羟基-羽扇豆醇 Lup-20(29)-en-3β,23-diol	根	12
	36	竹节参皂苷 IV a 正丁酯 Chikusetsusaponin IV a butyl ester	根	12
	37	齐墩果酸-3β-O-β-D-吡喃葡萄糖醛酸甲酯苷 Oleanolic acid-3-O-(6'-O-methyl)-β-D-glucuronopyranoside	根	12
	38	齐墩果酸-3β-O-[α-L-吡喃阿拉伯糖基(1→2)]-β-D-吡喃葡萄糖醛酸甲酯苷 3-O-[α-L-Arabinopyranosyl-(1→2)]-β-D-glucuronopyranosyl-(6'-O-methyl-ester)-olean-12-ene-28-olic acid	根	12
	39	暹罗树脂酸 Siaresinolic acid	根	12
	40	齐墩果酸 Oleanolic acid	根	12
	41	3β,23-Dihydroxy-20α(H)-urs-12-en-28-oic acid	根	13
	42	3β,19α,23-Trihydroxy-20α(H)-urs-12-en-28-oic acid 3β-O-α-L-arabinopyranoside	根	13
	43	3β,19α-Dihydroxy-20α-urs-12-en-28-oic acid	根	13
	44	3β,19α-Dihydroxy-20α-urs-12-en-28-oic acid 3β-O-α-L-arabinopyranoside	根	13
	45	Oleanolic acid 3β-O-α-L-arabinopyranosyl-(1→2)-β-D-glucuronopyranoside-6-O-butyl ester	根	14
	46	Gouguside 1	根	14
	47	Gouguside 7	根	14
	48	Oleanolic acid 3β-O-[α-L-arabinopyranosyl-(1→2)-β-D-glucuronopyranoside-6-O-butyl ester]-28-O-β-D-glucopyranoside	根	14
	49	19α-Hydroxy oleanolic acid 3β-O-β-D-glucuronopyranoside-6-O-methyl ester	根	14
	50	19α-Hydroxy urs-12-en-28-oic acid 3β-O-α-L-arabinopyranosyl-(1→2)-β-D-glucuronopyranoside-6-O-methyl ester	根	14
	51	Oleanolic acid 3β-O-β-D-glucuronopyranoside-6-O-methyl ester	根	14
	52	19α, 23-Dihydroxy urs-12-en-28-oic acid 3β-O-α-L-arabinopyranoside	根	14
	53	19α-Hydroxyurs-12-en-28-oic acid 3β-O-β-D-glucuronopyranoside	根	15
	54	19α-Hydroxyurs-12-en-28-oic acid 3β-O-β-D-glucuronopyranoside-6-O-ethyl ester	根	15
	55	19α-Hydroxyurs-12-en-28-oic acid 3β-O-α-L-arabinopyranosyl-(1→2)-β-D-glucuronopyranoside	根	15
	56	3β-O-[α-L-Arabinopyranosyl-(1→2)-β-D-glucuronopyranosyl]-19α-hydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester	根	15
	57	3β-O-[α-L-Arabinopyranosyl-(1→2)-β-D-glucuronopyranoside-6-O-methyl ester]-19α-hydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester	根	15
58	19α-Hydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester	根	15	
59	19α-Hydroxyurs-12-en-28-oic acid 3β-O-β-D-glucuronopyranoside-6-O-methyl ester	根	15	
60	3β-O-β-D-Glucopyranosyl-19α-hydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester	根	15	

续表 1 (Continued Tab. 1)

种类 Category	编号 No.	化合物名称 Compound name	植株部位 Plant part	参考文献 Ref.
三萜皂苷类 Triterpenoid saponins	61	3β-O-α-D-Xylopyranosyl-(1→3)-α-L-2-O-acetyl-arabinopyranosyl (1→2)-β-D-glucopyranosyl- 23-hydroxyl-20α(H)-urs-12-en-28-oic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester	根	16
	62	3β-O-α-D-Xylopyranosyl-(1→3)-α-L-2-O-acetyl-arabinopyranosyl- (1→2)-β-D-glucopyranosyl-19α, 23-dihydroxyl-20α(H)-urs-12-en-28-oic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester	根	16
	63	23-羟基白桦酸 23-Hydroxy betulinic	根	16
	64	Lup-20(29)-en-28-ol-3β-caffeate	根	16
	65	2α,3β-Dihydroxy-24-nor-urs-(23),11-dien-28,13β-olide	根	16
	66	3-O-trans-Caffeoyl betulinic acid	根	16
	67	α-香树脂醇 α-Amyrin	茎	17
	68	Ursane-12,19-diene-28-oic acid 3β-O-β-D-glucuronopyranoside-6-O-methyl ester	茎	18
	69	3α,23α-Dihydroxy-olean 9(11),12-diene-28-oic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester	茎	18
	70	3-O-β-D-Glucopyranosyl-(1→4)-α-L-arabinopyranosyl-hederagenin 28-O-β-D-glucopyranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranosyl ester	茎	18
	71	3β-O-β-D-Glucopyranosyl-(1→2)-α-L-arabino-pyranosyl-19α-hydroxy- 20α[H]-urs-12-en-28-oic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester	茎	18
	72	3β,19α,23-Trihydroxy-20(S)-urs-12-en-28-oic acid 3β-O-α-L-arabinopyranoside	茎叶	19
	73	Cornutaside A	茎叶	19
	74	3-O-α-L-2'-Acetoxy-arabinopyranosyl-3β,19α-dihydroxy-20(S)- urs-12-en-28-oic acid 28-O-β-D-glucopyranoside	茎叶	19
	75	(3β,12β)-3-O-α-L-Arabinopyranosyl-12,19-dihydroxy-18, 19-secours-13(18)-ene-28,21-lactone	茎叶	19
	76	(3β,12β)-3-[β-D-Glucopyranosyl-(1→2)-α-L-arabinopyranosyl]-12- hydroxy-19-oxo-18,19-secours-13(18)-en-28,21-lactone	茎叶	19
	77	Mateside	茎叶	19
	78	Brevicuspisaponin 3	茎叶	19
	79	Bifinoside A	茎叶	19
	80	3β-Hydroxy-24-nor-urs-4(23),12-dien-28-oic acid	茎叶	19
	81	20-Epi-urs-12,18-dien-28-oic acid 3β-O-α-L-arabinopyranoside	茎叶	20
	82	20-Epi-urs-12,18-dien-28-oic acid 20-O-acetyl-3β-O-α-L-arabinopyranoside	茎叶	20
	83	20-Epi-urs-12,18-dien-28-oic acid 3β-O-β-D-glucuronopyranoside-6-O-methyl ester	茎叶	20
	84	3β,23-Dihydroxy-20-epi-urs-12,18-dien-28-oic acid	茎叶	20
	85	23-Hydroxy-20-epi-urs-12,18-dien-28-oic acid 3β-O-α-L-arabinopyranoside	茎叶	20
86	23-Hydroxy-20-epi-urs-12,18-dien-28-oic acid 3β-O-β-D-glucuronic acid	茎叶	20	
87	23-Hydroxy-20-epi-urs-12,18-dien-28-oic acid 3β-O-β- D-glucuronopyr-anoside-6-O-methyl ester	茎叶	20	
88	3β-Hydroxy-20α(H)-urs-12,18-dien-28-oic acid	茎叶	20	
89	3β-O-α-L-Arabinopyranosyl-20α(H)-urs-12,18-dien-28-oic acid 28-O-β-D-glucopyranoside	茎叶	20	
90	23-Hydroxyurs-12,18-dien-28-oic acid 3β-O-α-L-arabinopyranoside	茎叶	21	
91	23-Hydroxyurs-12,18-dien-28-oic acid 3β-O-β-D-glucuronopyranoside-6-O-methyl ester	茎叶	21	
92	Urs-12,18-dien-28-oic acid 3β-O-β-D-glucuronopyranoside-6-O-methyl ester	茎叶	21	
93	3β-Hydroxy-urs-2,18-dien-28-oic acid (Randialic acid B)	茎叶	21	
94	24β-Hydroxylupenone	茎叶	22	
95	3β-Hydroxy-lup-20(29)-en-24-al	茎叶	22	

续表 1 (Continued Tab. 1)

种类 Category	编号 No.	化合物名称 Compound name	植株部位 Plant part	参考文献 Ref.
三萜皂苷类 Triterpenoid saponins	96	28-Formyloxy - 3 $\beta$ -hydroxy-urs-12-ene	茎叶	22
	97	28-Formyloxy-3 $\beta$ -acetoxy-urs-12-ene	茎叶	22
	98	乙酸羽扇醇酯 Lupeol acetate	茎叶	22
	99	Lupenyl formate	茎叶	22
	100	3-O-Acetylbetulin	茎叶	22
	101	Lup-20(29)-en-3 $\beta$ ,24-diol	茎叶	22
	102	3 $\beta$ -Hydroxy-lup-20(29)-en-30-al	茎叶	22
	103	3 $\beta$ -Hydroxy-20-oxo-30-norlupane	茎叶	22
	104	Betulone	茎叶	22
	105	$\alpha$ -香树脂醇棕榈酸酯 $\alpha$ -Amyrin palmitate	茎叶	22
	106	$\beta$ -软脂酸香树精酯 $\beta$ -Amyrin palmitate	茎叶	22
	107	$\alpha$ -乙酸香树脂醇酯 $\alpha$ -Amyrin acetate	茎叶	22
	108	11-Oxo- $\alpha$ -amyrin palmitate	茎叶	22
	109	11-Oxo- $\beta$ -amyrin palmitate	茎叶	22
	110	$\alpha$ -香树脂酮醇 11-Oxo- $\alpha$ -amyrin	茎叶	22
	111	$\beta$ -香树脂酮醇 11-Oxo- $\beta$ -amyrin	茎叶	22
	112	3 $\beta$ ,28-Dihydroxy-ole-12-ene	茎叶	22
	113	3 $\beta$ ,28-Dihydroxy-urs-12-ene	茎叶	22
	114	3 $\beta$ -Acetoxy-28-hydroxy-ole-2-ene	茎叶	22
	115	3 $\beta$ -Acetoxy-28-hydroxy-urs-12-ene	茎叶	22
116	3 $\beta$ -Acetoxy-13(28)-epoxy-ole-11-ene	茎叶	22	
117	3 $\beta$ -Hydroxy-13(28)-epoxy-urs-11-ene	茎叶	22	
118	3 $\beta$ -Hydroxy-11 $\alpha$ -methoxy-urs-12-ene	茎叶	22	
119	28-Nor-urs-12-ene-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol	茎叶	22	
120	17 $\beta$ -Formyloxy-28-nor-urs-12-en-3 $\beta$ -ol	茎叶	22	
黄酮类 Flavonoids	121	槲皮素-3-葡萄糖苷 Quercetin 3-glucoside	叶	11
	122	槲皮素-3-O- $\beta$ -D-吡喃木糖(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 Quercetin 3-O-sambubioside	叶	11
	123	Quercetin 3 $\beta$ -O-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O- $\beta$ -xylopyranoside	叶	11
	124	Kaempferol 3-O- $\beta$ -D-xylopyranosyl(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucopyranoside	叶	11
	125	芦丁 Rutinum	茎	17
	126	汉黄芩苷 Wogonoside	茎	17
	127	5,2'-二羟基-6,7,8,3'-四甲氧基黄酮 5,2'-Dihydroxy-6,7,8,3'-tetramethoxyflavone	茎	17
	128	Menisdaurin	茎	17
	129	槲皮素 Quercetin	茎	17
	130	Quercetin 3-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\alpha$ -L-arabinopyranoside	叶	23
	131	金丝桃苷 Hyperin	叶	23
	132	Kaempferol-3-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\alpha$ -L-arabinopyranoside	叶	23
	133	异鼠李素 Isorhamnetin	叶	23
	134	异鼠李素-3-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 Isorhamnetin-3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside	叶	23

续表 1 (Continued Tab. 1)

种类 Category	编号 No.	化合物名称 Compound name	植株部位 Plant part	参考文献 Ref.	
黄酮类 Flavonoids	135	3'-甲氧基大豆苷 3'-Methoxydaidzin	叶	23	
	136	刺芒柄花素 Formononetin	叶	23	
	137	山柰酚 Kaempferol	叶	23	
	138	槲皮素-3-龙胆二糖苷 Quercetin 3- <i>O</i> - $\beta$ - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ - <i>D</i> -glucopyranoside	叶	24	
	139	Isorhamnetin-3- <i>O</i> - $\beta$ - <i>D</i> -galactopyranoside	叶	24	
	140	Isorhamnetin 3- <i>O</i> - $\beta$ - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ - <i>D</i> -glucopyranoside	叶	24	
	141	丁香醛 Syringaldehyde	茎	25	
	142	夏佛塔苷 Schaftoside	茎	25	
	多酚类 Polyphenols	143	没食子酸乙酯 Ethyl gallate	茎	25
		144	二氢芥子醇 Dihydroxyrugenin	茎	25
生物碱类 Alkaloids	145	氧化小檗碱 Oxyberberine	茎	26	
	146	小檗碱 Berberine	茎	26	
	147	黄藤素 Palmatine	茎	26	
	148	药根碱 Jatrorrhizine	茎	26	
	挥发油类 Volatile oils	149	正十七烷 Heptadecane	叶	27
150		( <i>Z</i> )-8-甲基-2-癸烯 ( <i>Z</i> )-8-Methyl-2-Decene	叶	27	
151		( <i>E</i> )-3-十四碳烯 ( <i>E</i> )-3-Tetradecene	叶	27	
152		3,7-二甲基-1-辛烯 3,7-Dimethyl-1-octene	叶	27	
153		1-十四碳烯 1-Tetradecene	叶	27	
154		4-甲基-1-十一碳烯 4-Methyl-1-undecene	叶	27	
155		1-十五烯 1-Pentadecene	叶	27	
156		1-十七碳烯 1-Heptadecene	叶	27	
157		六氢假紫罗酮 Pseudoionone	叶	27	
158		$\alpha$ -紫罗酮 $\alpha$ -Ionone	叶	27	
159		香叶基丙酮 Dihydropseudoionone	叶	27	
160		$\beta$ -紫罗兰酮环氧 $\beta$ -Ionone epoxide	叶	27	
161		植酮 Hexahydrofarnesyl acetone	叶	27	
162		2,6,11-三甲基十二烷 2,6,11-Trimethyl-dodecane	叶	27	
163		4-甲基-十五烷 4-Methyl pentadecane	叶	27	
164		姥鲛烷 Pristane	叶	27	
165		2,6,10-三甲基十五烷 2,6,10-Trimethylpentadecane	叶	27	
166		正十四烷 Tetradecane	叶	27	
167		正十八烷 Octadecane	叶	27	
168		正十九烷 Nonadecane	叶	27	
169	正十五烷 Pentadecane	叶	27		
170	正十六烷 Hexadecane	叶	27		
171	植烷 Phytane	叶	27		
172	( <i>E</i> )-2-壬烯醛 ( <i>E</i> )-2-Nonenal	叶	27		
173	正癸醛 Decanal	叶	27		

续表 1 (Continued Tab. 1)

种类 Category	编号 No.	化合物名称 Compound name	植株部位 Plant part	参考文献 Ref.
挥发油类 Volatile oils	174	壬醛 Nonanal	叶	27
	175	己醛 Hexanal	叶	27
	176	辛醛 Octanal	叶	27
	177	壬酸 Nonanoic acid	叶	27
	178	二氢猕猴桃内酯 Dihydroactinidiolide	叶	27
	179	邻苯二甲酸二异丁酯 Diisobutyl phthalate	叶	27
	180	芳樟醇 Linalool	叶	27
	181	柏木脑 Cedrol	叶	28
	182	二十二烷 Docosane	叶	28
	183	二十四烷 Tetracosane	叶	28
	184	二十五烷 Pentacosane	叶	28
	185	二十六烷 Hexacosane	叶	28
	186	二十七烷 Heptacosane	叶	28
	187	$\alpha$ -法尼烯 $\alpha$ -Farnesene	叶	28
	188	正二十烷 Eicosane	叶	28
	189	正二十九烷 Nonacosane	叶	28
	190	正三十烷 Triacontane	叶	28
	191	右旋萜二烯 (+)-Dipentene	叶	28
	192	1-十八烯 1-Octadecene	叶	28
	193	( <i>E</i> )-5-二十烯 ( <i>E</i> )-5-Dodecene	叶	28
	194	1-十九烯 1-Nonadecene	叶	28
	195	顺式-9-二十三烯 <i>cis</i> -9-Tricene	叶	28
	196	二十六烯 Cerotene	叶	28
	197	(-)- $\beta$ -榄香烯 (-)- $\beta$ -Elemene	叶	28
	198	1,2-苯二酚 Catechol	叶	28
	199	间苯二酚 Resorcinol	叶	28
	200	2,6-二叔丁基对甲苯酚 Butylated hydroxytoluene	叶	28
	201	泪柏醚 Manoyl oxide	叶	28
	202	叶醇 <i>cis</i> -3-Hexen-1-ol	叶	28
	203	3-己烯-1-醇 <i>trans</i> -3-Hexen-1-ol	叶	28
	204	顺-2-己烯-1-醇 <i>cis</i> -2-Hexene-1-ol	叶	28
	205	2-乙基-1-己醇 2-Ethyl-1-hexanol	叶	28
	206	白桦酯醇 $\beta$ -Amyrin	叶	28
	207	桉叶油醇 Cineole	叶	28
	208	$\beta$ -桉叶醇 $\beta$ -Eudesmol	叶	28
	209	环己酮 Cyclohexanone	叶	28
	210	羽扇烯酮 Lupenone	叶	28
	211	苯甲醛 Benzaldehyde	叶	28
	212	顺-9-十八碳烯醛 <i>Z</i> -9-Octadecenal	叶	28
	213	萘 Naphthalene	叶	28
	214	2,3,4,4 $\alpha$ ,5,6-Hexahydro-1,4 $\alpha$ -dimethyl-7-(1-methylethyl)-naphthalene	叶	28
	215	1,6-Dimethyl-4-(1-methylethyl)-naphthalene	叶	28

续表 1 (Continued Tab. 1)

种类 Category	编号 No.	化合物名称 Compound name	植株部位 Plant part	参考文献 Ref.
挥发油类 Volatile oils	216	咖啡因 Caffeine	叶	28
	217	蒲公英甾醇 Taraxasterol	叶	28
	218	天然维生素 E Vitamin E	叶	28
	219	叶绿醇 Phytol	叶	28
	220	角鲨烯 Squalene	叶	28
	221	1-石竹烯 1-Caryophyllene	叶	28
	222	氧化石竹烯 Caryophyllene oxide	叶	28
	223	芥酸酰胺 Erucylamide	叶	28
	224	水杨酸甲酯 Methyl salicylate	叶	28
	225	顺-己酸-3-己烯酯 <i>cis</i> -3-Hexenyl caproate	叶	28
	226	棕榈酸乙酯 Ethyl palmitate	叶	28
	227	亚油酸乙酯 Ethyl linoleate	叶	28
	228	油酸乙酯 Ethyl oleate	叶	28
	229	硬脂酸乙酯 Ethyl stearate	叶	28
	230	棕榈酸甲酯 Methyl palmitate	叶	28
	231	榄香醇 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-(-)- $\alpha$ , $\alpha$ -Dimethyl-1-vinyl- <i>o</i> -menth-8-ene-4-methanol	叶	28
	232	正己醇 1-Hexanol	花	29
	233	$\alpha$ -松油烯 Terpinene	花	29
	234	$\gamma$ -萜品烯 $\gamma$ -Terpinene	花	29
	235	6-Methyl-tridecane	花	29
	236	3-辛醇(蘑菇醇) 1-Octen-3-ol (Mushroom alcohol)	花	29
	237	<i>cis</i> - $\beta$ -Terpineol	花	29
	238	苯乙醇 Phenylethyl alcohol	花	29
239	(-)-4-萜品醇 1,4-Terpineol	花	29	
240	$\alpha$ -松油醇 $\alpha$ -Terpineol	花	29	
241	( <i>Z</i> )-2,6-Dimethyl-2,7-octadiene-1,6-diol	花	29	
242	2,6-Dimethyl-2,7-octadiene-1,6-diol	花	29	
243	对甲氧基苯乙醇 4-Methoxyphenethyl alcohol	花	29	
244	法尼醇 Farnesyl alcohol	花	29	
245	邻氨基苯乙酮 2-Aminoacetophenone	花	29	
246	Lilac aldehyde A	花	29	
247	Lilac aldehyde B	花	29	
248	<i>cis</i> -Linalol oxide	花	29	
249	氧化芳樟醇 Linalol oxide	花	29	
250	2,6-二甲基-1,4-苯二酚 <i>m</i> -Xylohydroquinone	花	29	
251	邻苯二甲酸二丁酯 Dibutyl phthalate	花	29	
甾醇类 Sterols	252	胡萝卜苷 Daucosterol	叶	10
	253	$\beta$ -谷甾醇 $\beta$ -Sitosterol	叶	10
	254	3- <i>O</i> - $\beta$ - <i>D</i> -Xyl- $\beta$ -sitosterol	根	16
	255	$\beta$ -Sitosterol-3- <i>O</i> -6'-palmitoyl- $\beta$ - <i>D</i> -glucopyranoside	根	16



续表 1 (Continued Tab. 1)

种类 Category	编号 No.	化合物名称 Compound name	植株部位 Plant part	参考文献 Ref.
醚类 Ethers	256	大黄素甲醚 Physcion	叶	10
酯类 Esters	257	3 $\beta$ -羟基-乌索-11-烯-13 $\beta$ (28)-内酯 3 $\beta$ -Hydroxy-usso-11-en-13 $\beta$ (28)-lactone	叶	10
苯丙素类 Phenylpropanoids	258	绿原酸 Chlorogenic acid	叶	11
	259	隐绿原酸 Cryptochlorogenic acid	叶	11
木脂素类 Lignans	260	异绿原酸 B 3,4-Dicaffeoylquinic acid	茎	25
	261	牛蒡苷元 Arctigenin	茎	25
	262	木质素 Lignin	茎	25
醌类 Quinones	263	2,6-二甲氧基-1,4-苯醌 2,6-Dimethoxy-1,4-benzoquinone	根	16
有机酸类 Organic acids	264	丁香酸 Syringic acid	根	16
	265	12,13,15-Trihydroxyl octadecenoic acid	根	16
	266	咖啡酸 Caffeic acid	根	16
	267	对羟基苯甲酸 <i>p</i> -Hydroxybenzoic acid	叶	24
	268	原儿茶酸 Protocatechuic acid	叶	24
	269	香草酸 Vanillic acid	叶	24
	270	3,4,5-三咖啡酰奎宁酸 3,4,5-Tricaffeoylquinic acid	茎	25
	271	4,5- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸甲酯 4,5-Di- <i>O</i> -caffeoylquinic acid methyl ester	茎	25
	272	3,4- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸甲酯 3,4-Di- <i>O</i> -caffeoylquinic acid methyl ester	茎	25
	273	3,5- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸甲酯 3,5-Di- <i>O</i> -caffeoylquinic acid methyl ester	茎	25
	274	3,4,5-三咖啡酰基奎宁酸甲酯 3,4,5-Tri- <i>O</i> -caffeoylquinic acid methyl ester	茎	25
其他类 Other	275	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(4-Hydroxy-3-methoxybenzyl)-2-(5-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-3-ol	叶	10
	276	1- <i>O</i> -Vanillic acid-6-(3'',5''-dimethoxygallate)- $\beta$ - <i>D</i> -glucopyranoside	茎	25
	277	(+)-(7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenylpropanetriol-8- <i>O</i> - $\beta$ - <i>D</i> -glucopyranoside	茎	25
	278	紫草甙 Lithospermoside	茎	25

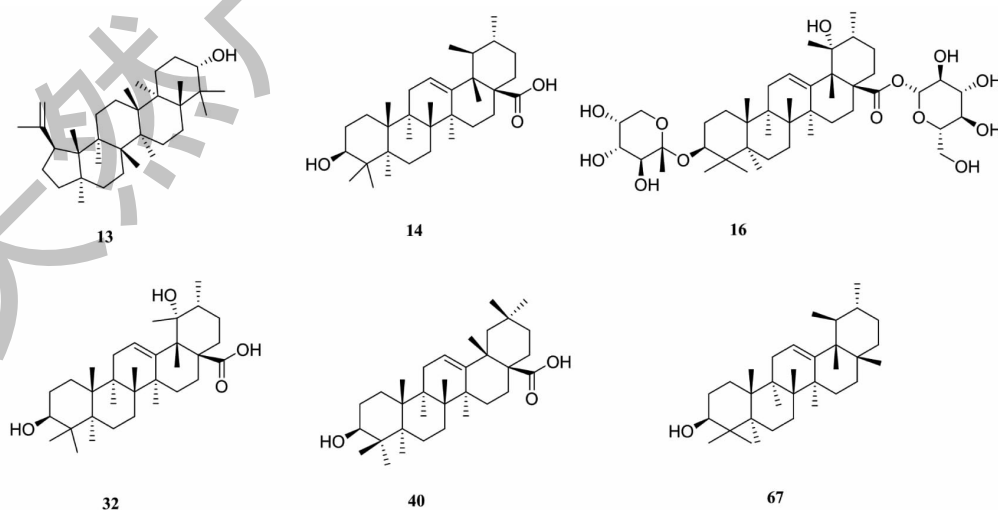


图 1 主要三萜及皂苷类化合物结构

Fig. 1 Structures of main triterpenoids and saponins

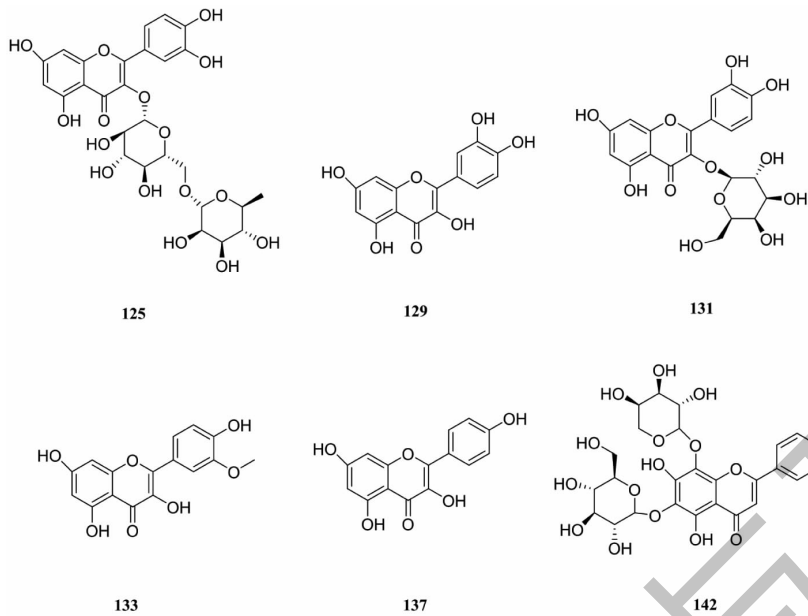


图2 主要黄酮类化合物结构

Fig. 2 Structures of main flavonoids

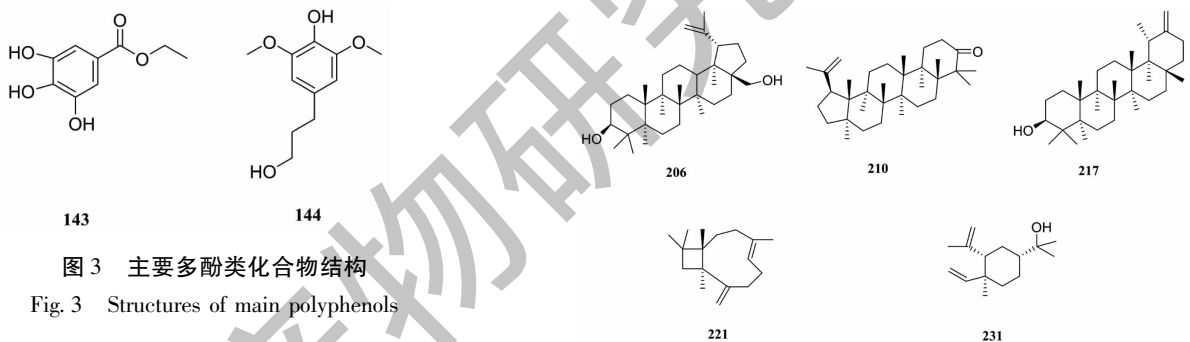


图3 主要多酚类化合物结构

Fig. 3 Structures of main polyphenols

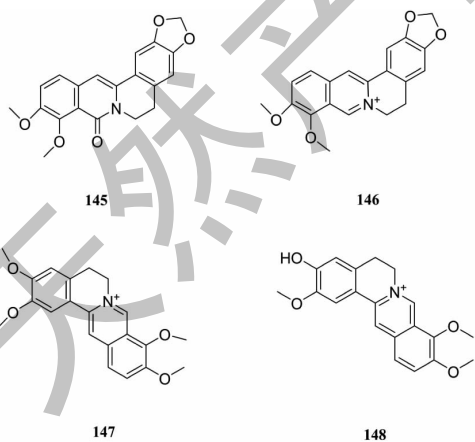


图4 主要生物碱类化合物结构

Fig. 4 Structures of main alkaloids compounds

图5 主要挥发油类化合物结构

Fig. 5 Structures of main volatile oil compounds

88%, 并且这三类成分已被证明具有各种生物活性, 是枸骨中的主要活性成分。众所周知, 三萜皂苷类化合物具有抗菌、细胞毒性等活性<sup>[30]</sup>, 黄酮类化合物可以抗氧化以及干预缺血性脑中风等<sup>[31]</sup>。而挥发油则是当前社会的热点, 多项研究已证明其具有抗氧化、抗真菌等活性, 此外, 挥发油所表现出的选择性和显著的细胞毒性, 为抗肿瘤药物的研发提供了创新策略<sup>[32]</sup>。同时, 为保护环境, 减少农业中合成农药的使用, 发现一种更安全、环保且可持续的天然农药, 天然植物挥发油的除草性<sup>[33]</sup>和杀虫性<sup>[34]</sup>受到研究者的广泛关注。因此, 为了提高这三类成分的得率, 以促进枸骨中这些主要活性成分更好地开发应用, 研究者们不断探索并优化其提取与检测方法。

## 2 提取与检测方法

综合现有相关文献, 枸骨中的三萜皂苷类、黄酮类以及挥发油类成分占了统计所得成分总数的

## 2.1 三萜皂苷类成分提取工艺及检测方法

熊果酸是枸骨叶提取物中一种重要的三萜类化合物,且发挥着抗肿瘤、抗炎等重要作用。为提高其得率,研究人员进行了一系列研究。Liu 等<sup>[35]</sup>采用超临界 CO<sub>2</sub> 流体萃取法(SFE-CO<sub>2</sub>),在 27.1 MPa、50 °C、0.09 mL/min 的夹带剂流量条件下萃取得到枸骨叶中的熊果酸,其得率为 0.211%,该方法能减少熊果酸的损失,然而此方法下熊果酸的得率也不高,其原因可能是枸骨叶中熊果酸含量少、未在最优条件下萃取等。为提高其得率,可采用冷冻干燥或阴干的方式处理枸骨叶,确保熊果酸在处理过程中损失较少。Li 等<sup>[36]</sup>发现用 16 倍量的 75% 乙醇,在 50 °C 下超声提取 15 min,最后总三萜得率稳定在 3.61% 左右,在此次研究中,研究者将溶剂提取与超声提取相结合,大大提高了枸骨叶中的总三萜得率。Zhao 等<sup>[37]</sup>采用超声-微波协同萃取法,结合响应曲面法 Box-Behnken 中心组合试验设计优化枸骨总皂苷提取工艺,发现当提取时间为 180 s、功率为 100 W、液料比 30 mL:1 g、乙醇体积分数 80% 时,枸骨总皂苷的得率可达 3.739 3%。总体来看,枸骨中总皂苷的得率要高于总三萜得率,可能是由于皂苷本身含量较高,并且超声和微波相结合的提取效果优于超声和有机溶剂提取相结合。在未来研究中,可以探索超声-微波-有机溶剂提取相结合,探索最优提取工艺,以获取更高的得率。

在三萜皂苷类化合物含量测定研究中,研究者早期采用的是薄层扫描法来进行探索,该方法具有操作简单、显色容易、展开速率快等优点,但它对生物高分子的分离效果并不理想。随着时代发展,研究者们更青睐于先进的色谱技术。Wang 等<sup>[38]</sup>采用先进技术反相液相色谱法(RP-HPLC)发现枸骨叶甲醇提取物中的熊果酸在 55 ~ 550 μg/mL 范围内有良好的线性关系。近三年里,Wang 等<sup>[39]</sup>又建立 HPLC 同时测定枸骨叶中长梗冬青苷、27-*p*-coumaroyloxy ursolic acid、3β-hydroxyurs-11-en-28, 13β-olide 和乌发醇的定量分析方法,结果发现这 4 种三萜类成分分别在 54.4 ~ 1 740、47.2 ~ 755.2、45.2 ~ 867.84、31.2 ~ 998.4 μg/mL 范围内呈现较好的线性关系。色谱技术具有分离效率高、检测灵敏度高、样品用量少、选择性好等优点,但是定性能力较差,现在已将色谱法与其他多种具有定性能力的分析技术进行联用,如色谱与质谱联用等,这完美解决了色谱法存在的缺陷。而对于枸骨皂苷类化合物含量的

测定,研究人员早已发现了一种简便、快速、可行性和重现性好、费用低并且适合用于实验室探索提取工艺条件的方法—比色法。Zhou 等<sup>[40]</sup>在 548 nm 处得到枸骨叶总皂苷含量的回归方程  $Y = 0.018X + 0.0961$  ( $R^2 = 0.9991$ ),为枸骨资源的开发利用和药材质量评价提供了实验依据。

## 2.2 挥发油类成分提取工艺及检测方法

挥发油是从植物的叶子、花朵、种子等部位以水蒸汽蒸馏、冷压榨、溶剂萃取等方法提炼出来的,是具有高浓度芳香和挥发性的物质。Wei 等<sup>[27]</sup>以顶空固相微萃取技术(HS-SPME)提取枸骨叶的挥发油成分,鉴定出 32 个化合物,占总量的 91.3%,化学成分主要为植酮(19.64%)。Wang 等<sup>[28]</sup>从 SFE-CO<sub>2</sub> 提取的枸骨叶挥发油中鉴定出了 47 个成分,占总量的 82.32%,其中含量最高的是蒲公英甾醇,同时从水蒸气蒸馏法提取的挥发油中鉴定出了 15 个成分,占总量的 78.91%,含量最高的组分为 β-桉叶醇。由此可以发现,即使当实验原料同为枸骨叶时,采用不同的方法来提取挥发油,所得成分也大不相同,鉴定得的主要化合物也都不一样,推测其原因是产地、提取方法及后续分离处理不同导致不同文献报道的枸骨叶成分存在较大差异。Wei 等<sup>[29]</sup>为精确获得枸骨花的挥发油成分,采用了 HS-SPME 技术及气相色谱-质谱联用,共鉴定出 38 个成分,占总量的 78.0%,其中主要成分为植酮(16.5%)。目前,枸骨挥发油研究的主要原料是枸骨叶,并且还处于初级阶段,在后续研究中可拓宽枸骨挥发油的来源,例如对枸骨根、茎、果等进行提取,加强对挥发油类成分的探索。

## 2.3 黄酮类成分提取工艺及检测方法

超声提取法和乙醇浸提法相结合,是目前提取枸骨叶总黄酮的常用方法,此法既操作简便快速又能获得高产率。然而,目前需要进一步研究的是如何优化提取条件,以达到最佳效果。Li 等<sup>[41]</sup>采用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交设计得到枸骨叶中总黄酮最佳提取条件为:乙醇体积分数 90%、液料比 10 mL:1 g,提取时间 50 min、超声提取 2 次,在此条件下提取所得总黄酮得率为 0.183%。另外,Li 等<sup>[42]</sup>又发现用 12 倍量的 75% 乙醇,超声提取 60 min,在此条件下提取所得总黄酮得率为 1.083%,由此可以发现,提高乙醇的用量、延长超声时间能显著提高枸骨果实中总黄酮的得率,在未来研究中可对其他条件进行进一步优化,如液料比、超声功率、超声温度等。此外,研

究人员还可探索枸骨植株其他部位的总黄酮含量, 拓宽研究思路。

除了优化总黄酮的提取工艺, 研究人员还致力于对枸骨叶中发挥抗氧化、抗肿瘤活性的黄酮类单体化合物进行含量测定, 如槲皮素、刺芒柄花素等, 目前枸骨黄酮类化合物含量测定主要采用的是  $C_{18}$  色谱柱。Li 等<sup>[43]</sup> 采用  $C_{18}$  柱 (4.6 mm × 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) 测得枸骨不同部位提取物中槲皮素线性范围为 0.34 ~ 3.4  $\mu\text{g}$  ( $R^2 = 0.9999$ ), Nie 等<sup>[44]</sup> 采用了 Phenomenex  $C_{18}$  (4.6 mm × 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) 建立枸骨叶中刺芒柄花素的测定方法, 发现其在 2.96 ~ 118.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  范围内线性关系良好。以上研究对建立以黄酮类化合物为主要指标成分的枸骨质量控制方法有着积极作用, 但值得注意的是, 在含量测定的过程中, 研究者要尽量保持所有测定条件的一致性, 减少实验误差。

### 3 药理活性

枸骨植株各部位提取物中含有各类化合物, 丰富的化合物成分赋予了枸骨提取物各种药理活性, 三萜皂苷类化合物使其可能具有抗肿瘤、抗菌等作用, 黄酮类化合物可以抗氧化等, 而多酚类物质在抗癌、抗炎、抗肥胖和抗糖尿病等方面发挥着关键作用<sup>[45]</sup>。近年来, 许多研究者对枸骨提取物深入探究, 已发现其具有抗菌、抗炎、抗氧化、护肝、降血脂、抗肥胖、心血管保护、抗肿瘤等多种活性, 这为其将来在临床上的应用奠定良好基础。

#### 3.1 抗菌作用

抗菌是枸骨的一个重要药理活性, 研究表明枸骨提取物对细菌及真菌的生长均有抑制作用。目前研究发现, 浓度为 1 mg/mL 的枸骨各部位 (叶、茎、果实) 萃取物对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌和大肠杆菌均有抑制作用, 枸骨叶的抑菌圈直径范围是 8 ~ 26 mm, 茎和果实的抑菌圈直径范围是 7 ~ 21 mm<sup>[46]</sup>, 且抑菌圈的大小直观地表明了枸骨叶提取物的抑菌效果明显高于枸骨茎和果实提取物。而在探索真菌的抑制效果时, 研究人员采用的是浓度为 10 mg/mL 的枸骨茎叶甲醇粗提物, 此时该提取物可以抑制水稻稻瘟病菌、芒果炭疽病菌、苹果轮纹病菌、香蕉枯萎病菌以及小麦赤霉病菌的生长, 其中对水稻稻瘟病菌的抑制率最高, 达 100%, 半数效应浓度为 4.616 mg/mL<sup>[47]</sup>, 由此可以表明枸骨茎叶提取物对部分真菌具有强烈的抑制作用。然而, 也有一些研究发现枸骨叶中的化合物对金黄色葡萄球菌、

大肠杆菌、分枝杆菌和铜绿假单胞菌并没有抑制作用<sup>[48]</sup>, 这可能与不同的实验条件、操作方法、菌种活力等因素有关, 但具体原因还有待进一步研究。

研究者们也初步探讨了枸骨提取物抑菌的机理, 将白色念珠菌与枸骨叶提取物在 35  $^{\circ}\text{C}$  下共同培养 24 h 后, 通过透射电镜可以观察到白念珠菌细胞壁局部增厚, 核质浓缩坏死, 胞质结构模糊, 空泡化, 细胞内线粒体肿胀破坏且数目极少<sup>[49]</sup>。因此, 枸骨提取物的抑菌作用可能是由于其对受试菌的细胞壁及细胞膜具有破坏作用, 从而使细胞裂解, 其中的营养物质和遗传物质外泄, 进而影响菌体生长繁殖的速率, 最终导致细胞死亡, 达到抑菌效果<sup>[50]</sup>。此外, 枸骨提取物抑菌作用的发挥还可能与其破坏了细菌的胞内生理代谢有关, 比如抑制了 p 型 ATP 酶的活性<sup>[51]</sup> 和己糖单磷酸途径及其关键酶 (葡萄糖-6-磷酸脱氢酶) 的活性<sup>[52]</sup> 等。目前, 关于枸骨提取物的抑菌机理研究还处于初级阶段, 在后续研究中, 研究者可以通过测定菌体生长曲线、细胞溶出物、菌液内还原糖含量等方法来进一步探究其抑菌机理。

#### 3.2 抗炎作用

自古以来, 植物在人类保健中发挥了重要作用。为了抗击病原体和环境胁迫, 植物会产生几种发挥生物活性的物质。这些有机小分子来自次生代谢, 具有多种生物活性, 其中就有抗炎活性<sup>[53]</sup>。枸骨的抗炎主要活性成分为三萜类和黄酮类成分, 如枸骨茎中的熊果酸和槲皮素能显著抑制脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 的 NO 生成<sup>[17]</sup>, 众所周知, 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 会引发多种炎症<sup>[54]</sup>, 因此枸骨茎中的化合物能显著抑制 NO 的生成即可达到显著的抗炎效果, 未来枸骨茎提取物可作为抗炎剂的来源之一。当用枸骨叶乙醇提取物 (ILE) 预处理巨噬细胞时, 也可诱导一氧化氮合酶和环氧合酶-2 的表达降低, 从而导致 NO 和前列腺素 E2 (PGE2) 减少, 促炎细胞因子如白细胞介素-6 (IL-6) 和白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 的分泌下降, 并且细胞外信号调节激酶 (ERK) 磷酸化也有所降低<sup>[55]</sup> (见图 6)。Li 等<sup>[56]</sup> 分离纯化枸骨叶 90% 乙醇提取物, 发现其中的 isobonein、bonducellin、cassipourol 可以不同程度地减少骨髓 NO 释放量, 从而具有抗骨髓炎的作用。这都表明 ILE 具有抗炎作用, 且其抗炎作用的发挥是通过减少 NO、PGE2、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的产生并抑制 ERK

磷酸化来进行的,因此枸骨叶提取物也可作为抗炎剂的来源,并且考虑到枸骨叶资源分布广阔,获取途径便利,相较于枸骨茎,枸骨叶具有更高的经济价值。

枸骨抗炎的作用机制除了与一氧化氮合酶、环

氧合酶-2、促炎细胞因子以及 ERK 的表达有关联外,还可能与抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 的活化<sup>[57]</sup>、抑制花生四烯酸代谢产物网<sup>[58]</sup>、激活核受体 PPAR- $\gamma$  转录活性<sup>[59]</sup> 等有关,未来研究者们可对以上推断进行进一步探索。

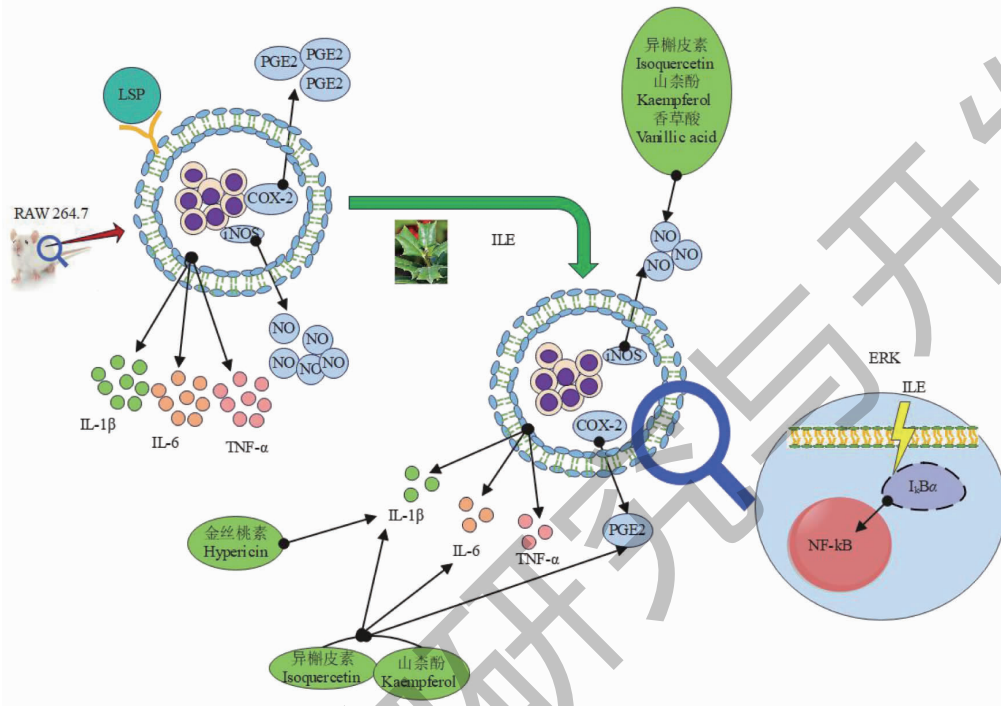


图6 枸骨的抗炎机制

Fig. 6 Anti-inflammatory mechanism of *I. cornuta*

### 3.3 抗氧化作用

枸骨抗氧化的主要活性成分为黄酮类和多酚类化合物,此外,皂苷类与苯丙素类成分也有报道,目前已发现枸骨叶提取物中的槲皮素-3-葡萄糖苷、槲皮素-3-O-接骨木二糖、绿原酸、隐绿原酸均具有显著的抗氧化活性<sup>[48]</sup>。实验室研究抗氧化活性的常见方法为二苯基苦基苯肼 (DPPH) 自由基清除法,研究者利用此方法发现了枸骨叶<sup>[60]</sup> 和根提取物 (ICR)<sup>[61]</sup> 均具有 DPPH 自由基清除活性,并且当枸骨叶总皂苷的浓度为 62.24  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时,清除率为 24.22%<sup>[39]</sup>,表明枸骨叶具有抗氧化活性,其中发挥抗氧化活性的主要是皂苷类化合物。以往研究大多是对枸骨的叶和根进行提取,而近年来,研究人员将目光转向了枸骨果和花,Tian 等<sup>[62]</sup> 首次发现了枸骨果中的多糖 LCFP-3 具有较强的抗氧化活性,Hu 等<sup>[63]</sup> 发现枸骨花中的多酚成分对  $\text{O}_2 \cdot$ 、DPPH  $\cdot$  和  $\cdot\text{OH}$  的半抑制浓度分别为 0.362、0.488 和 0.128

$\text{mg}/\text{mL}$ ,这表明枸骨果和花提取物都具有作为抗氧化剂的潜力,多糖和多酚类化合物是发挥抗氧化作用的主要活性物质。除了体外抗氧化研究,研究者还进行了体内抗氧化试验。Zhang 等<sup>[64]</sup> 建立高脂血症大鼠模型,发现枸骨叶水提取物 (ICAE) 能通过增加超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶水平、降低丙二醛 (MDA) 水平来提高受试大鼠的抗氧化能力,这为未来枸骨提取物应用于临床打下基础。

目前有关枸骨提取物抗氧化作用机制尚不明晰,据现有文献推测枸骨提取物可能依靠抑制抗氧化酶、调节氧化还原信号通路 (NF- $\kappa$ B、Nrf2、MAPK 和 P13/Akt)、提高清除自由基的能力<sup>[65]</sup> 并且增加铁还原抗氧化能力<sup>[66]</sup> 来发挥抗氧化作用。此外,枸骨提取物中含有较多黄酮多酚类物质,此类物质可以清除含氧、氮及氯的活性物质<sup>[67]</sup>。在后续研究中,研究人员可基于单电子转移反应或单氢原子转移反应<sup>[68]</sup> 的体外方法来评估抗氧化活性。

### 3.4 护肝作用

Wen 等<sup>[69]</sup>对雄性昆明种小鼠建立急性酒精性肝损伤模型,并每天用枸骨叶水提取物给小鼠灌胃。结果发现与未给药小鼠相比,给药小鼠血清中的天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、三酰甘油(TG)含量以及肝脏指数都明显下降,造成这种差异的可能原因是枸骨水提取物刺激了酒精脱氢酶 2 和醛脱氢酶-2 的分泌,而这两种酶可以消除肝脏中酒精<sup>[70]</sup>,从而减少酒精对肝脏的损伤,对肝脏产生保护作用,为现代人护肝提供另一有效途径。此外,前文汇总的枸骨提取物中含有木脂素类成分,有文献表明木脂素类成分具有肝细胞保护活性的潜力,其作用机制可能与调节 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达量,抑制细胞凋亡有关<sup>[71]</sup>,未来研究者可采用对乙酰氨基酚建立体外肝损伤模型,进而研究枸骨提取物在临床上治疗药物性肝损伤的潜力。

### 3.5 降血糖血脂作用

当前的研究主要集中于枸骨叶提取物的降血糖血脂作用,其水提物可通过抑制肝细胞内表皮生长因子受体(EGFR)的磷酸化水平,调控 EGFR 下游信号通路传导,而使胆固醇的合成限速酶合成受阻,降低血清胆固醇水平,从而起到降血脂作用<sup>[72]</sup>。Zeng 等<sup>[73]</sup>建立了高脂血症大鼠模型,发现枸骨叶提取物可降低大鼠总胆固醇、TG 的含量,并能降低血浆黏度和红细胞聚集指数,升高 SOD 活性、载脂蛋白 A 的水平和红细胞变形指数,这说明枸骨叶具有促进脂质代谢、调节血脂异常的作用。目前,关于枸骨提取物降血糖血脂的作用机制研究还并不深入。有研究表明,天然药物生物碱类成分中的小檗碱具有显著降血糖活性,它能增强胰岛素诱导的糖摄取以及第四型葡萄糖转运蛋白转位,改善胰岛素抵抗<sup>[74]</sup>。而枸骨茎提取物中含有多种生物碱类成分,未来研究者们可以对枸骨茎提取物深入研究,进一步探索其降血糖血脂机制,为广大“三高”人群研发出一种更安全、有效的药物。

### 3.6 抗肥胖作用

枸骨抗肥胖的主要活性成分为三萜类化合物,曾有研究发现枸骨叶中四种 18,19-二环-熊烷立体异构体和三种熊烷型三萜苷在 5  $\mu\text{mol/L}$  时可显著下调脂肪分化关键转录因子(PPAR  $\gamma$ )的表达,从而起到抗肥胖作用<sup>[9]</sup>。Liu 等<sup>[75]</sup>研究发现 ICAGE 在不影响小鼠摄食量的同时,能抑制其体重及腹内、皮下

脂肪含量增加,下调 PPAR  $\gamma$  以及脂肪分化标志物 Plin1 和激素敏感性脂肪酶(HSL)的蛋白水平,通过以上途径,ICAGE 可以发挥其抗肥胖作用。目前市场上的减肥药大多是通过抑制食欲和促进代谢来发挥作用,这些药也常常伴随着众多不良反应,如失眠、便秘、烦躁不安等,而 ICAGE 可以在不影响进食量的同时达到减重效果,若将其添加至减肥药中,或许可以大大减轻减肥药带来的不良后果。枸骨叶发挥抗肥胖活性可能与以下 4 个化合物有关,分别是 ethyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside、3,5-dihydroxy-6(hydroxymethyl)oxan-2-one、4-dehydroxy-N-(4,5-methylenedioxy-2-nitrobenzylidene)tyramine 和 3-[(adamantan-1-ylmethyl)carbamoyl]-4-phenyl-pentanoic acid,其可能机制是抑制核苷酸寡聚化结构域样受体(NLR)信号通路<sup>[76]</sup>。因此,枸骨提取物的抗肥胖作用主要是依靠下调 PPAR  $\gamma$  和 Plin1 的表达、降低 HSL 的蛋白水平以及抑制 NLR 信号通路来实现的,这可为枸骨提取物的临床应用和市场发展提供思路,以增加其药用价值和经济价值。

### 3.7 心血管保护作用

枸骨心血管保护作用的主要活性成分为三萜皂苷类成分。研究发现 ICR 中的三萜皂苷对  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的 H9c2 心肌细胞损伤有保护作用,可在 12.5 ~ 200  $\mu\text{mol/L}$  浓度范围内显著降低  $\text{H}_2\text{O}_2$  对 H9c2 的损伤作用<sup>[15]</sup>。Yan 等<sup>[61]</sup>建立大鼠心肌缺血模型,并发现 ICR 可降低心肌梗死面积、心肌组织病理学改变和 MDA 水平,抑制乳酸脱氢酶和肌酸激酶活性,提高血清 SOD 活性。大鼠模型表明 ICR 在缺血时可保护心肌细胞,因此,ICR 可作为一种新的食品补充剂用于预防缺血性心脏病。Li 等<sup>[20, 21, 77]</sup>多次研究枸骨地上部分提取分离所得化合物对  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的 H9c2 心肌细胞损伤的保护作用,发现 3 $\beta$ ,23-dihydroxy-20-epi-urs-12,18-dien-28-oic acid、3 $\beta$ -hydroxy-urs-2,18-dien-28-oic acid 等三萜皂苷类成分均有心肌细胞保护作用。当前关于枸骨对  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的心肌细胞损伤的保护机制的研究主要是围绕枸骨根三萜皂苷(TSIC)展开<sup>[78]</sup>,作用过程如图 7 所示。TSIC 的这种作用是由于抑制了 *Ezh2* 基因的活性,如  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导 Akt 信号通路依赖的丝氨酸 21(*pEzh2S21*)磷酸化 *Ezh2* 在 TSIC 预处理中的作用减弱。此外,Akt 依赖性 *Ezh2* 磷酸化与 ROS 之间的反馈通路参与了 TSIC 介导的 H9c2 细胞凋亡保护。

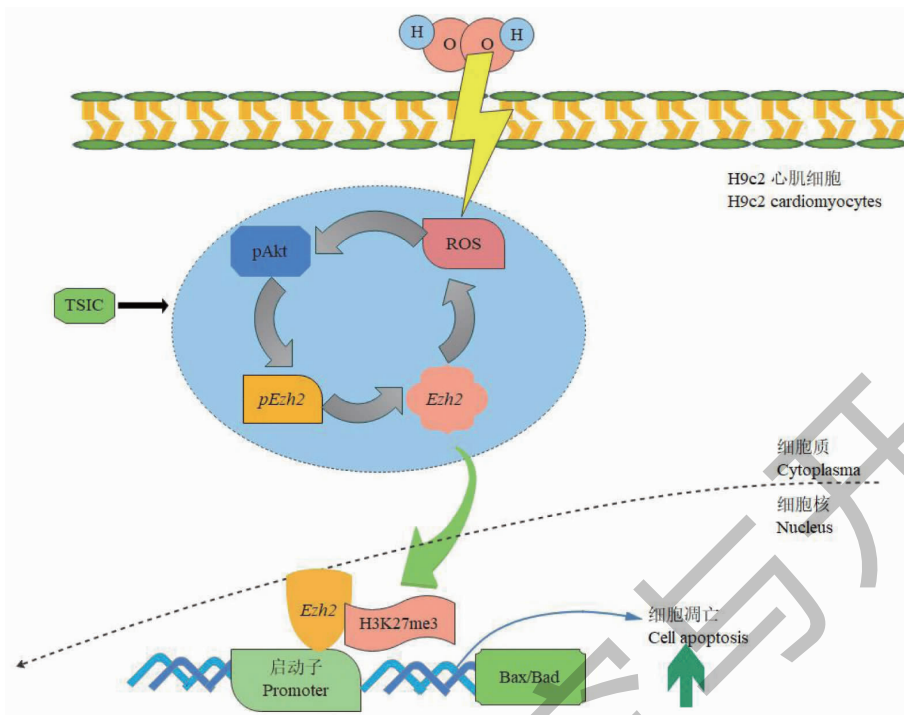


图7 TSIC对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的心肌细胞损伤的保护机制

Fig. 7 Protective mechanism of TSIC on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cardiomyocyte injury

### 3.8 抗肿瘤作用

枸骨抗肿瘤的主要活性成分为三萜皂苷类和黄酮类成分。Long等<sup>[79]</sup>筛选出137个枸骨叶抗肿瘤作用的靶点,对应核心靶点较多的成分有槲皮素、熊果酸、长梗冬青苷、芒柄花素等,这些活性成分通过作用于TP53、MAPK1及STAT3等多个靶点来起到抗肿瘤作用,这为其临床使用提供了依据。枸骨中含有多种三萜皂苷类、黄酮类、多酚类、生物碱类、甾醇类化合物,这些活性成分使其具有抗肿瘤的无限潜力,如三萜皂苷类化合物对A549非小细胞肺癌、SK-OV-3卵巢癌等癌细胞有一定的抑制作用<sup>[14]</sup>,黄酮类<sup>[80]</sup>、生物碱类<sup>[81]</sup>以及甾醇类<sup>[82]</sup>化合物均可有效抑制HepG2人肝癌细胞的增殖,因而未来的研究热点可以集中在枸骨提取物抗肿瘤活性及其机制。

### 4 结语与展望

枸骨作为一种药用植物,古有将其用于化痰、提神、明目、通小肠及避孕,现有将枸骨用于抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗肥胖、降血糖血脂、护肝及心血管保护。同时,枸骨的抗氧化及抑制酪氨酸酶活性<sup>[60]</sup>使其有望在抗衰老、美白等市场应用中脱颖而出。此外,枸骨提取物中还含有熊果酸、槲皮素、金丝桃苷等多种活性成分,这为其在临床上作为预防和治疗

癌症<sup>[83]</sup>、败血症、关节炎、结肠炎<sup>[84]</sup>等病症的替代药物提供可能性。

未来枸骨的研究可以从以下几方面开展:首先,关注枸骨的挥发油类成分。近年来国内外的研究主要集中于枸骨叶挥发油的提取,未来可对枸骨的根、茎、果实等植株部位进行研究,进一步拓展枸骨成分的多样性。其次,深入探索枸骨的药理作用机制。目前枸骨的药理活性机制研究进展较慢,并且以往文献还未明确枸骨药理活性的发挥是其单一成分作用的结果还是多成分共同作用的结果,这大大限制了其临床和市场应用。因此,未来研究可以在体内外药理试验的基础上,继续深入研究枸骨中的单体化合物,以阐明其作用机制。最后,可开展对枸骨的质量控制研究,统一其质量标准、质量评价方法等,以保证其药品的质量稳定性和安全性。同时,进一步优化枸骨的提取工艺,探讨影响因素,以提高其提取率和药效活性,为枸骨在临床应用、新药研发和商业价值方面提供参考。

### 参考文献

- 1 Wang ZW, et al. Optimization of extraction process of polysaccharide from holly leaves by response surface analysis [J]. Anhui Agric Sci Bull (安徽农学通报), 2021, 27: 133-

- 136.
- 2 Tu Y, et al. Research progress on pharmacological effects and development and utilization of triterpenoid saponins from *Ilex cornuta* [J]. North Horticult (北方园艺), 2022, 11: 120-128.
  - 3 Zhang M, et al. Research progress on active components and pharmacological effects of *Ilex cornuta* fruit [J]. J Hubei Univ Sci Tech: Med Sci (湖北科技学院学报: 医学版), 2022, 36: 265-268.
  - 4 State Administration of Traditional Chinese Medicine. Chinese Materia Medica: Vol 13, Book 5 (中华本草: 第 13 卷 第 5 册) [M]. Shanghai: Shanghai Science Press, 1999: 149.
  - 5 Ming · Li SZ. Compendium of Materia Medica (Revised Edition of the Jinling Version) (本草纲目: 金陵版点校本) [M]. Beijing: Ancient Chinese Medical Book Press, 1994: 894.
  - 6 Qing · Zhao XM. Supplements to Compendium of Materia Medica (本草纲目拾遗). Beijing: People's Medical Publishing House, 1983: 226.
  - 7 Tu Y, et al. Cloning and prokaryotic expression analysis of farnesyl pyrophosphate synthase *IcFPS2* gene from *Ilex cornuta* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2022, 53: 4813-4821.
  - 8 Zhou MZ, et al. Characterization of components with lipase inhibitory activity in *Ilicis Cornutae Folium* based on TLC bioautography MS<sup>n</sup> method [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2023, 35: 131-138.
  - 9 Feng HY, et al. Anti-adipogenic 18, 19-seco-ursane stereoisomers and oleanane-type saponins from *Ilex cornuta* leaves [J]. Phytochemistry, 2020, 175: 112363-112371.
  - 10 Zhou SX, et al. Chemical constituents from leaves of *Ilex cornuta* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2012, 43: 444-447.
  - 11 Yu SJ, et al. Structural characterization and biological evaluation of chemical constituents from *Ilex cornuta* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2020, 22: 316-328.
  - 12 Zhou XX, et al. Chemical constituents from the root of *Ilex cornuta* [J]. J Chin Med Mater (中药材), 2013, 36: 233-236.
  - 13 Wang WL, et al. Two new 20 $\alpha$ (H)-ursane-type triterpenoids from *Ilex cornuta* and their cytotoxic activities [J]. J Asian Nat Prod Res, 2014, 16: 175-180.
  - 14 Liao L, et al. Four new triterpenoidal saponins from *Ilex cornuta* and their cytotoxic activities [J]. Phytochem Lett, 2013, 6: 429-434.
  - 15 Wang WL, et al. Five new triterpenoidal saponins from the roots of *Ilex cornuta* and their protective effects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cardiomyocytes injury. [J]. Fitoterapia, 2014, 99: 40-47.
  - 16 Zhan HX, et al. Two new ursane-type triterpenoid glycosides from *Ilex cornuta* [J]. Curr Med Sci, 2018, 38: 976-981.
  - 17 Dou JT, et al. Anti-inflammatory chemical constituents from the stem of *Ilex cornuta* Lindl. et Paxt [J]. J Pharm Pract (药学实践杂志), 2018, 36: 358-361.
  - 18 Wang ML, et al. Two new triterpenoid saponins from *Ilex cornuta* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2015, 17: 908-914.
  - 19 Lee SY, et al. Triterpene saponins from the aerial parts of *Ilex cornuta* and their cytotoxic activity [J]. Heterocycles, 2015, 91: 1187-1197.
  - 20 Li SS, et al. Seven new triterpenoids from the aerial parts of *Ilex cornuta* and protective effects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced myocardial cell injury [J]. Phytochem Lett, 2015, 14: 178-184.
  - 21 Li SS, et al. Three new triterpenoids isolated from the aerial parts of *Ilex cornuta* and protective effects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced myocardial cell injury [J]. Chin J Nat Med, 2017, 15: 115-120.
  - 22 Lee SY, et al. Four new triterpenes from *Ilex cornuta* Lindley [J]. Can J Chem, 2013, 91: 382-386.
  - 23 Zhou SX, et al. Flavonoids from the leaves of *Ilex cornuta* [J]. Chin J Nat Med, 2012, 10: 84-87.
  - 24 Kang YF, et al. Secondary metabolites from the leaves of *Ilex Cornuta* [J]. Chem Nat Compd +, 2014, 50: 355-356.
  - 25 Mao CM, et al. Chemical constituents in stems of *Ilex cornuta* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2016, 47: 891-896.
  - 26 Chen CY, et al. Secondary metabolites from the stems of *Ilex cornuta* [J]. Chem Nat Compd +, 2018, 54: 617-618.
  - 27 Wei JF, et al. Volatile constituents from leaves of *Ilex cornuta* Lindl by head-space solid micro-extraction, coupled with GC-MS [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2013, 25: 355-357.
  - 28 Wang WJ, et al. GC-MS analyze on chemical components of essential oil from *Ilex cornuta* Lindl. et Paxt. leaves extracted by supercritical CO<sub>2</sub> fluid and steam distillation [J]. J Guizhou Norm Univ: Nat Sci (贵州师范大学学报: 自科版), 2016, 34: 89-93.
  - 29 Wei JF, et al. Analysis of volatiles in the male flower of *Ilex cornuta* by HS-SPME-GC-MS [J]. Chem Nat Compd +, 2013, 49: 367-368.
  - 30 Wang G, et al. Biological activities and chemistry of triterpene saponins from medicago species: an update review [J]. Evid-based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6617916.
  - 31 Aikeremu B, et al. Research progress on bioactivity of total flavonoids in *Cyperus esculentus* L. leaves [J]. Cereals Oils (粮食与油脂), 2021, 34: 21-22.



- 32 Zhang J, et al. Chemical composition, in vitro anti-tumor activities and related mechanisms of the essential oil from the roots of *Potentilla discolor* [J]. *Ind Crops Prod*, 2018, 113: 19-27.
- 33 Issa M, et al. Appraisal of phytotoxic, cytotoxic and genotoxic potential of essential oil of a medicinal plant *Vitex negundo* [J]. *Ind Crops Prod*, 2020, 145: 112083.
- 34 Yakhlef G, et al. Chemical composition and insecticidal, repellent and antifungal activities of essential oil of *Mentha rotundifolia* (L.) from Algeria [J]. *Ind Crops Prod*, 2020, 158: 112988.
- 35 Liu KN, et al. Study on supercritical CO<sub>2</sub> extraction of ursolic acid from leaves of *Ilex cornuta* [J]. *Northwest Pharm J* (西北药学杂志), 2013, 28: 472-475.
- 36 Li YZ, et al. Optimization of extraction process of total triterpenoids from leaves of *Ilex cornuta* [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2013, 36: 2042-2044.
- 37 Zhao LY, et al. Optimization of extraction process and antioxidant activity of total saponins from *Ilex cornuta* by response surface methodology [J]. *J Jiangsu Agric Sci* (江苏农业科学), 2017, 45: 205-209.
- 38 Wang CQ, et al. Determination of ursolic acid and oleanolic acid in leaves of *Ilex cornuta* by different processing methods by reversed-phase high performance liquid chromatography [J]. *J Gansu Coll Univ Tradit Chin Med* (甘肃中医学院学报), 2014, 31: 21-23.
- 39 Wang CQ, et al. Simultaneous determination of four triterpenoids in the leaves of *Ilex cornuta* at different harvest time by HPLC [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2020, 31: 1092-1096.
- 40 Zhou GL, et al. Content determination of total saponins in *Folium Ilicis Cornutae* from different area [J]. *J Hunan Univ Chin Med* (湖南中医药大学学报), 2010, 30: 33-35.
- 41 Li YZ, et al. The extraction and determination of rutin in the leaves of *Ilex cornuta* [J]. *J Jining Med Univ* (济宁医学院学报), 2014, 37: 88-90.
- 42 Li YZ, et al. Optimization of the extraction technology of total flavonoids from the fruits of *Ilex cornuta* [J]. *China Pharm* (中国药房), 2014, 25: 238-240.
- 43 Li YZ, et al. Determination of rutin and quercetin in *Ilex cornuta* Lindl. et Paxt. [J]. *J Jining Med Univ* (济宁医学院学报), 2015, 38: 96-98.
- 44 Nie LY, et al. Simultaneous determination of isorhamnetin-3-*O*- $\beta$ -D-glucoside and formononetin in extract of leaves of *Ilex cornuta* by HPLC [J]. *J Pharm Res* (药学研究), 2017, 36: 142-144.
- 45 Rasheed H, et al. Genetic diversity and health properties of polyphenols in potato [J]. *Antioxidants*, 2022, 11: 603-619.
- 46 Li YZ, et al. Study on the antibacterial and antioxidant activity of extracts from different parts of *Ilex cornuta* by different solvents [J]. *China Pharm* (中国药房), 2015, 26: 1776-1778.
- 47 Zhang JM, et al. Preliminary study on methanol crude extract from stems and leaves of *Ilex cornuta* and its antibacterial activity [J]. *J Yangtze Univ; Nat Sci* (长江大学学报: 自然版), 2019, 16: 58-62.
- 48 Yu SJ, et al. Structural characterization and biological evaluation of chemical constituents from *Ilex cornuta* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 22: 316-328.
- 49 Lin C, et al. Study on the mechanism of two solvent extracts of *Ilex cornuta* leaves inhibiting candida [J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 2005, 21: 1653-1654.
- 50 Li JS, et al. Study on the antibacterial mechanism of mixed essential oil of *Melaleuca alternifolia* [J]. *J Green Sci Technol* (绿色科技), 2022, 24: 11-13.
- 51 Zhou C, et al. Chemical composition, antibacterial activity and study of the interaction mechanisms of the main compounds present in the *Alpinia galanga* rhizomes essential oil [J]. *Ind Crops Prod*, 2021, 165: 113441.
- 52 Hu W, et al. Antibacterial activity and mechanism of *Litsea cubeba* essential oil against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Ind Crops Prod*, 2019, 130: 34-41.
- 53 Nunes CR, et al. Plants as sources of anti-inflammatory agents [J]. *Molecules*, 2020, 25: 3726-3748.
- 54 Ma L, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological activities and clinical application of *Euphorbia kansui* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2022, 34: 699-712.
- 55 Kim J, et al. In vitro anti-inflammatory activity of *Ilex cornuta* extract mediated by inhibition of extracellular signal-regulated kinase phosphorylation [J]. *J Med Food*, 2017, 20: 981-988.
- 56 Li YH, et al. Chemical constituents from the leaves of *Ilex cornuta* and their anti-osteomyelitis activities [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2022, 44: 1161-1166.
- 57 Bonaterra GA, et al. Anti-inflammatory effects of Phytodolor<sup>®</sup> (STW 1) and components (poplar, ash and goldenrod) on human monocytes/macrophages [J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152868.
- 58 Ferrante C, et al. Phenolic content and antimicrobial and anti-inflammatory effects of *Solidago virga-aurea*, *Phyllanthus niruri*, *Epilobium angustifolium*, *Peumus boldus*, and *Ononis spinosa* extracts [J]. *Antibiotics*, 2020, 9: 783-804.
- 59 Vogas RS, et al. Evaluation of the anti-inflammatory potential

- of *Solidago microglossa* (Arnica-brasileira) in vivo and its effects on PPAR $\gamma$  activity[J]. An Acad Bras Cien, 2020, 92: e20191201.
- 60 Liu C, et al. Antio-tyrosinase and antioxidant activities of *Ilex cornuta* leaves extract[J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2018, 30: 114-119.
- 61 Yan Y, et al. Antioxidant and cardioprotective effects of *Ilex cornuta* on myocardial ischemia injury[J]. Chin J Nat Med, 2017, 15: 94-104.
- 62 Tian JY, et al. Extraction, purification, monosaccharide analysis and antioxidant characteristics of polysaccharide from *Ilex cornuta* fruits [J]. J Gansu Agric Univ (甘肃农业大学学报), 2022, 57: 192-200.
- 63 Hu JLet al. Optimization of ultrasonic-assisted extraction of polyphenols from *Ilex cornuta* flowers by response surface methodology and its antioxidant activity[J]. Cereals Oils (粮食与油脂), 2022, 35: 98-103.
- 64 Zhang XD, et al. Effects of *Ilex cornuta* aqueous extraction blood lipid level and antioxidant activity in hyperlipidemia rats[J]. Northwest Pharm J (西北药学杂志), 2021, 36: 769-774.
- 65 Kashyap P, et al. Functionality of apigenin as a potent antioxidant with emphasis on bioavailability, metabolism, action mechanism and *in vitro* and *in vivo* studies: a review [J]. J Food Biochem, 2022, 46: 13950.
- 66 Yang M, et al. Recent developments in *Moringa oleifera* Lam polysaccharides: a review of the relationship between extraction methods, structural characteristics and functional activities [J]. Food Chem X, 2022, 14: 100322.
- 67 Vuolo MM, et al. Phenolic Compounds: Structure, Classification, and Antioxidant Power [M]//Bioactive Compounds. Cambridge: Woodhead Publishing, 2019: 33-50.
- 68 Santos-Sánchez NF, et al. Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism [M]//eds Shalaby E, et al. Antioxidants, 2019: 1-29.
- 69 Wen BY, et al. Effect of aqueous extract of *Ilex cornuta* leaves on acute alcoholic liver injury in mice [J]. Diet Sci (饮食科学), 2017, 22: 289.
- 70 Tajiri A, et al. Clinical features of superficial esophagus squamous cell carcinoma according to alcohol-degrading enzyme ADH1B and ALDH2 genotypes [J]. J Clin Gastroenterol, 2022, 57: 630-639.
- 71 Liu JR, et al. Lignans from Leonuri Fructus and their hepatoprotective effects [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2022, 34: 1699-1706.
- 72 Wang HT, et al. Influence of *Ilex cornuta* extracts on constructive metabolism of cholesterol in high-fat mice [J]. China J Mod Med (中国现代医学杂志), 2016, 26: 1-5.
- 73 Zeng QF, et al. Impact of holly leaf extract on lipid metabolism and hemorheology in hyperlipidemia rats [J]. China Pharm (中国药师), 2016, 19: 631-633.
- 74 Liu W, et al. Hypoglycemic effect and mechanism of total alkaloids of *Sophora alopecuroides* L. [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2021, 33: 1991-1997.
- 75 Liu MF, et al. Preventive effect of *Ilex cornuta* aqueous extract on obese mice and its effects on adipose differentiation [J]. Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志), 2020, 36: 899-905.
- 76 Oh KK, et al. Network pharmacology study to interpret signaling pathways of *Ilex cornuta* leaves against obesity [J]. Processes, 2021, 9: 1106-1129.
- 77 Li SS, et al. New triterpenoid saponins from *Ilex cornuta* and their protective effects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced myocardial cell injury [J]. J Agric Food Chem, 2014, 62: 488-496.
- 78 Yu DH, et al. Triterpenoid saponins from *Ilex cornuta* protect H9c2 cardiomyocytes against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis by modulating *Ezh2* phosphorylation [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 269: 1-32.
- 79 Long SK, et al. Investigation the mechanism of anti-cancer potential of Gouguye (*Ilicis Cornutae Folium*) based on network pharmacology and molecular docking [J]. J Hunan Univ Chin Med (湖南中医药大学学报), 2021, 41: 431-438.
- 80 Zhang Z, et al. Flavonoids of *Rosa rugosa* Thunb. inhibit tumor proliferation and metastasis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. Food Sci Hum Wellness, 2022, 11: 374-382.
- 81 Zhang Q, et al. Anti-tumor alkaloids from *Peganum harmala* [J]. Phytochemistry, 2022, 197: 113107.
- 82 Wang X, et al. Investigation of the possible mechanism of two kinds of sterols extracted from *Leucocalocybe mongolica* in inducing HepG2 cell apoptosis and exerting anti-tumor effects in H22 tumor-bearing mice [J]. Steroids, 2020, 163: 108692.
- 83 Zhao H, et al. Ursolic acid suppresses colorectal cancer by down-regulation of wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway activity [J]. J Agric Food Chem, 2023, 71: 3981-3993.
- 84 Wang Q, et al. Hyperoside: a review on its sources, biological activities, and molecular mechanisms [J]. Phytother Res, 2022, 36: 2779-2802.