

· 专论与综述 ·

山茱萸的研究近况及开发前景

张兰桐,袁志芳,杜英峰,王春英*

(河北医科大学药学院 药物分析教研室,河北 石家庄 050017)

摘 要:对山茱萸的化学成分、含量测定、药动学研究和药理作用以及山茱萸的研究与开发进行综述。山茱萸作为我国传统的名贵中药,具有多种化学成分和药理、生理作用,广泛应用于临床,是目前重点研究开发的中药之一,具有良好的开发潜力和前景。

关键词:山茱萸;新药开发;药动学

中图分类号:R282.2

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2004)08-0952-04

Recent development and prospect of *Cornus officinalis*

ZHANG Lan-tong, YUAN Zhi-fang, DU Ying-feng, WANG Chun-ying

(Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Key words: *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.; development of new drug; pharmacokinetics

山茱萸为山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果肉。具有补益肝肾,涩精固脱等功效。山茱萸含挥发油、有机酸和环烯醚萜苷类等多种化学成分^[1~5],具有多种药理活性。本文对山茱萸的化学成分、含量测定、药动学、药理作用以及研究与开发等方面的最新进展作一综述。

1 化学成分

1.1 挥发性成分:果肉中含有挥发油,经气相色谱分析证明,其中有 9 种单萜烃、6 种倍半萜烃、5 种脂肪烃、7 种单萜醇、6 种脂肪醇、4 种单萜醛及酮、3 种脂肪醛及酮、4 种酸、8 种酯和 15 种芳香化合物,其中含量较多的主要成分有异丁醇、丁醇、异戊醇、芳樟醇氧化物、 β -苯乙醇、甲基丁香油酚、棕榈酸乙酯、油酸乙酯、亚油酸乙酯、桂皮酸苄酯、棕榈酸和硬脂酸等。

1.2 糖苷类及其苷元:苷类成分除山茱萸苷(cornin,即马鞭草苷 verbenalin)外,还分到 8 种单体,含量最高的是马钱素(loganin)和莫诺苷(morroniside),另含獐牙菜苷(sweroside)、7-O-甲基莫诺苷(7-O-methylmorroniside,疑为提取过程中的次生产物)、脱水莫诺苷、7-脱氢马钱素(7-dehydrologanin)及一种新的双环烯醚萜苷类化合物山茱萸新苷(cornuside),该苷中马钱素和莫诺苷两部分通过醚键相连接。从制萸肉中分得 7-乙氧基莫诺苷(可能是由于乙醇的提取,也可能因酒的炮制产生的次生产物)。同时鉴定含有 7-O-没食子酰-D-景天庚酮糖、葡萄糖、果糖和蔗糖。

1.3 有机酸及其酯:果肉含熊果酸、2 α -羟基熊果酸、齐墩果

酸、没食子酸、苹果酸、酒石酸、原儿茶酸和 3,5-二羟基苯甲酸等。

1.4 鞣质类及其他成分:果肉含水杨梅素 D,山茱萸鞣质 1(即异诃子素,又名菱属鞣质),山茱萸鞣质 2(即新诃纳草素),山茱萸鞣质 3(即新诃纳草素)等 11 种鞣质,包括 4 种没食子酸鞣质和 7 种鞣花鞣质。果肉及果核中均含有苏氨酸、缬氨酸、天门冬氨酸等 17 种氨基酸和钾、钙、镁、硅、磷等 23 种矿物元素和维生素 A、B₂、C 等。还含有 5-羟甲基糖醛、5,5-二甲基糠醛和 β -谷甾醇等。

2 含量测定

2.1 高效液相色谱法

2.1.1 RP-HPLC 法测定马钱素和莫诺苷含量:张兰桐等^[6]报道了高效液相色谱法同时测定山茱萸注射液中的马钱素和莫诺苷的含量。色谱柱为 Kromasil-100 C₁₈ 柱,流动相为 0.05 mol/L NaH₂PO₄ 缓冲液-乙腈(6:4:1),马钱素和莫诺苷的平均回收率分别为 99.79% 和 99.73%(n=6)。可作为山茱萸注射液质量控制方法。

潘扬等^[7]采用 RP-HPLC 法对不同加工方法及药用部位山茱萸中马钱素的含量进行测定。固定相为 WYG C₁₈ 色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm),流动相为甲醇-水(30:70),检测波长为 236 nm,结果山茱萸中马钱素含量为 0.09%~1.03%。提示山茱萸不同加工方法及药用部位均含有一定的马钱素,但其含量有明显的差异,其规律为生品的含量高于炮制品,果肉的含量高于果核。

《中华人民共和国药典》(2000 年版)山茱萸质量控制仅

* 收稿日期:2003-10-22

基金项目:河北省教育厅科学研究计划项目(山茱萸抗心律失常药理学及药理学研究,2001128);河北省科学技术研究与发展指导计划项目(山茱萸活性成分与药物动力学研究,012761176)

作者简介:张兰桐(1955—),男,河北故城县人,河北医科大学药学院教授,博士,博士生导师,从事药品的质量研究与中药有效成分的药动学研究,发表学术论文 60 余篇。Tel:(0311)6265625 Fax:(0311)6052053 E-mail:zhanglantong@263.net

收载熊果酸(脂溶性成分)的薄层扫描定量分析法(规定不得少于 0.20%),显然这对大部分制剂是不适用的,特别是当山茱萸采用水煎煮或低浓度乙醇提取工艺时,马钱素、莫诺苷等环烯醚萜苷类化合物是山茱萸中主要的水溶性成分,生物活性很强。近年来国内先后报道山茱萸的免疫抑制活性,从而纠正了它是免疫促进药的传统观念。进一步的实验表明,山茱萸不同成分的免疫药理作用不同,总苷是其主要免疫抑制成分。因此,认为有必要加强对这类成分的含量控制,以保证山茱萸及其制剂的质量。

2.1.2 RP-HPLC 法测定熊果酸含量:《中华人民共和国药典》(2000 年版)采用索氏提取、薄层色谱分离,用薄层扫描法测定山茱萸有效活性成分熊果酸的含量。该法操作繁琐,又费时间。文献^[8]采用超声波提取、高效液相色谱法测定熊果酸,具有精密度高、检测速度快、分离效果好、重现性好的特点。通过比较,二者所测得含量基本一致。证实后者取代前者是完全可行的。

2.1.3 RP-HPLC 法测定没食子酸含量:采用 C₁₈ 柱,流动相为水-乙酸(98:2),紫外检测波长 272 nm。结果没食子酸检测线性范围为 0.4~10 μg,最小检测限为 6 ng,重现性试验 RSD 为 0.48%,精密度试验 RSD 为 0.38%,平均回收率 100.7%,RSD 为 2.58%^[9]。采用此法测定浙江、北京、安徽、陕西、河南等产地的山茱萸药材,发现北京药材没食子酸含量最高,达 0.24%,而久置的浙江、陕西药材含量仅有北京药材的一半;浙江产采集时期不同的样品,久置者没食子酸含量有所下降。本法灵敏度高、重现性好,可作为评价山茱萸药材质量的一种方法。

2.2 气相色谱法:山茱萸核粗粉 40 g,置索氏提取器中,乙醚浸泡 24 h 后提取 5 h,挥尽乙醚后称取 1 g,先用硫酸-甲醇混合液进行甲酯化,再用气相色谱仪测定脂肪酸的种类与含量。结果表明,山茱萸核的油酯中含有月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸和亚麻酸等,不饱和脂肪酸含量很高,在 90%以上,其中亚油酸占 71%左右。提示该核油可能具有重要的药用价值^[10]。

2.3 薄层扫描法:采用双波长薄层扫描法对山茱萸中熊果酸及齐墩果酸的成分进行分析^[11]。结果表明,其熊果酸的平均含量和 RSD 分别为 0.173 2%,0.18%;齐墩果酸分别为 0.241 8%,2.14%。

王晓红^[12]采用双波长薄层扫描法测定山茱萸几种炮制品中熊果酸含量。结果表明,生品与酒制品、醋制品、盐制品的含量变化不大,而蒸制品含量有所下降。依次为酒制品(0.32%±2.6%)>生品(3.1%±1.8%)>醋制品(0.30%±1.7%)>盐制品(0.29%±1.7%)>蒸制品(0.25%±2.3%)。酒制品的含量比生品略有增加,是否酒增加熊果酸的溶出,有待进一步研究。蒸制过程是否使熊果酸损失,也值得进一步研究。

3 药动学研究

3.1 山茱萸注射液中马钱素与莫诺苷的药动学研究:张兰桐等^[13]首次建立了山茱萸注射液中马钱素和莫诺苷血药浓

度的 RP-HPLC 测定方法,同时测定血浆中单体成分马钱素和莫诺苷的浓度,研究小鼠 iv 和 ig 给药后体内药动学特点,阐明马钱素和莫诺苷的药动学参数。小鼠 iv 山茱萸注射液后,药动学行为均符合二室模型;通过对小鼠 ig 给药实验表明,山茱萸提取液胃肠道吸收不规则,血药浓度较低,药动学曲线经拟合后出现 3 个吸收峰。数据无法进行统计学处理,故认为不符合房室模型,还有待于进一步研究。

谢跃生等^[14,15]报道了小鼠 ig 给药后,单体成分马钱素与复方六味地黄汤中马钱素的药动学研究,证明复方中马钱素与单体马钱素的药动学行为有差异,六味地黄汤中马钱素小鼠体内过程符合单室模型一级吸收,而单体马钱素为二室模型一级吸收。

3.2 山茱萸总苷滴眼液眼内药动学及药效学研究:孟晶等^[16]采用自制山茱萸总苷滴眼液,HPLC 法对该滴眼液的药动学进行研究。山茱萸总苷滴眼液眼内有效峰浓度出现在点药后 0.986 h,4 h 基本被代谢清除。

4 药理作用

山茱萸作为我国传统的名贵中药,已广泛应用于临床,具有良好的应用价值和开发前景。山茱萸具有免疫调节^[17],降低血糖^[18],抗血小板聚集,对心功能及血流动力学的影响,抗菌、抗炎等作用。近年的研究发现,山茱萸具有抗休克、强心作用,抗心律失常,抗氧化、抗衰老,抗癌、抗艾滋病和治疗不育症等作用。

4.1 抗休克、强心作用

4.1.1 山茱萸注射液治疗失血性休克:李士懋等^[19]最早采用水提醇沉法将山茱萸制成静脉注射液(1 g/mL),给失血性休克的大鼠和家兔颈部下浅静脉点滴或耳静脉注入,结果实验组血压均迅速回升,回升的幅度及血压心搏波振幅平均增值均明显高于对照组,并能延长生存时间,当补回全部失血量时作用尤其明显,大鼠血压下降时间大为延长。表明 iv 有迅速明显升高血压的作用,对临床抢救有重要的意义。

4.1.2 马钱素与辛弗林对家兔重症失血性休克模型的作用:王天山等^[20]用 24 只家兔通过放血制备重症失血性休克模型,以平均血压、心律、平均肾血流量和动物存活率为指标。枳实成分——辛弗林 0.6 mg/kg、山茱萸成分——马钱素 1.0 mg/kg iv,对家兔重症失血性休克模型均显示较好的升压作用;两药合用后,升压的 Q 值为 1.15,表现为升压作用相加。

国内有关山茱萸抗休克活性的研究仅局限于有效部位,而未深入到有效成分。马钱素具有使休克模型家兔血压缓慢升高并得以维持、改善肾血流量及延长动物生存时间等作用,马钱素和辛弗林合用具有一定协同作用。提示山茱萸抗休克的有效成分为环烯醚萜类化合物,初步研究证实马钱素为心血管活性物质,为新的抗休克成分,对于阐明山茱萸抗休克作用的药效物质基础有一定意义,其作用机制有待研究。

4.1.3 抗厥脱有效部位研究:山茱萸水煎煮 2 次,药渣弃去。将水煎液浓缩为相对密度 1.20(80℃)的浸膏(),在浸膏中拌入硅藻土,混匀,制粒,80℃干燥得干颗粒(浸膏 +

硅藻土),再用苯、乙醚、醋酸乙酯、丙酮、乙醇、水依次回流提取,并浓缩得苯提取物(),乙醚提取物(),醋酸乙酯提取物(),丙酮提取物(),乙醇提取物()和水提取物()。上述除用水稀释成含生药 0.25 g/mL 的水液外,其余各提取部分均用水稀释成含生药 0.5 g/mL 的水液,置冰箱内贮藏,临用前须摇匀,使用。结合药理实验寻找抗厥脱有效部位,观察山茱萸水煎液及各提取部分对小鼠断头后喘气时间的影响。结果山茱萸水煎液及提取物 ~ 均使小鼠断头后张口喘气时间延长,提示其能降低组织耗氧,提高物质代谢和能量代谢,表现出抗脑缺氧作用。实验结果为山茱萸中抗厥脱有效部位的确立奠定了基础^[21]。

4.2 抗心律失常作用

4.2.1 抗心律失常作用的有效部位研究:张兰桐等^[22]首次发现山茱萸具有明显的抗心律失常作用,对山茱萸 4 种不同提取液进行了研究,确定其抗心律失常的有效部位。观察了山茱萸提取液对氯仿诱发小鼠室颤模型的影响,对乌头碱诱发大鼠心律失常模型的影响以及对哇巴因诱发豚鼠心律失常模型的影响;同时对豚鼠离体乳头肌电生理效应进行了研究。药效学及心电图生理实验结果表明,离体心电图生理实验结果支持整体药效学实验结论,证明山茱萸提取液具有十分明显的抗心律失常活性。其作用机制可能与降低心肌组织的自律性、兴奋性和延长动作电位时程有关。

山茱萸提取液的抗心律失常作用,效应强度为总提物 > x 成分 > 总有机酸成分,总苷类成分无效。令人意外的是残留液具有肯定的抗心律失常作用,在离体乳头肌具有延长动作电位时程和增大静息电位绝对值的作用。说明其中含有高效的微量抗心律失常活性物质,暂且将这种未知成分定名为 x 成分,这种成分可被醋酸乙酯所萃取,但是不能溶于正丁醇。对此种成分还需采用制备分离和高精度的检测手段(如液-质联用技术)等才能进一步证实。其抗心律失常的有效部位为总有机酸和一种未知的微量 x 成分,总苷类成分不具有抗心律失常活性,但其有效成分和作用机制还有待于研究。特别是提取残留液的强活性作用,为“中药微量成分的强活性”假说再次提供了有利的实验佐证,具有重要的理论指导意义和应用价值。

4.2.2 抗心律失常作用的实验研究:采用乌头碱和氯化钙诱导大鼠心律失常,观察不同剂量山茱萸预防性给药对出现心律失常潜伏期和死亡率的影响。同法诱导大鼠离体乳头肌收缩节律失常,在灌流液中加入不同剂量的山茱萸,观察其对心脏乳头肌收缩节律失常的预防和治疗作用^[23]。结果山茱萸高、低剂量组均能明显延长乌头碱诱发大鼠心律失常的潜伏期,降低氯化钙致大鼠室颤的发生率和死亡率,明显提高乌头碱诱发大鼠离体左室乳头肌节律失常的阈值剂量,且对乌头碱和氯化钙诱发的大鼠左室乳头肌收缩节律失常有明显逆转作用。表明山茱萸可用于临床预防和治疗心衰合并心律失常。一般认为整体动物的心律失常模型接近于临床实际,而离体器官或组织例如离体心房和乳头肌则更适合于观察药物对心脏的直接作用。实验表明山茱萸在整体和

离体水平都有明显抗心律失常作用,提示其对心脏的作用是多方面的,这与文献^[22]的报道相一致。值得注意的是,山茱萸在抗心律失常的同时,具有显著的正性肌力效应,这一特点是多数抗心律失常药所不具备的。众所周知,对急性心肌梗死导致的心源性休克,心衰和严重心律失常是导致患者死亡的两大重要原因,在心律失常伴有休克、心衰的情况下,临床常用的抗心律失常药如奎尼丁、心得安等在抗心律失常的同时,因有明显的负性肌力效应而列为禁忌,而山茱萸在抗心律失常的同时,具有强心作用,使其能在心血管急症的治疗中发挥独特的作用。

临床实践中,降低自律性和延长不应期是抗心律失常药物作用的重要基础之一。以山茱萸为主组成的复方来复汤的电生理特征研究表明,该方能显著降低大鼠离体心房和乳头肌的自律性,延长不应期,这也很可能是山茱萸抗心律失常的药理学基础。另外,细胞内失钾亦是自律性升高的原因之一。山茱萸为富含 K^+ 的中药,用药后 K^+ 向细胞内转运也是山茱萸抗心律失常的作用机制之一。

4.3 抗氧化、抗衰老作用:山茱萸具有较明显的抗氧化作用,增加血红蛋白含量的作用极其显著,同时具有明显的抗衰老作用,能增加小鼠 Hb 的含量,明显增强小鼠体力和抗疲劳、缺氧耐受力 and 增强记忆力的作用。

4.4 抗癌、抗艾滋病作用:以 20 % 山茱萸煎剂实验,并用正常唾液腺细胞和精巢细胞作为对照。表明山茱萸在体外能够杀死全部小鼠腹水癌细胞;对精巢细胞亦有同样作用,但唾液腺细胞仅有小部分被杀死。对于因化疗及放疗引起的白血球下降,有使其升高的作用。另外,山茱萸成分还具有重要的免疫活性,据美国加利福尼亚州中医诊所长期的研究证明,山茱萸具有抗艾滋病的功效。

4.5 治疗不育症:山茱萸中的马鞭草苷属于环烯醚萜苷类,这类化合物具有较强的生物活性,报道有与麦角相似的收缩子宫的作用,近年发现有兴奋子宫、促进子宫发育的作用,与前列腺素 E_2 (PGE_2) 合用有增强效应。但马鞭草苷元有很强的抑制子宫作用,二者相拮抗。马鞭草苷还可促进兔血液凝固,并能促进哺乳动物持久的乳汁分泌,其大剂量可促使蛙黏膜剥离,并引起痉挛。山茱萸在许多国家和地区用于治疗不育症^[5],如巴拉圭、印度、墨西哥和南非,在我国台湾省更是常用的滋补药品。最近,国外学者用 HPLC 法从山茱萸中分离出 4 种组份 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 ,其中 C_4 组份有提高人精子活力作用。以不同浓度的山茱萸溶液与精子在 37 °C 共培养 30 min,其中以 1 mg/mL 的效果最佳,粗品山茱萸可提高精子活力 68 %。 C_4 的活性用 CASA 测定法可增长 120 %,TMMR 测定法可增长 91 %,而对其他组份则无效,推测 C_4 很可能是提高精子活力的有效成分,也有可能是粗品中的其他组份干扰甚至抵消 C_4 活性所致。

5 新药开发

山茱萸具有补益肝肾、涩精固脱等功效,山茱萸营养丰富,具有提高细胞免疫功能和抗疲劳等保健作用,现已广泛应用于临床,并受到国内外学者的重视和推崇。我国中医药临床

研究证明,山茱萸对免疫反应有多种作用,尤其值得注意的是山茱萸总苷对免疫抑制的效应,有良好的抗炎免疫抑制作用,若加以深入研究,有望开发为用于免疫性疾病的一种辅助用药。山茱萸提取物降糖作用明显,能降低高血糖动物的全血黏度和血小板聚集性,认为山茱萸可能对1型糖尿病有治疗效果。对糖尿病大鼠的降血糖作用发现,其有效的主要成分为熊果酸,可开发成降糖药物。山茱萸具有较明显的抗氧化作用,增加血红蛋白含量的作用极其明显,同时具有明显的抗衰老作用,能增加小鼠Hb含量,明显增强小鼠体力和抗疲劳、缺氧耐受力 and 增强记忆力的作用。山茱萸是治疗糖尿病、冠心病和高血压的主要药材,复方六味地黄丸和金匱肾气丸等都用作配伍。因此,更深入地研究开发道地药材山茱萸的化学成分和药理活性,对延缓衰老及治疗心脑血管疾病、糖尿病和抗肿瘤等方面,都将起到促进作用。由此可见,山茱萸可重点开发成免疫调节剂,抗休克、心力衰竭,抗心律失常,降低血糖,抗疲劳等方面的药品或复方制剂^[24]。

6 结语

山茱萸是国家40种用量较大的重点药材之一。俄罗斯医学学家通过计算机分析了中国、日本和朝鲜3国500多个处方、230种植物药的使用情况,按3个国家的使用总数评出25种植物药,山茱萸为其中之一。在山茱萸属中,供药用的一种除韩国少量分布外,主要分布在我国的浙江、河南、安徽、山西等省,年总产量1000t左右,仅能满足国内市场的1/3,加上出口量逐年增加,供不应求突出。历年来,山茱萸主要以果肉直接入药,比较单一,应加强对营养补品、保健饮料、药酒、药膳和副食品等系列产品研究与开发。山茱萸含有多种维生素、矿物元素、有机酸和氨基酸,这些物质在生命活动中都具有重要的功能。因此,山茱萸可起到非常重要的治疗和保健作用。

毒理学实验研究表明,山茱萸属于实际无毒级物质,对动物体无遗传毒性及蓄积毒性,具有食用安全性。山茱萸不仅具有很高的营养价值,资源丰富,而且具有调节机体功能和抗疲劳等保健作用,将其开发成方便的保健食品,一定会产生良好的经济、社会和生态效益。

References

- [1] Zhao S P, Fu G X. Development of chemical components and pharmacological studies in *Cornus officinalis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1997, 28(3): 187-188.
- [2] Jia D X, Yan X L, Zhang J J, et al. Progress in research of the chemical components and pharmacology of *Cornus officinalis* [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2002, 9(7): 83-84.
- [3] Xu L Z, Li H Y, Tian L, et al. Studies on chemical components in *Cornus officinalis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1995, 26(2): 62-65.
- [4] Zhao S P, Xue Z. Studies on chemical components in *Cornus officinalis* [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1992, 27(11): 845-847.
- [5] Zhou J H, Li C S, Li T S. Progress in research of the active chemical components of *Cornus officinalis* [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2001, 10(11): 808-811.
- [6] Zhang L T, Wang C Y, Li Z P, et al. Determination of loganin and morroniside in *Cornus officinalis* injection by HPLC [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 1999, 11(4): 49-52.
- [7] Pan Y, Wang T S, Zhang X, et al. Determination of loganin in *Cornus officinalis* by RP-HPLC [J]. *J Nanjing Univ Nat Sci* (南京中医药大学学报·自然科学版), 2000, 16(1): 25-27.
- [8] Yin X Y, Ouyang D. Determination of ursolic acid in *Cornus officinalis* by HPLC [J]. *J Jiangxi Coll Tradit Chin Med* (江西中医学院学报), 2001, 13(3): 114.
- [9] Zhao S P, Fu G X. Determination of gallic acid in *Cornus officinalis* by HPLC [J]. *J Sino-Japan Friendship Hosp* (中日友好医院学报), 1998, 12(1): 3-7.
- [10] Peng B, Ji Y R. The contrast analysis of chemical components of fruit stone and pulp of *Cornus officinalis* [J]. *Henan J Tradit Chin Med Pharm* (河南中医药学刊), 1999, 14(2): 13-14.
- [11] Liu W, Li X Q. Analysis of chemical components of ursolic acid and oleanolic acid in *Cornus officinalis* [J]. *Henan J Tradit Chin Med Pharm* (河南中医药学刊), 2000, 15(5): 15-16.
- [12] Wang X H. Quantitative analysis of ursolic acid from different prepared products of *Fructus Corni* [J]. *Chin Trad Pat Med* (中成药), 2000, 22(7): 7-8.
- [13] Zhang L T, Ren L M, Wen J K. Studies on pharmacokinetics of loganin and morroniside in *Cornus officinalis* injection in mice [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2003, 28(6): 509-512.
- [14] Xie Y S, Zhang Z Q, Ruan J X. RP-HPLC determination of loganin in mouse plasma and its pharmacokinetics [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2002, 37(7): 548-550.
- [15] Xie Y S, Zhang Z Q, Ruan J X. Pharmacokinetic study of loganin in LIUWEI DIHUANG DECOCTION in mice [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(9): 817-819.
- [16] Meng J, Li C, Chen J S, et al. Studies on pharmacokinetics and pharmacodynamics of *Cornus officinalis* glycosides eye-drops [J]. *J Jinan Univ Med Ed* (暨南大学学报·医学版), 2002, 23(4): 5-10.
- [17] Zhang Y J, Gao Y Y. Progress in research of the chemical components and pharmacology of *Cornus officinalis* [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2002, 9(10): 81-82.
- [18] Yao X Y, Yang Y, Dong F Y. Experimental research on the effect of blood sugar in *Cornus officinalis* different extracts [J]. *Beijing J Tradit Chin Med* (北京中医), 1997(5): 53-54.
- [19] Li S M, Tian S X, Yang Y L, et al. Experimental research on the effect of hemorrhagic shock in *Cornus officinalis* injection [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm* (中国医药学报), 1988, 3(3): 31-32.
- [20] Wang T S, Pan Y, Yin F, et al. Effect of loganin and synephrine on rabbit model with severe hemorrhagic shock [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med Nat Sci* (南京中医药大学学报·自然科学版), 1999, 15(6): 345-346.
- [21] Pan Y, Zhang X, Shang W B. Effect of julyocotion of *Fructus Cornus officinalis* and extraction at different locations on breathing time of mice after julyocotion [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med Nat Sci* (南京中医药大学学报·自然科学版), 2002, 18(4): 226-227.
- [22] Zhang L T, Ren L M, Wen J K. Studies on antiarrhythmic portion in *Cornus officinalis* extract [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(11): 1004-1007.
- [23] Yan R H, Ren J B, Liu B W, et al. Experimental research on the effect of dogwood fruit on arrhythmia [J]. *Shanxi J Tradit Chin Med* (山西中医), 2001, 17(5): 52-54.
- [24] Xu L H, Peng G P. Orthogonal experimental research into decoction and alcohol sedimentation technique of *Fructus Corni* [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med Nat Sci* (南京中医药大学学报·自然科学版), 2001, 16(5): 291-292.