

石榴的药理作用与安全性研究进展*

□王彩云 (北京林业大学生物科学与技术学院 北京 100083)
林木育种国家工程实验室

曲鸿燕 (河北省林业技术推广总站 石家庄 050081)

戴向辰 史玲玲 马超** 刘玉军**

(北京林业大学生物科学与技术学院 北京 100083)
林木育种国家工程实验室

摘 要:石榴为石榴科石榴属植物,原产于伊朗和印度北部间的区域,栽培历史悠久。因其花果美丽,果实鲜美可口,深受人们喜爱。石榴营养丰富,且具有广泛的药用价值。本文介绍了石榴各部位所含的主要活性成分及其抗氧化、抗微生物、抗癌、抗紫外辐射以及改善代谢综合症等药理活性的研究进展,概述了石榴活性成分间的协同作用以及石榴提取物的安全性,对加强石榴相关药理活性和质量标准的研究,及开发石榴相关产品方面具有重要意义,对石榴资源的综合开发利用也具有重要价值。

关键词:石榴 活性成分 药理作用 安全性

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.06.024

石榴(*Punica granatum* L.)为石榴科(*Punicaceae*)石榴属(*Punica* L.)落叶灌木或小乔木,树高可达5~10m。根际易生根蘖,树皮粗糙,灰褐色,上有瘤状突起。树冠为自然圆头形,内分枝多,嫩枝有棱,呈方形,具刺状枝。单叶在长枝上对生或在短枝上簇生,长椭圆形或长倒卵形,先端尖,全缘。夏季开花,花两性,果实为非骤变呼吸型浆果^[1]。石榴原产于以伊朗和阿富汗为中心的伊朗至印度北部间的广大区域,大约在公元前2世纪传入我国,现中国大部地区均有栽培。其中,陕西临潼、山东枣庄、安徽怀远、四川会理、云南蒙自和新疆喀什是我国最有影响的六大

产区。石榴含多种活性成分,可谓全身是宝,其根、叶、花、果、种子均可入药。近年来,有关石榴活性成分及其药理作用的研究越来越受到研究人员关注。

一、石榴各部位活性成分

石榴中所含活性成分主要有各种脂肪酸、生物碱、黄酮、萜类、甾醇类化合物以及简单糖类和氨基酸等。各部位均有多种成分分布,如石榴汁中含有鞣花酸、没食子酸、咖啡酸、芸香苷、儿茶酸、槲皮素、柠檬酸、苹果酸、脯氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、葡萄糖和果糖等;石榴籽含石榴酸、亚油酸、油酸、棕榈酸、硬脂酸等脂肪酸,胡萝卜苷、豆甾醇、 β -谷甾醇、胆固醇、维生素E等甾类化合物以及熊果酸等;石榴果皮

收稿日期: 2010-07-20

修回日期: 2010-09-06

* 科学技术部国家科技重大专项(2009ZX09308-002):中药材种子种苗和种植(养殖)标准平台,负责人:李先恩、魏建和;教育部中央高校基本科研业务费专项资金—优秀青年教师科技创新专项(BLYX200922):酚类物质对脑缺血再灌注损伤的保护作用研究,负责人:马超。

** 通讯作者:马超,博士,主要研究方向:天然药物化学与药理学,Tel:010-62337855,E-mail:machaothu@yahoo.com.cn;刘玉军,教授,博士生导师,北京林业大学生物学院副院长,主要研究方向:药用植物学及植物次生代谢调控,Tel:010-62337855,E-mail:yjliubio@163.com。

中则主要含安石榴甙,没食子酸,儿茶酸、儿茶素、槲皮素、芦丁等黄酮醇,以及黄酮、黄烷酮和花色素等;石榴叶中含有鞣花单宁、黄酮(包括木犀草素和芹菜素)和黄酮苷;石榴花含没食子酸以及熊果酸、齐墩果酸、山楂酸、积雪草酸等萜类成分;石榴的树皮和根皮中还含有鞣花单宁(包括石榴皮鞣素和安石榴甙),以及大量的哌啶类生物碱等^[2]。

二、石榴的药理作用及与其活性成分之间的相关性

1. 抗氧化活性

石榴汁、石榴提取物、石榴油等均含有大量抗氧化物质,且在体内外均表现出较强的抗氧化和自由基清除活性。Gil 等^[3]研究发现,石榴汁和石榴籽提取物的抗氧化能力是红酒和绿茶的 2~3 倍,这可能与其所含酚类物质有关^[3]。石榴汁可使动物体内血浆的抗氧化能力增强^[4]。长期服用石榴汁可抑制小鼠体内的系统性氧化应激,主要表现为抑制蛋白质和 DNA 的氧化损伤,降低还原型谷胱甘肽(GSH)和氧化型谷胱甘肽(GSSG)水平,提高谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽转移酶、谷胱甘肽还原酶、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性^[5]。石榴副产品提取物能够清除自由基,减少巨噬细胞氧化应激和脂质过氧化作用。实验表明,石榴副产品提取物可使小鼠腹腔巨噬细胞的氧化应激减少 19%,脂质过氧化物含量降低 42%,还原型谷胱甘肽水平降低 53%^[6]。对因四氯化碳致肝损伤的大鼠进行的实验表明,石榴果皮提取物可维持或增强肝中过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和过氧化物酶清除自由基的活性,还可使脂质过氧化作用值与对照相比降低 54%^[7]。一般认为石榴中的主要抗氧化活性物质为安石榴甙、鞣花酸等鞣花单宁类物质,这些物质在肠道内被微生物代谢成为尿石素(Urolithin)并进入血液循环,而尿石素 A、C、D 等又均表现出较强的抗氧化活性,且活性明显高于鞣花酸和安石榴甙^[8]。

2. 抗微生物活性

(1) 抗菌活性。

石榴中含有的鞣花酸、没食子酸、石榴皮鞣素(Punicalin)以及安石榴甙对大肠杆菌、假单胞菌、念珠菌、隐球酵母菌、甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌、烟曲菌和分支杆菌在体外均表现出显著的抑制作用^[9]。安石榴甙对白色念珠菌和近平滑假丝酵母的最低抑菌浓度(MIC)分别为 3.9 和 1.9 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,而且与氟康

唑表现出较好的协同抗菌作用^[10]。石榴皮乙醇提取物对 16 种沙门氏菌均表现出显著的体外抑菌活性, MIC 为 62.5~1000 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,并能显著降低鼠伤寒沙门氏菌感染引起的小鼠死亡率,降低粪便中沙门氏菌的数量^[11]。石榴中所含鞣花单宁类物质可在动物肠道内积累,抑制致病性梭状芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌的生长,而对乳酸杆菌和双歧杆菌等益生菌的生长基本没有影响,并能显著提高青春双歧杆菌和婴儿双歧杆菌的生长,因此石榴可以用于调节肠道菌群失调^[12]。石榴提取物对口腔疾病,特别是对牙菌斑、牙周疾病、以及义齿性口腔炎症相关的细菌和真菌具有较强的抑制作用。临床试验表明,石榴果实的提取物能使牙菌斑细菌的菌落形成单位减少 84%,其效果高于洗必泰^[13];石榴凝胶萃取物对口腔念珠菌的清除效率与咪康唑凝胶效果相当^[14]。实验证明,采用石榴提取物漱口能降低口腔内总蛋白含量,降低天冬氨酸氨基转移酶和 α -葡萄糖苷酶活性,提高抗氧化血浆铜蓝蛋白的活性以及自由基清除能力。因此,石榴提取物有望作为牙膏或漱口液的添加剂^[15]。

(2) 抗病毒活性。

石榴的多酚提取物能抑制流感病毒 A (香港 H₃N₂) 在 MKCK 细胞中的复制,抑制鸡红细胞被流感病毒凝集,并表现出对病毒的强效杀灭作用。与抗病毒药奥塞米韦合用能显著提高奥塞米韦的抗病毒作用。安石榴甙被认为是石榴多酚提取物中抗病毒的有效组分,它在阻止病毒 RNA 的复制、抑制鸡红细胞被病毒凝集过程中起着重要作用^[16]。

(3) 抗寄生虫作用。

未成熟石榴皮的甲醇提取物对氯喹敏感的 D10 疟原虫以及对氯喹耐药的 W2 疟原虫的 IC₅₀ 分别为 4.5 和 2.8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,该作用与其所含的单宁类成分相关。但该提取物以及纯化后的总鞣质成分在动物实验中并未表现出抗疟原虫的活性,这可能与单宁类成分在肠道内代谢为无抗疟原虫活性的尿石素类成分有关^[17]。石榴提取物在体外也表现出较好的抗滴虫活性,对滴虫感染患者治疗 2 个月即可表现出良好的治疗效果^[18]。

3. 抗癌作用

(1) 前列腺癌。

针对 3 种前列腺癌细胞株 (DU-145, LNCaP 和 PC-3) 进行的体外实验表明,各种石榴提取物(汁、种子油、果皮)均可有效抑制肿瘤细胞增殖、调节细胞

周期、诱导细胞凋亡^[19]。石榴提取物对前列腺癌的抑制机制包括上调细胞 G1 期的 WAF1/p21 和 KIP1/p27, 下调细胞周期素 D1, D2, E, CDKs 2, 4, 6 的水平, 以及通过上调 Bax、下调 Bcl-2^[20], 或通过调节 IGF-IGFBP 轴诱导细胞凋亡^[21]。石榴提取物还可以通过 NF- κ B 依赖机制抑制雄激素非依赖性前列腺癌的生长^[22]。在正常及缺氧条件下, 石榴提取物均能显著抑制 LNCaP 和 HUVEC 细胞株的增殖。在缺氧条件下, 石榴提取物能显著抑制 HIF-1 α 和 VEGF 蛋白表达水平。口服石榴叶提取物能有效降低人前列腺癌细胞 LAPC4 在免疫缺陷小鼠体内形成肿瘤的大小和密度, 抑制低氧诱导因子 HIF-1 α 和血管内皮生长因子 VEGF 的表达。因此, 通过抑制肿瘤相关血管生成减缓前列腺癌细胞的生长可能是石榴提取物的另一种抗癌机制^[23]。临床试验中, 每天给予前列腺患者 8 盎司石榴汁, 能使前列腺特异性抗原 (PSA) 加倍时间由 15 个月延长至 54 个月, 并使血清 NO 水平明显上升, 血清氧化水平及血清脂质对氧化损伤的敏感度明显下降^[24]。石榴所含的鞣花酸、咖啡酸、毛地黄黄酮和苹果酸等可能是其主要的抗癌成分, 它们在体外均能显著抑制 PC-3 细胞的增殖, 并具协同抗癌作用^[25]。

(2) 结肠癌。

近年来人们发现石榴提取物对结肠癌具有一定的治疗效果^[26]。体外实验中, 石榴汁及其所含的安石榴苷、鞣花酸和总单宁均可减少 KB 和 CAL-27 癌细胞株以及 HT-29 和 HCT-116 结肠癌细胞株中可存活癌细胞的数量。用石榴汁处理 HT-29 结肠癌细胞, 石榴中的总单宁或安石榴苷都会使环氧合酶 COX-2 的表达水平显著降低, 而肿瘤坏死因子- α 通过激活核转录因子 NF- κ B 来提高环氧合酶 COX-2 的表达水平可能是一种诱导癌症启动和发展的炎症细胞信号转导途径^[27]。石榴中所含鞣花单宁类物质以及通过肠道菌群代谢形成的尿石素类物质均具有显著的抑制细胞增殖作用, 使细胞周期停滞于 G(0)/G(1) 和 G(2)/M 期, 进而诱导细胞凋亡。这说明石榴中的鞣花单宁以及代谢产物尿石素等可通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡来降低结肠癌的发病风险^[28]。

(3) 乳腺癌。

Mehta 和 Lansky^[29]通过小鼠乳腺器官培养发现, 发酵的石榴汁、冷榨石榴籽油和石榴果实提取物均可降低乳腺癌的发病率。对 MCF-7 和 MB-MDA-231

型乳腺癌细胞株的研究表明, 石榴成分能有效抑制血管生成、癌细胞生长、扩散和攻击, 还可诱导细胞凋亡^[30]。细胞和动物模型实验均表明, 石榴汁能有效降低乳腺癌的发病风险, 该作用与石榴汁中能够抑制芳香酶活性、17- β -羟基类固醇脱氢酶活性或具有抗雌激素作用的成分有关^[31]。石榴中的鞣花单宁及酚酸类成分能剂量依赖性的抑制 NF- κ B 依赖的乳腺癌细胞增殖、转移和浸润相关的基因的表达, 降低 RhoC 和 RhoA 蛋白的表达, 有效抑制恶性乳腺癌细胞的转移^[32]。鞣花酸、没食子酸、尿石素 A (Urolithin)、尿石素 B 以及乙酰化、甲基化和硫酸化尿石素等石榴组分的衍生物对睾丸激素诱导的 MCF-7 细胞的增殖均具有抑制作用, 其中尿石素 B 的抑制活性最强, 并可能存在多种抑制机制, 有望用于预防雌激素诱导的乳腺癌的发生^[33]。石榴籽油中含量丰富的石榴酸是一种 Ω -5 长链多不饱和脂肪酸, 它能通过脂质过氧化途径以及 PKC 途径显著抑制乳腺癌细胞系 MDA-MDA-231 以及 MDA-ER α 7 的增殖, 并诱导肿瘤细胞的凋亡^[34]。

(4) 肺癌。

石榴提取物能显著缩小苯并芘 [B(a)P] 和 N-nitroso-tris-chloroethylurea (NTCU) 诱发的小鼠肺部肿瘤的大小, 并能抑制 NF κ B、I κ B α 激酶、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3-K)、促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 活性, 抑制 I κ B α 、AKT 和 c-met 的磷酸化^[35]。石榴提取物对支气管上皮细胞 NHBE 以及人肺癌细胞 A549 的增殖也有抑制作用, 可使细胞停滞在 G(0) - G(1) 期, 降低细胞周期素 cyclins D1, D2, E 以及细胞周期蛋白依赖性激酶 cdk2, cdk4 和 cdk6 的表达, 抑制 MAPK、Akt、NFKB 和 IKK α 的磷酸化^[36]。

4. 抗紫外辐射作用

紫外线 (UV) 是引发光老化及皮肤癌等皮肤病变的重要原因, 它能引起皮肤细胞 DNA 损伤、胞内蛋白质的氧化并诱导基质金属蛋白酶 (MMPs) 的表达。近年来研究表明, 石榴汁、石榴提取物和石榴油均具有抵抗紫外线损伤的作用^[37]。石榴提取物预处理人 HaCaT 角化细胞能抑制 UV 照射引起的细胞活力下降、胞内谷胱甘肽含量下降以及脂质过氧化水平的提高, 同时能降低胶原酶 MMP-1, 白明胶酶 MMP-2, 基质溶解因子 MMP-7, 白明胶酶 MMP-9 的表达量, 提高 TIMP-1 的表达量, 抑制 MAPKs 和 C-jun 的磷酸化^[38]。5~60 mg·L⁻¹ 的石榴提取物即能抑制 UV 照射

引起的 SKU-1064 人皮肤成纤维细胞死亡,该作用可能与其降低核转录因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 水平、下调凋亡诱导因子 caspase-3、提高细胞 $\text{G}(0)/\text{G}(1)$ 比例和促进 DNA 修复相关。当石榴提取物浓度达 $500\sim 10000\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,能显著降低 UV 诱导的胞内活性氧水平,提高细胞抗氧化能力^[39]。Park 等^[40]发现韩国红石榴提取物能有效保护 UV 诱导的人皮肤成纤维细胞光氧化损伤,提高胶原蛋白的合成,降低 MMP-1 的表达,其活性可能与其中含有的儿茶酚、槲皮素、山奈酚和雌马酚等成分有关。上述结果表明,通过抑制 UVB 诱导的氧化应激作用和光老化标记,石榴果实提取物可保护人表皮细胞免受损伤或增强胶原蛋白的合成,因此有望成为化妆品中一种有用的辅助成分^[41]。

5. 改善代谢综合症

代谢综合症包括临床上发病率较高的肥胖、高血压、高血脂以及糖尿病等。临床试验和动物实验研究表明,石榴汁、石榴提取物以及石榴花提取物具有显著的抗动脉粥样硬化、抗高血压以及抗炎活性,有望用于代谢综合症的治疗。

石榴汁能显著降低免疫缺陷小鼠动脉粥样硬化的损失面积,降低心脏病患者内膜中层厚度、2 型糖尿病患者的脂质过氧化水平、高血压患者的收缩压以及血清血管紧张素转化酶活性^[42]。临床研究表明,石榴汁和石榴多酚提取物能使对氧磷酶 1(PON1)的稳定性增强,促进 PON1 与高密度脂蛋白 HDL 的结合,提高 PON1 的活性,进而延缓糖尿病病人动脉粥样硬化症的发生^[43]。石榴汁和石榴提取物还可以显著降低凝血酶致敏蛋白(TSP)、细胞因子 $\text{TGF}\beta 1$ 等血管炎性标志物的水平,并显著升高血浆中 NO(X)水平^[44]。临床试验显示,对于中度冠心病患者,石榴汁并不能显著改善颈总动脉内膜中层厚度(CIMT),但能延缓高氧化应激水平个体 CIMT 的发展速度^[45]。石榴花萃取物可提高体内胰岛素的敏感程度,降低血糖水平,还可抑制 α -葡萄糖苷酶活性,从而减少蔗糖向葡萄糖的转化^[46]。石榴花萃取物能显著降低 Zucker 糖尿病模型大鼠心肌组织中的甘油三酯和血浆中总胆固醇以及非酯化游离脂肪酸的水平。同时,肝脏 PPAR- α 、肉碱软脂酰转移酶-1 和乙酰辅酶 A 氧化酶(ACO)表达增强,硬脂酰 CoA 去饱和酶-1 表达降低。但是石榴花萃取物对负责脂肪和甘油三酯合成、水解以及吸收的基因表达仅有较小的影响。因此,石榴花能够通过激活脂肪氧化相关基因从而改

善糖尿病和肥胖引起的脂肪肝^[47]。临床试验中,石榴花萃取物能显著降低 2 型糖尿病患者体内总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的水平,并显著降低总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇的比值。这可能主要与胆固醇在体内的吸收减少而在粪便中的排泄增加,以及 HMG-CoA 还原酶和甾醇-O-型酰基转移酶这两种胆固醇代谢关键酶所产生的作用有关^[48]。同时,石榴花提取物还表现出 PPAR- α/γ 双重激活活性,因此可作为糖尿病及其并发症的潜在治疗药物^[48]。而石榴花中所含的齐墩果酸、熊果酸和没食子酸可能是发挥作用的主要成分^[49]。石榴皮提取物能明显改善四氧嘧啶诱导的糖尿病模型鼠的血糖水平,降低 α -淀粉酶活性,降低水的摄入量以及肝脏脂质过氧化水平,该作用与石榴皮中含有的大量多酚类物质有关^[50]。石榴皮提取物还可通过提高胰岛素的水平,促进胰岛 β 细胞的再生产生显著的降血糖效果^[51]。石榴籽油则能增加胰岛素的敏感性,从而降低 2 型糖尿病的发病风险^[52]。

6. 其他药理作用

(1) 对骨关节炎的作用。

白介素-1 β 诱导的基质金属蛋白酶的表达意味着骨关节炎中的软骨重吸收和关节退化的开始。Ahmed 等^[53]发现,石榴果提取物可抑制软骨外植体中白介素-1 β 诱导的蛋白多糖的分解。 $6.25\sim 25\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的石榴果实提取物即可在细胞水平上将白介素-1 β 诱导的基质金属蛋白酶-1, -3, -13 蛋白的表达水平抑制到中等水平。石榴果实提取物还可抑制白介素-1 β 诱导的 IkB α 的磷酸化作用和骨关节炎软骨细胞中转录因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 结合 DNA 的活性。这表明,石榴提取物或其组分可抑制骨关节炎的软骨退化,因而有望成为维持关节完整性及其功能的营养补品。

(2) 对新生儿缺氧、缺血性脑损伤的作用。

在严重早产和体重较轻的婴儿中,新生儿缺氧缺血性脑损伤是导致婴儿生病和死亡的主要原因之一^[54]。对怀孕小鼠的实验发现,摄入石榴汁的孕鼠与摄入安慰剂的孕鼠相比,其新生儿后代因实验诱导而患脑损伤的几率显著减少 64%,海马区半胱天冬酶活性显著降低 84%^[55]。这表明石榴汁的抗氧化性可以起到神经保护的作用,而且这种作用可以通过母体影响胎儿。

(3) 对消化系统疾病的作用。

石榴果皮因含大量鞣质,能沉淀或凝固局部的蛋白质,有助于局部创面愈合或保护其免受刺激^[56],因而有涩肠、止血的功能。动物实验表明石榴果皮的水提液可治疗兔消化机能紊乱引起的腹泻。果皮中的多元酚分别以 5 和 50mg·kg⁻¹ 预处理大鼠时,发现其对胃具显著保护作用,对酒精诱发的胃损伤可分别减少 53% 和 80%^[57]。石榴叶水浸剂能显著增强大鼠胃蛋白酶活性,促进胆汁分泌,并可加强小鼠小肠蠕动^[58]。

(4)对肥胖症的作用。

每天给患肥胖高脂血症小鼠饲喂 400 或 800 mg·kg⁻¹ 的石榴叶萃取物,持续 5 周后发现,被试小鼠的体重、脂肪垫重量的百分比、能量摄入和血清胆固醇、甘油三酯、血糖、总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比例都会下降。同时,被试小鼠的食欲下降、肠道脂肪吸收减少^[59]。因此,石榴叶提取物有望用于肥胖及肥胖引起的脂代谢相关疾病的预防和治疗。

(5)对生殖系统疾病的作用。

实验表明,石榴汁可提高大鼠附睾精子浓度、生精细胞密度、曲细精管直径和精子活力,使异常的精子数目减少,还可增强大鼠血浆和精子中抗氧化酶的活性^[60]。石榴籽提取物还可刺激子宫收缩,这是由于其所含的 β -谷甾醇类物质能抑制 K⁺通道和肌浆网钙 ATP 酶活性,进而引起 Ca²⁺通过 L 型钙离子通道内流,最终导致子宫收缩^[61]。

7. 各活性成分的协同作用

尽管目前已经从石榴的不同部位中分离得到上 100 种单体成分,但是每种独立的成分似乎并不能像真正的石榴汁那样产生相应的作用。石榴汁的上述功效可能与其所含多种化学成分间的协同作用有关。一项研究石榴提取物对几种癌细胞株作用的实验表明,石榴中的安石榴苷、鞣花酸、总单宁都可使 KB 和 CAL-27 癌细胞株以及 HT-29 和 HCT-116 结肠癌细胞株中可存活癌细胞的数量减少,但都没有纯石榴汁产生的抑制效果强^[62],这自然应归因于石榴汁中各种生物活性成分的协调作用。Lansky^[63]研究证实,石榴所含各成分间的相互协同作用对前列腺癌的抑制效果要优于单一的鞣花酸所产生的作用。Adams 等^[64]也发现,与石榴中其他单个组分相比,石榴汁对环氧合酶 COX-2 的抑制效果最强(高达 79%),显然,这也是其所含各种生物活性成分协同作用的结果。

三、石榴提取物的安全性

研究人员通过大鼠实验对石榴汁中富含的安石榴甙的毒性进行了评估,经大鼠器官组织的病理分析证实,安石榴甙并无显著毒性^[65]。通过对 26 个超重的受试者进行的实验证实,即使每天服用高达 1420 mg(含 870mg 没食子酸当量)石榴果萃取物药片,受试者也未出现任何不良反应,其血液和尿液生化指标也未出现任何异常^[66]。另一项针对 10 个患颈内动脉狭窄病人的实验也表明,摄入石榴汁长达 3 年(含 121mg·L⁻¹ 的没食子酸当量),对肝脏、肾和心脏功能的血液化学分析结果表明,石榴汁未对受试者产生任何毒害作用^[67]。

Ames 试验及染色体畸变试验未发现石榴籽油具有致突变作用。急性毒性试验中,给予 Wistar 大鼠口服 2000mg·kg⁻¹ 的石榴籽油,未发现大鼠出现明显的不适症状。在 28 天喂食试验中,当食物中石榴籽油浓度达到 150,000ppm 时,可以发现肝脏天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶和碱性磷酸酶的活性升高,但是该浓度远远高于其抗炎及抗糖尿病活性所需浓度,且这些作用可能是机体暴露于高浓度脂肪酸时出现的生理反应,而非毒性反应。石榴籽油在 Wistar 大鼠中未观察到毒副反应的浓度(NOEL)为 50,000ppm,相当于 4.3g·kg⁻¹ 体重^[68]。因此,从现有的研究资料来看,石榴汁、石榴提取物以及石榴籽油作为食品或食品添加剂是比较安全的。

四、总 结

石榴果(汁)、叶、花、种子、果皮、树皮和根皮中均含有多种活性成分,主要包括鞣花单宁类、酚类、黄酮类、萜类、甾醇类以及脂肪酸和生物碱等。石榴药理作用广泛,其中主要体现在抗氧化、抗癌、抗菌、抗病毒、抗紫外损伤以及改善代谢综合症等方面。这些作用主要与石榴中含有的安石榴甙、没食子酸等酚类、鞣花单宁类成分以及鞣质类成分在肠道菌群作用下代谢形成的尿石素等代谢成分有关,而这些成分之间的协同作用会进一步增强其药理作用。现有研究资料显示,石榴汁、石榴提取物以及石榴籽油等在相对较高的剂量内都是安全的,未发现对机体器官、组织以及生理生化指标的明显影响。

近年来,人们对石榴各种药理作用的研究越来越多,有关其抗癌、抗氧化、抗菌以及心脑血管等活

性的报道也在激增,很多研究已经深入到分子水平,开始尝试探讨其药理作用的机制。但目前无论是细胞水平,动物模型实验,还是临床试验中采用的样品多为石榴不同部位的粗提物,缺乏统一的质量标准,因此不同报道之间难以进行比较,甚至有些结果相差较大,这在一定程度上限制了对石榴药理作用的深入研究。因此,加强石榴中单体成分的药理作用研究,揭示其作用的深层分子机制,制定石榴不同部位提取物的质量标准,在此基础上进一步探讨石榴的药理活性与单体成分的关系,并开展动物实验和规范的临床试验研究应该是石榴药理作用未来的研究重点。而加强石榴相关药理活性和质量标准的研究,开发石榴相关产品,甚至药品,不但对于人类健康具有重要意义,对于石榴资源的综合开发利用也具有重要价值。

参考文献

- Elyatem, S.M, Kader, A.A. Post-harvest physiology and storage behavior of pomegranate fruits. *Scientia Horticulturae*, 1984, 24: 287~298.
- Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *Ethnopharmacology*, 2007, 109: 177~206.
- Gil MI, Tomas-Barberan FA, Hass-Pierce B, et al. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *Agric Food Chem*, 2000, 48: 4581~4589.
- Guo C, Wei J, Yang J, et al. Pomegranate juice is potentially better than apple juice in improving antioxidant function in elderly subjects. *Nutr Res*, 2008, 28: 72~77.
- Faria A, Monteiro R, Mateus N, et al. Effect of pomegranate (*Punica granatum*) juice intake on hepatic oxidative stress. *Eur J Nutr*, 2007, 46 (5): 271~278.
- Rosenblat M, Volkova N, Coleman R, et al. Pomegranate byproduct administration to apolipoprotein e-deficient mice attenuates atherosclerosis development as a result of decreased macrophage oxidative stress and reduced cellular uptake of oxidized low-density lipoprotein. *Agric Food Chem*, 2006, 54: 1928~1935.
- Chidambara Murthy KN, Jayaprakasha GK, Singh RP. Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using in vivo models. *Agric Food Chem*, 2002, 50: 4791~4795.
- Bialonska D, Kasimsetty SG, Khan SI, et al. Urolithins, intestinal microbial metabolites of Pomegranate ellagitannins, exhibit potent antioxidant activity in a cell-based assay. *J Agric Food Chem*, 2009, 57 (21): 10181~10186.
- Reddy MK, Gupta SK, Jacob MR, et al. Antioxidant, antimalarial and antimicrobial activities of tannin-rich fractions, ellagitannins and phenolic acids from *Punica granatum* L. *Planta Med*, 2007, 73 (5): 461~467.
- Endo EH, Garcia Cortez DA, Ueda-Nakamura T, et al. Potent antifungal activity of extracts and pure compound isolated from pomegranate peels and synergism with fluconazole against *Candida albicans*. *Res Microbiol*. 2010, 161(7): 534~540.
- Choi JG, Kang OH, Lee YS, et al. In vitro and In vivo Antibacterial Activity of *Punica granatum* Peel Ethanol Extract Against *Salmonella*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2009.
- Bialonska D, Kasimsetty SG, Schrader KK, et al. The effect of pomegranate (*Punica granatum* L.) byproducts and ellagitannins on the growth of human gut bacteria. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(18):8344~8349.
- Menezes SM, Cordeiro LN, Viana GS. *Punica granatum* (pomegranate) extract is active against dental plaque. *Herb Pharmacother*, 2006, 6: 79~92.
- Vasconcelos LC, Sampaio MC, Sampaio FC, et al. Use of *Punica granatum* as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. *Mycoses*, 2003, 46: 192~196.
- DiSilvestro RA, DiSilvestro DJ, DiSilvestro DJ. Pomegranate extract mouth rinsing effects on saliva measures relevant to gingivitis risk. *Hypother Res*, 2009, 23(8): 1123~1127.
- Haidari M, Ali M, Ward Casscells S 3rd, et al. Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir. *Phytomedicine*, 2009, 16(12): 1127~1136.
- Dell'Agli M, Galli GV, Corbett Y, et al. Antiplasmodial activity of *Punica granatum* L. fruit rind. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125 (2): 279~285.
- El-Sherbini GM, Ibrahim KM, El Sherbiny ET, et al. Efficacy of *Punica granatum* extract on in-vitro and in-vivo control of *Trichomonas vaginalis*. *J Egypt Soc Parasitol*, 2010, 40(1): 229~244.
- Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, et al. Pomegranate extracts potentially suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food*, 2004, 7(3): 274~283.
- Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, et al. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 14813~14818.
- Koyama S, Cobb LJ, Mehta HH, et al. Pomegranate extract induces apoptosis in human prostate cancer cells by modulation of the IGF-IGFBP axis. *Growth Horm IGF Res*, 2010, 20(1): 55~62.
- Rettig MB, Heber D, An J, et al. Pomegranate extract inhibits androgen-independent prostate cancer growth through a nuclear factor-kappaB-dependent mechanism. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(9):2662~2671.
- Sartippour MR, Seeram NP, Rao JY, et al. Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer in vitro and in vivo. *Int J Oncol*, 2008, 32(2): 475~480.
- Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, et al. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 4018~4026.
- Lansky EP, Jiang W, Mo H, et al. Possible synergistic prostate cancer

- suppression by anatomically discrete pomegranate fractions. *Invest New Drugs*, 2005, 23:11-20.
- 26 Khan SA. The role of pomegranate (*Punica granatum* L.) in colon cancer. *Pak J Pharm Sci*, 2009, 22(3): 346-348.
 - 27 Adams LS, Seeram NP, Aggarwal BB, et al. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *Agric Food Chem*, 2006, 54: 980-985.
 - 28 Kasimsetty SG, Bialonska D, Reddy MK, et al. Colon cancer chemopreventive activities of pomegranate ellagitannins and urolithins. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(4): 2180-2187.
 - 29 Grossmann ME, Mizuno NK, Schuster T, et al. Punicic acid is an omega-5 fatty acid capable of inhibiting breast cancer proliferation. *Int J Oncol*, 2010, 36(2): 421-426.
 - 30 Khan GN, Gorin MA, Rosenthal D, et al. Pomegranate fruit extract impairs invasion and motility in human breast cancer. *Integr Cancer Ther*, 2009, 8(3): 242-253.
 - 31 Sturgeon SR, Ronnenberg AG. Pomegranate and breast cancer: possible mechanisms of prevention. *Nutr Rev*, 2010, 68(2): 122-128.
 - 32 Khan GN, Gorin MA, Rosenthal D, et al. Pomegranate fruit extract impairs invasion and motility in human breast cancer. *Integr Cancer Ther*, 2009, 8(3): 242-253.
 - 33 Adams LS, Zhang Y, Seeram NP, et al. Pomegranate ellagitannin-derived compounds exhibit antiproliferative and antiaromatase activity in breast cancer cells in vitro. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*, 2010, 3(1): 108-113.
 - 34 Grossmann ME, Mizuno NK, Schuster T, et al. Punicic acid is an omega-5 fatty acid capable of inhibiting breast cancer proliferation. *Int J Oncol*, 2010, 36(2): 421-426.
 - 35 Khan N, Afaq F, Kweon MH, et al. Oral consumption of pomegranate fruit extract inhibits growth and progression of primary lung tumors in mice. *Cancer Res*, 2007, 67(7): 3475-3482.
 - 36 Khan N, Hadi N, Afaq F, et al. Pomegranate fruit extract inhibits pro-survival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice. *Carcinogenesis*, 2007, 28(1): 163-173.
 - 37 Afaq F, Zaid MA, Khan N, et al. Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin. *Exp Dermatol*, 2009, 18(6): 553-561.
 - 38 Zaid MA, Afaq F, Syed DN, et al. Inhibition of UVB-mediated oxidative stress and markers of photoaging in immortalized HaCaT keratinocytes by pomegranate polyphenol extract POMx. *Photochem Photobiol*, 2007, 83(4): 882-888.
 - 39 Pacheco-Palencia LA, Noratto G, Hingorani L, et al. Protective effects of standardized pomegranate (*Punica granatum* L.) polyphenolic extract in ultraviolet-irradiated human skin fibroblasts. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(18): 8434-8441.
 - 40 Park HM, Moon E, Kim AJ, et al. Extract of *Punica granatum* inhibits skin photoaging induced by UVB irradiation. *Int J Dermatol*, 2010, 49(3): 276-282.
 - 41 Aslama MN, Lansky EP, James Varani a. Pomegranate as a cosmeceutical source: Pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 2006, 103: 311-318.
 - 42 Basu A, Penugonda K. Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. *Nutr Rev*, 2009, 67(1): 49-56.
 - 43 Rock W, Rosenblat M, Miller-Lotan R, et al. Consumption of wonderful variety pomegranate juice and extract by diabetic patients increases paraoxonase 1 association with high-density lipoprotein and stimulates its catalytic activities. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(18): 8704-8713.
 - 44 de Nigris F, Balestrieri ML, Williams-Ignarro S, et al. The influence of pomegranate fruit extract in comparison to regular pomegranate juice and seed oil on nitric oxide and arterial function in obese Zucker rats. *Nitric Oxide*, 2007, 17(1): 50-54.
 - 45 Davidson MH, Maki KC, Dicklin MR, et al. Effects of consumption of pomegranate juice on carotid intima-media thickness in men and women at moderate risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 2009, 104(7): 936-942.
 - 46 Huang TH, Peng G, Kota BP, et al. Antidiabetic action of *Punica granatum* flower extract: activation of PPAR-gamma and identification of an active component. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 207: 160-169.
 - 47 Xu KZ, Zhu C, Kim MS, et al. Pomegranate flower ameliorates fatty liver in an animal model of type 2 diabetes and obesity. *J Ethno pharmacol*, 2009, 123(2): 280-287.
 - 48 Li Y, Qi Y, Huang TH, Yamahara J, et al. Pomegranate flower: a unique traditional antidiabetic medicine with dualPPAR-alpha/-gamma activator properties. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(1): 10-17.
 - 49 Katz SR, Newman RA, Lansky EP. *Punica granatum*: heuristic treatment for diabetes mellitus. *J Med Food*, 2007, 10(2): 213-217.
 - 50 Parmar HS, Kar A. Antidiabetic potential of *Citrus sinensis* and *Punica granatum* peel extracts in alloxan treated male mice. *Biofactors*, 2007, 31(1): 17-24.
 - 51 Khalil EA. Antidiabetic effect of an aqueous extract of pomegranate (*Punica granatum* L.) peels in normal and alloxan diabetic rats. *Egyptian J Hosp Med*, 2004, 16: 92-99.
 - 52 McFarlin BK, Strohacker KA, Kueht ML. Pomegranate seed oil consumption during a period of high-fat feeding reduces weight gain and reduces type 2 diabetes risk in CD-1 mice. *Br J Nutr*, 2009, 102(1): 54-59.
 - 53 Ahmed S, Wang N, Hafeez BB, et al. *Punica granatum* L. Extract Inhibits IL-1 β -Induced Expression of Matrix Metalloproteinases by Inhibiting the Activation of MAP Kinases and NF-kB in Human Chondrocytes In Vitro. *Nutrition*, 2005, 135(9): 2096-2102.
 - 54 Huang BY, Castillo M. Hypoxic-ischemic brain injury: omaging findings from birth to adulthood. *Radiographics*, 2008, 28: 417-439.
 - 55 Loren DJ, Seeram NP, Schulman RN, et al. Maternal dietary supplementation with pomegranate juice is neuroprotective in an animal model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Res*, 2005, 57: 858-864.
 - 56 全国中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 (精华本). 上海: 上海科学技术出版, 1998.
 - 57 Khennouf J S, Glarzouli K, Amira S, et al. Effect of *Quercus ilex* and

- Punica granatum* Polyphenols against ethanol-induced gastric damage in rats. *Pharmazie*, 1999, 14 (1): 75-76.
- 58 李定格, 张葵, 林清义, 等. 石榴叶对消化机能影响的实验研究. *中药药理与临床*, 1998, 14 (1): 35-36.
 - 59 Lei F, Zhang XN, Wang W, et al. Evidence of antiobesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *Int J Obes (Lond)*, 2007, 31: 1023-1029.
 - 60 Turk G, Sonmez M, Aydin M, et al. Effects of pomegranate juice consumption on sperm quality, spermatogenic cell density, antioxidant activity, and testosterone level in male rats. *Clin Nutr*, 2008, 27: 289-296.
 - 61 Promprom W, Kupittayanant P, Indrapichate K, et al. The effects of pomegranate seed extract and beta-sitosterol on rat uterine contractions. *Reprod Sci*, 2010, 17(3): 288-296.
 - 62 Seeram NP, Aronson WJ, Zhang Y, et al. Pomegranate ellagitannin-derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland. *Agric Food Chem*, 2007, 55: 7732-7737.
 - 63 Lansky EP, Jiang W, Mo H, et al. Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions. *Invest New Drugs*, 2005, 23: 11-20.
 - 64 Vasconcelos LCS, Sampaio MCC, Sampaio FC, et al. Use of *Punica granatum* linn as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. *Mycoses*, 2003, 46: 192-196.
 - 65 Cerda B, Ceron JJ, Tomas-Barberan FA, et al. Repeated oral administration of high doses of the pomegranate ellagitannin punicalagin to rats for 37 days is not toxic. *Agric Food Chem*, 2003, 51: 3483-3501.
 - 66 Heber D, Seeram NP, Wyatt H, et al. Safety and antioxidant activity of a pomegranate ellagitannin-enriched polyphenol dietary supplement in overweight individuals with increased waist size. *Agric Food Chem*, 2007, 55: 10050-10054.
 - 67 Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, et al. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure, and LDL oxidation. *Clin Nutr*, 2004, 23: 423-433.
 - 68 Meerts IA, Verspeek-Rip CM, Buskens CA, et al. Toxicological evaluation of pomegranate seed oil. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47 (6): 1085-1092.

Pharmacological Effects, Safety and Application of Pomegranate (*Punica granatum* L.)

Wang Caiyun¹, Qu Hongyan², Dai Xiangchen¹, Shi Lingling¹, Ma Chao¹, Liu Yujun¹

- (1. College of Biological Sciences and Biotechnology, National Engineering Laboratory for Tree Breeding, Beijing Forestry University, Beijing 100083, China;
2. Forest Technology Extension Station in Hebei Province, Shijiazhuang 050081, China)

Abstract: Pomegranate (*Punica granatum* L.) belongs to the genus *Punica* in the Punicaceae family, and is native to the area between Iran and northern India with a long history of cultivation. Because of its beautiful flowers and fruits, refreshing and cooling taste, pomegranate is very popular worldwide. As a nutritious fruit, pomegranate has various pharmaceutical values. This article introduces the main bioactive constituents of pomegranate and the research progress in its pharmacological effects in terms of antioxidant, antimicrobial, anticancer, ultraviolet radiation inhibition, and metabolic syndrome improvement. The synergistic activity of the bioactive constituents and the safety of pomegranate extracts are also summarized. It is very important to strengthen the research in pharmacological activity and quality standards of pomegranate, to develop pomegranate-related products, and it is also of great value to comprehensive development and utilization of pomegranate resources.

Keywords: Pomegranate, *Punica granatum* L., Bioactive constituent, Pharmacological effect, Safety, Application

(责任编辑: 张志华 李沙沙, 责任译审: 张立巍)