

石榴花的药理作用研究进展

赵永昕^{1,2}, 热娜·卡斯木^{2*}

1. 新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐 830054

2. 中国科学院 新疆理化技术研究所 新疆特有药用资源利用省部共建国家重点实验室培育基地, 新疆 乌鲁木齐 830011

摘要: 石榴药用历史悠久, 不同部位在中医药与民族医药中应用广泛。近年来, 有关石榴花的抗氧化、降血糖及调血脂等药理研究进展迅速, 通过整理归纳并科学的分析石榴花的功效及其新的药理学研究成果, 以期石榴花的进一步研究和资源的合理利用提供理论依据。

关键词: 石榴花; 药理作用; 研究进展

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)10-1303-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.10.028

Research progress on pharmacological activities of flowers of *Punica granatum*

ZHAO Yong-xin^{1,2}, RENA Kasimu²

1. Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

2. State Key Laboratory Basis of Xinjiang Indigenous Medicinal Plants Resource Utilization, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Urumqi 830011, China

Abstract: *Punica granatum* L. has a long medicinal usage history, and the different parts of *P. granatum* are very popular in traditional Chinese medicine and other ethnic medicine. In recent years, the pharmacological research of flowers of *P. granatum* on antioxidation, hypoglycemic action, and hypolipidemic effect have proceeded rapidly. The scientific collection and analysis on effects and new pharmacological research results of flowers of *P. granatum* are reviewed, in order to provide theoretical foundation for the comprehensive development and utilization of resource.

Key words: flowers of *Punica granatum*; pharmacological activities; research progress

石榴花是石榴科落叶灌木或小乔木石榴 *Punica granatum* L.的干燥花瓣, 花蕾为红色^[1]。石榴花载于原卫生部《药品标准》(维吾尔药分册), 具有收敛、止汗、止血等功效, 用于腹泻日久等病症。外用可作为治疗出血不止、口舌生疮、口臭牙痛、皮肤瘙痒的药物使用^[2-3]。在维吾尔族医学中素以“古丽娜”之称而入药, 治疗神经衰弱和恶心^[4], 在国外长期以来被用于治疗糖尿病及其并发症^[5]。石榴花具有多种化学成分, 如多酚类、黄酮类、三萜类、糖类、皂苷等多种化合物^[6-7], 石榴花挥发油的主要成分为醛类和脂肪酸^[8]。杨彦霞等^[9]对石榴花的丙酮提取物进行了系统的研究, 从中分离得到包括芦丁、芹菜素、芹菜素-7-O-葡萄糖苷黄酮类化合

物以及齐墩果酸和熊果酸萜类化合物等 12 个化合物。Yuan 等^[10]从石榴花中分离得到两个新的鞣花酸类化合物, 这些化合物的发现和确定无疑对石榴花的药理药效研究发挥了重要作用。石榴花的资源丰富, 极具开发价值, 近年来, 随着石榴花的研究深入, 有关其药理作用的报道逐渐增多, 总结归纳石榴花的药理作用显得尤为必要, 以便于这一资源得到更充分的开发利用。

1 抗氧化作用

石榴花中含有黄酮类及多酚类化合物, 研究表明很多黄酮类化合物及多酚类化合物具有抗氧化作用^[11]。Zhang 等^[12]对石榴花甲醇提取物及其两种花青素化合物进行了体外清除 *N,N*-二苯基间三硝基苯

收稿日期: 2015-08-25

作者简介: 赵永昕(1980—), 女, 助理研究员, 理学博士, 从事天然产物化学研究。Tel: (0991)3838635 E-mail: yongxinzhao@126.com

*通信作者 热娜·卡斯木

(DPPH) 自由基、2, 2'-连氮-二(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸 (ABTS) 自由基的研究, 发现石榴花提取物及其两种花青素化合物均具有明显的抗氧化作用。Mannan 等^[13]对 6 种石榴花甲醇提取物中的多酚类化合物、黄酮类化合物和鞣质酸类化合物进行清除自由基和铁离子还原的抗氧化研究, 发现均表现出明显的抗氧化作用。Celik 等^[14]研究石榴花水提取物对三氯乙酸处理的大鼠动物模型的抗氧化作用, 结果发现只加入 0.2% 三氯乙酸的模型组天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 显著增加, 与其模型组相比, 口服三氯乙酸药物组则显著降低, 加入三氯乙酸药物还能降低动物肝、脑、肾、心肌组织中丙二醛 (MDA) 的量, 同时提高肝、脑、脾组织里谷胱甘肽转移酶 (GST) 的活性, 结果表明石榴花水提取物具有抵抗三氯乙酸所致的氧化损伤作用。魏媛媛等^[15]采用腹腔注射链脲佐菌素 45 mg/kg 加高脂饲料喂养建立 2 型糖尿病大鼠模型。造模成功以后 ig 石榴花乙醇提取物 300、100 mg/kg 剂量, 4 周后观察空腹血糖 (FPG)、血清胰岛素水平 (FINs)、胰岛素抵抗指数 (ISI)、一氧化氮合酶 (NOS)、MDA 及超氧化物歧化酶 (SOD) 各指标的变化。结果与对照组比较, 糖尿病大鼠血清 FPG、NOS 和 MDA 均显著升高, SOD 显著降低, 经过 4 周的治疗后, 与模型组比较, 石榴花乙醇提取物可显著降低 2 型糖尿病大鼠的 FPG、FINs、ISI、NOS 和 MDA 水平, 而 SOD 水平显著增加, 表明石榴花乙醇提取物具有对 2 型糖尿病氧化损伤具有抗氧化效应。由此可见, 石榴花提取物在体内外均具有较强的抗氧化作用, 可用作与抗氧化相关药物的研究。

2 对糖尿病的治疗作用

糖尿病是一种由多种病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢紊乱疾病, 糖尿病的病因尚未完全阐明, 2 型糖尿病的发生占整个糖尿病比例的 85%~95% 以上^[16], 因此对 2 型糖尿病的防治研究已经成为各国医药学界的重要课题。

2.1 对 2 型糖尿病大鼠血管内皮的保护作用

糖尿病微血管和大血管病变是导致血管粥样硬化及肾脏损害等并发症的重要病理基础, 长期受到高血糖的刺激, 血管内皮细胞损伤并释放生物活性物质, 增加血管内皮通透性, 从而造成一系列病理改变^[17]。通过 ip 链脲佐菌素 45 mg/kg 加高脂饲料喂养建立的 2 型糖尿病大鼠模型在接受石榴花乙醇

提取物治疗 4 周后, 结果和对照组比较, 石榴花乙醇提取物可降低血浆中血管紧张素 II 的浓度, 并降低血栓素 B (TXB2) 和 6 酮前列腺素的比值, 对糖尿病大鼠的血管内皮起到一定的保护作用^[18]。

2.2 对 2 型糖尿病大鼠的抗氧化作用

曲珊珊等^[19]对采用脂饲料和链脲佐菌素共同诱导建立 2 型糖尿病大鼠模型 ig 给予石榴花乙醇提取物高、低 (300、100 mg/kg) 剂量, 经过 4 周的干预后, 与模型组比较, 石榴花多酚乙醇提取物可显著降低 2 型糖尿病大鼠骨骼肌中 MDA, 而肝脏和骨骼肌中 SOD、还原型谷胱甘肽 (GSH) 和过氧化氢酶 (CAT) 水平显著增加, 表明石榴花多酚通过抗氧化作用缓解胰岛素抵抗。

2.3 对 2 型糖尿病大鼠糖代谢的影响

Jafri 等^[20]采用链脲佐菌素诱导建立 2 型糖尿病大鼠模型, ig 给予石榴花的水和醇提取物, 3 周后, 与对照组相比, 出现显著的降糖效应。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 是调节目标基因表达的核内受体转录子超家族成员, 与胰岛素抵抗有密切的关系^[21]。石榴花多酚乙醇提取物对胰岛素抵抗大鼠有较好的改善作用, 其改善胰岛素抵抗的作用机制可能与石榴花多酚降低模型大鼠 FPG 水平, 增加 PPAR- γ mRNA 基因表达有关^[18]。

2.4 对 2 型糖尿病大鼠脂代谢的影响

脂代谢异常可引起胰岛素抵抗, 进一步导致脂代谢紊乱加重, 形成恶性循环^[22-23]。Huang 等^[24]在实验中发现, Zucker 糖尿病肥胖 (ZDF) 大鼠 ig 500 mg/kg 石榴花甲醇提取物 6 周后, 大鼠心肌中三酰甘油和总胆固醇的量显著减少, 石榴花甲醇提取物还可上调 ZDF 大鼠左室心肌组织中脂肪酸转运蛋白, 抑制心肌纤维蛋白和胶原蛋白 I 和 III mRNA 的过度表达, 可改善血脂的分解代谢, 降低血脂的循环, 因此可以作为糖尿病的治疗药物。

在我国传统维吾尔医学中常以石榴花单味药或与其他药物配伍治疗糖尿病, 且用来治疗糖尿病历史悠久, 但其作用机制并不清楚, 这些研究成果充分表明石榴花提取物有着良好的预防糖尿病的作用, 可降低血糖及相关血脂水平, 增加胰岛素的分泌, 最终改善糖尿病病症, 这为石榴花提取物用于糖尿病临床治疗提供了有力证据。

3 对肝脏的保护作用

3.1 对肝中毒的保护作用

Kaur 等^[25]研究表明, 以 50~150 mg/kg 的剂量

给实验小鼠 ig 石榴花乙醇提取物 7 d, 会对 Fe-NTA 诱导的肝脏损伤起到保护作用, 使肝组织中的抗氧化物质 GSH 保持较高的水平, 缓解由 Fe-NTA 所导致的肝细胞坏死, 可通过改善 Fe-NTA 诱导的氧化应激状态保护肝脏。Celik 等^[14]研究表明石榴花水提取物对三氯乙酸肝损伤具有保护作用, 这种保护肝脏不受损伤的主要原因也在于石榴花的强抗氧化作用。李郁等^[26]通过 ip 链脲佐菌素 45 mg/kg 加高脂饲料喂养建立的 2 型糖尿病大鼠模型, 在接受石榴花多酚乙醇提取物治疗 4 周后, 肝脏病理显示与模型组相比, 治疗组大鼠肝小叶结构清晰, 肝细胞脂肪变性明显减少, 肝细胞排列基本规则, 提示石榴花多酚乙醇提取物对 2 型糖尿病伴高血脂大鼠的肝脏有一定的保护作用。

3.2 对脂肪肝的治疗作用

脂肪肝是肝功能失常的最常见的原因之一, ZDF 大鼠是一种肥胖和 2 型糖尿病的遗传动物模型, Xu 等^[27]研究了石榴花甲醇提取物对脂肪肝的影响, 雄性 ZDF 糖尿病肥胖大鼠 ig 石榴花甲醇提取物 500 mg/kg 6 周后, ZDF 糖尿病模型大鼠心肌组织中的三酰甘油和血浆中总胆固醇以及非酯化游离脂肪酸的水平显著降低, 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。魏媛媛等^[28]探讨石榴花多酚乙醇提取物对糖尿病合并脂肪肝大鼠肝脏的影响, 研究表明采用高脂喂养联合腹腔注射链脲佐菌素的方法建立糖尿病合并脂肪肝大鼠模型, 石榴花多酚乙醇提取物低、中、高 (75、150、300 mg/kg) 剂量组 ig 干预 4 周后, 石榴花多酚乙醇提取物可能通过增加肝组织中 PON1 mRNA 和蛋白的表达, 缓解胰岛素抵抗, 增强机体抗氧化能力, 从而改善大鼠肝脏脂肪变性。

肝脏是脂肪代谢的重要器官, 它对脂肪的摄取、氧化, 脂肪酸的代谢, 胆固醇的生成, 磷脂和脂蛋白的合成及脂蛋白的分泌均起着中枢性作用。石榴花提取物可使糖尿病肝脏的脂肪变性得到及时控制, 这些结果提示石榴花多酚提取物对糖尿病和肥胖引发的脂肪肝具有保护作用。

4 镇痛、抗炎作用

Sarker 等^[29]采用醋酸扭体法观察石榴花不同提取物镇痛病理作用以及采用角叉菜胶所致鼠足肿胀动物模型观察石榴花的抗炎作用。实验结果表明 ig 给予 200 mg/kg 石榴花提取物的石油醚 - 醋酸乙酯、二氯甲烷以及甲醇部位, 对炎症大鼠模型的扭

体次数的抑制率分别为 75.77%、68.56%、54.64%, ig 给予 100 mg/kg 石榴花提取物的石油醚 - 醋酸乙酯、二氯甲烷以及甲醇部位, 对角叉菜胶所致大鼠足肿胀炎症模型的抑制率分别为 26.92%、27.97%、21.85%, 该研究结果表明石榴花提取物具有镇痛、抗炎作用, 可用于相关疾病的治疗。

5 其他

石榴花提取物具有较强的抗氧化作用, 而糖尿病引起的氧化应激会使大脑损伤, 导致认知功能受损, Cambay 等^[30]研究表明, 利用水迷宫实验发现石榴花干燥粉末可提高糖尿病小鼠模型的学习记忆损伤, 其作用机制可能与降低小鼠血糖水平、减弱自由基和脂质过氧化形成有关。Wang 等^[31]还发现石榴花干燥粉末对处理 55 周的大鼠可改善和年龄相关的胰岛素耐受性和皮肤畸形。

6 结语

目前, 人们对石榴各种药理活性的研究已逐步深入到分子水平, 开始尝试探讨其药理作用机制。石榴花作为石榴的附加产品同样具有重要的药理活性, 石榴 5~7 月开花, 花期长, 开花量大, 资源丰富, 通过对石榴花的研究发现其具有抗氧化、护肝、抗糖尿病及止血消炎等多种生物活性, 这些研究成果充分说明石榴花是一种极具研究和开发价值的天然植物资源, 相信随着对石榴花的药理作用的深入研究, 必然为石榴花的合理开发利用提供更具说服力科学依据。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1983.
- [2] 蔡霞, 刘悦, 张芳芳, 等. 石榴的化学成分与质量控制研究进展 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2014, 16(1): 123-129.
- [3] 热依木古丽·阿布都拉, 刘力, 阿吉艾克拜尔·艾萨. 新疆石榴花多酚的提取工艺 [J]. 食品科学, 2011, 32(2): 1-4.
- [4] 茹克娅木·沙德克. 维吾尔常用药材学 [M]. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1993: 128-129.
- [5] Li Y, Qi Y, Huang T H, et al. Pomegranate flower: a unique traditional antidiabetic medicine with dual PPAR- α/γ activator properties [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(1): 10-17.
- [6] 张立华, 孙晓飞, 张艳侠, 等. 石榴花化学成分及生物活性研究进展 [J]. 山东农业科学, 2009(3): 33-35, 50.
- [7] Zhang L H, Yang X M, Zhang Y H, et al. *In vitro*

- antioxidant properties of different parts of pomegranate flowers [J]. *Food Bioprod Process*, 2011, 89(3): 234-240.
- [8] 陈志伟, 程 鹏, 王如刚, 等. 石榴花挥发油化学成分的 GC-MS 分析及体外抗氧化活性测定 [J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(4): 280-282.
- [9] 杨彦霞, 闫福林, 王 翔. 石榴花化学成分研究 [J]. *中药材*, 2014, 37(5): 804-807.
- [10] Yuan T, Ding Y, Wan C, *et al.* Antidiabetic ellagitannins from pomegranate flowers: inhibition of α -glucosidase and lipogenic gene expression [J]. *Org Lett*, 2012, 14(20): 5358-5361.
- [11] Dussossoy E, rat P, Bony E, *et al.* Characteriaztion, anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Costa Rican noni juice (*Morinda citrifolia* L.) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(1): 108-115.
- [12] Zhang L H, Fu Q J, Zhang Y H. Composition of anthocyanins in pomegranate flowers and their antioxidant activity [J]. *Food Chem*, 2011, 127(4): 1444-1449.
- [13] Hajimahmoodi M, Moghaddam G, Ranjbar A M, *et al.* Total phenolic, flavonoids, tannin content and antioxidant power of some iranian pomegranate flower cultivars (*Punica granatum* L.) [J]. *Am J Plant Sci*, 2013, 4(9): 1815-1820.
- [14] Celik I, Temur A, Isik I. Hepatoprotective role and antioxidant capacity of pomegranate (*Punica granatum*) flowers infusion against trichloroacetic acid-exposed in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(1): 145-149.
- [15] 魏媛媛, 窦 勤, 闫 冬, 等. 石榴花提取物对 2 型糖尿病大鼠抗氧化能力的影响 [J]. *新疆医科大学学报*, 2010, 33(6): 625-627.
- [16] 郑 丽, 徐 涛. 糖尿病研究进展 [J]. *生命科学*, 2012, 24(7): 606-610.
- [17] 魏媛媛. 石榴花多酚对糖尿病大鼠血糖血脂及其作用机制的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2011.
- [18] 魏媛媛, 李 潇, 闫 冬, 等. 石榴花多酚对 2 型糖尿病大鼠血管内皮的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(4): 25-27.
- [19] 曲珊珊, 魏媛媛, 郭利娅·伊明, 等. 维药石榴花多酚的抗氧化活性 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(9): 2402-2405.
- [20] Jafri M A, Aslam M, Javed K, *et al.* Effect of *Punica granatum* Linn. (flowers) on blood glucose level in normal and alloxan-induced diabetic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 70(3): 309-314.
- [21] 窦 勤, 魏媛媛, 李 郁, 等. 石榴花多酚对糖尿病大鼠 IL-6, TXB2 及 PPAR- γ mRNA 基因表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(6): 794-797.
- [22] 叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 787.
- [23] 王 霞, 余江毅. 炎症、胰岛素抵抗与 2 型糖尿病 [J]. *中华实用中西医杂志*, 2005, 18(3): 391-392.
- [24] Huang T H, Yang Q, Harada M, *et al.* Pomegranate flower extract diminishes cardiac fibrosis in Zucker diabetic fatty rats: modulation of cardiac endothelin-1 and nuclear factor-kappaB pathways [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, 46(6): 856-862.
- [25] Kaur G, Jabbar Z, Athar M, *et al.* Punicagranatum (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(7): 984-993.
- [26] 李 郁, 魏媛媛, 窦 勤, 等. 石榴花提取物对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂和肝脏形态结构的影响 [J]. *新疆医科大学学报*, 2010, 33(4): 379-382.
- [27] Xu K Z, Zhu C, Kim M S, *et al.* Pomegranate flower ameliorates fatty liver in an animal model of type 2 diabetes and obesity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 123(2): 280-287.
- [28] 魏媛媛, 闫 冬, 阿以仙木·加帕尔, 等. 石榴花多酚对糖尿病合并脂肪肝大鼠肝脏中 PON 表达的影响 [J]. *药科学报*, 2013, 48(1): 71-76.
- [29] Sarker M, Das S C, Saha K S, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory activities of flower extracts of *Punica granatum* Linn. (Punicaceae) [J]. *J Appl Pharm Sci*, 2012, 2(4): 133-136.
- [30] Cambay Z, Baydas G, Tuzcu M, *et al.* Pomegranate (*Punica granatum* L.) flower improves learning and memory performances impaired by diabetes mellitus in rats [J]. *Acta Physiol Hung*, 2011, 98(4): 409-420.
- [31] Wang R, Wang W, Wang L, *et al.* Constituents of the flowers of *Punica granatum* [J]. *Fitoterapia*, 2006, 77(7/8): 534-537.