

Biophys Res Commun, 2020, 521(1):84.

- [32] 薛金龙, 孙芳玲, 刘婷婷, 等. 莫诺昔对局灶性脑缺血再灌注大鼠 Wnt7a 和 APC 表达的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(9):9.
- [33] 向本旭, 孙芳玲, 刘婷婷, 等. 莫诺昔对缺血再灌注大鼠皮层 TIMP 表达的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(1):1.
- [34] CHEN K, LU Y, LIU C, *et al.* Morroniside prevents H2O2 or AB1-42-induced apoptosis via attenuating JNK and p38 MAPK phosphorylation[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 834:295.

- [35] 王明洋, 牛红妹, 张丽, 等. 莫诺昔对大鼠原代皮层神经氧糖剥夺模型线粒体质量控制体系的影响[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(9):1221.
- [36] ZHOU L, WANG H, JING J, *et al.* Morroniside regulates hair growth and cycle transition via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):13785.

(本文编辑 刘璐)

[文章编号] 1000-2200(2023)01-0138-04

· 综述 ·

石榴的化学成分及在疾病中应用研究进展

唐大为, 张梦晓, 刘浩

[关键词] 石榴; 石榴多酚; 癌症; 炎症; 综述

[中图分类号] R 28 [文献标志码] A DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.01.027

石榴 *Punica granatum* L. 为石榴科 *Punicaceae* 石榴属 *Punica* 的落叶灌木或小乔木, 别名安石榴、山力叶等。在我国, 石榴具有悠久的栽培历史, 且具有产量充足、品种丰富等优点。在中医理论体系中, 石榴性味甘、酸涩, 性温, 具有生津止渴、收敛固涩、止血敛血等作用。石榴的不同部位具有不同的药性^[1], 其各部位的中药药性及功效见表 1。同时, 石榴中含有鞣花酸、没食子酸、安石榴苷等多种活性成分, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗病毒、预防心血管疾病等药理活性, 为把石榴用于改善癌症、炎症、糖尿病等病理状况及临床应用提供诸多新的思路, 故探讨石榴的化学成分及药理活性十分重要。

表 1 石榴不同部位的中药药性及功效

部位	性味归经	功效主治
石榴皮	味酸、涩, 性温。归大肠经。	涩肠止泻, 止血, 驱虫。用于久泻、久痢、便血、脱肛、崩漏、带下、虫积腹痛。
石榴叶	味酸、涩, 性温。归肝经。	收敛止泻, 解毒杀虫。用于泄泻、痘风疮、癩疮、跌打损伤。
石榴花	味酸、涩, 性平。归脾、肾经。	活血止血, 祛瘀止痛。治鼻衄、中耳炎、创伤出血、月经不调、牙痛、吐血。
石榴果(籽)	味酸、甘, 性温、润。归肾、大肠经。	主治培根寒症、胃寒症及一切胃病。

1 石榴的化学成分及药理活性

1.1 石榴多酚 石榴的根皮和果皮中含有丰富的石榴多酚, 具有一定的抗氧化活性。石榴多酚提取物作为一种天然的抗氧化剂和抑菌剂, 具有抗氧化作用强、抑菌时间长、不易引起耐药等特征, 故可充分应用于改善氧化应激状态和细菌感染类疾病的辅助治疗^[2]。研究^[3]证明, 石榴多酚除具备抗氧化、抑菌的功效之外, 现还在预防动脉粥样硬化和心血管疾病、抗肿瘤、抗病毒等其他领域积极开发其功能。RAKSHIT 等^[4]通过分子对接和分子动力学模拟实验发现, 石榴多酚具有抗 SARS-CoV-2 病毒主要蛋白酶的作用。ZHANG 等^[5]以高脂肪饮食(HFD)联合链脉佐菌素诱导的 2 型糖尿病(T2DM)大鼠为实验对象, 探讨石榴多酚在 T2DM 大鼠体内模型中的保护机制, 发现石榴多酚可以促进 Nrf2 从细胞质向细胞核的转移, 导致抗氧化活性的增加, 另一方面还可促进 FoxO1 向核外的易位, 导致体内和体外胰岛素合成增加。

1.2 安石榴苷 安石榴苷是石榴皮鞣花单宁的主要成分, 具有很强的抗氧化活性。此外, 安石榴苷还具有抗炎、抗病毒、抗菌、抗癌和抗动脉粥样硬化等活性, 对糖尿病、肥胖、心血管疾病和肝脏疾病等多种慢性疾病都具有一定的防治作用。LIU 等^[6]利用超声辅助法从石榴皮中提取、纯化安石榴苷, 发现其可与 α -葡萄糖苷酶直接结合产生竞争性抑制和非竞争性抑制作用, 延缓碳水化合物的吸收。这为预防和治疗 T2DM 提供了一种新方法, 石榴果皮中富含的安石榴苷有潜力开发为预防和治疗糖尿病的新型药物的活性成分。GOSSET-ERARD 等^[7]通过抑菌实验发现, 安石榴苷对木糖葡萄球菌 LC 57、金黄色葡萄球菌 ATCC 6538 等革兰阳性菌具有良好的抑制效果, 同时对绿脓杆菌 ATCC 9027 等革兰阴性菌也有一定的抑制作用。可见石榴皮中所含的安石榴苷是其抗菌活性的来源, 具有应用于抗微生物感染的潜力。

[收稿日期] 2022-10-22 [修回日期] 2022-11-29

[基金项目] 安徽省高校领军骨干人才项目(202075); 安徽省优秀科技创新团队项目(2022AH010084); 蚌埠市联合攻关项目(BYLK201801)

[作者单位] 蚌埠医学院药学院, 安徽蚌埠 233030

[作者简介] 唐大为(2001-), 男, 学生。

[通信作者] 张梦晓, 博士, 讲师。E-mail: zmx1088@163.com; 刘浩, 硕士研究生导师, 教授。E-mail: liuhao6886@foxmail.com

ZHANG 等^[8]用经过安石榴苷预处理的大鼠进行机械性通气引起的肺损伤(VILI)建模,通过测定肺湿/干重量比和支气管肺泡灌洗液(BALF)总蛋白水平等指标评价安石榴苷处理后大鼠肺损伤的情况,同时兼用酶联免疫吸附试验、qRT-PCR 和 Western blotting 分析 BALF 肺及细胞中的炎症细胞因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-6]、蛋白酶激活受体-2(PAR2)的水平,发现安石榴苷有效抵消了体内 PAR2、炎症细胞因子和 NLRP3 炎性小体(NLRP3)水平的升高,安石榴苷通过 PAR2 抑制诱导 NLRP3 炎性小体的激活,从而抑制 VILI 的炎症反应。

1.3 鞣花酸 石榴叶提取物中含有丰富的鞣花酸,具有多种生物活性功能。例如抗氧化、抗癌、抗突变、对人体免疫缺陷病毒的抑制作用。同时,鞣花酸还是一种高效的凝血剂,可有效激活血小板活性,促进血液凝固和伤口愈合。由于鞣花酸对多种细菌、病毒还具有一定的抑制作用,故促进伤口愈合的过程中还能保护创面免受细菌的侵入,兼有防止感染、抑制溃疡的功效。PEI 等^[9]通过 HFD 喂养 C57BL/6J 小鼠构建糖尿病模型,发现经鞣花酸可显著降低高血糖状态下大鼠的血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。同时根据鞣花酸显著下调了(富马酸+琥珀酸)/ α -KG 的比值可以得出,鞣花酸能有效改善对 TET 活性的抑制作用,从而影响 TCA 循环稳态来预防糖尿病小鼠心功能障碍。利用鞣花酸重塑心脏 DNA 5hmC 水平这一药理机制,为预防糖尿病的心功能障碍提供了新的方法。ACQUADRO 等^[10]使用特定的抗病毒试验研究了鞣花酸的作用机制,结果表明鞣花酸具有抗寨卡病毒的活性,可预防寨卡病毒感染,并能显著减少寨卡病毒子代的产生。

1.4 没食子酸 没食子酸是石榴叶提取物中多酚类化合物的主要成分之一,具有抗炎、抗氧化、抑菌、保护中枢神经系统等功效。其中没食子酸的抗炎作用可以在脂多糖诱导的腹膜炎中得到体现,MARQUES 等^[11]通过建立脂多糖诱导的急性腹膜炎大鼠模型,分析了没食子酸等石榴叶水醇提取物的抗炎特性,实验表明没食子酸能够抑制急性炎症中 TNF- α 的产生,具有抗炎特性。QU 等^[12]采用 Longa 方法建立小鼠短暂性大脑中动脉闭塞模型来模拟人类缺血性脑损伤,实验发现没食子酸可以通过改变小胶质细胞的极化来减轻脑缺血或再灌注引起的血脑屏障损伤,并能减少整个大脑的神经产生的炎症相关应激。证明使用没食子酸,可有助于促进神经元存活,并使神经功能随着时间的推移有可能恢复,可预防或治疗脑缺血或中风等症。石榴汁中的没食子酸含量丰富,KUJAWSKA 等^[13]采用皮下注射鱼藤酮(ROT)的方式诱导大鼠产生帕金森病病理状态构建模型,并用石榴汁给药研究其对多巴胺释放和帕金森引起的行为缺陷的改善情况,发现石榴汁给药能够恢复脑 DA 水平及其代谢产物多巴胺的损失,防止 ROT 诱导的中脑 DA 耗竭,从而阻止 SNpc 中 DAE 能神经元的丢失,减轻行为缺陷。

1.5 花青素 花青素是石榴花呈色的主要色素,属于石榴

花的特征性化合物。石榴花中最常见花青素为 3-O-葡萄糖苷和 3,5-O-二葡萄糖苷元的衍生物,包括天竺葵素、矢车菊素、飞燕草素等化合物。花青素具有抗氧化、抗癌、降血脂、抗衰老、抑菌等多种活性。XU 等^[14]发现石榴花能够抑制脂多糖(LPS)刺激的 RAW264.7 巨噬细胞中 NO、PGE2 和促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)的产生,以及 iNOS 和 COX2 的蛋白表达。其中花青素作为石榴花提取物的主要成分,可以显著抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 活化及 MAPKs 磷酸化。因此,可以考虑将石榴花作为原材料,应用于治疗炎症相关疾病的潜在抗炎剂的研发中。与此同时,天然来源的花青素可干预、治疗阿尔茨海默病(AD)的加重,最大程度地减少 AD 脑中氧化应激、胆碱能功能障碍、膜电位调节异常等病理状态,改善与 AD 相关的认知缺陷等症状。SURESH 等^[15]的研究为石榴花用于 AD 提供了新的分子靶点与线索。

1.6 槲皮素 槲皮素作为一种黄酮醇类化合物广泛存在于石榴花中,是石榴花正丁醇及部分水提物中的主要活性成分之一。同时,槲皮素也是石榴花的降糖活性成分,与高脂血症调节脂质的生物过程及代谢过程的调节密切相关。LI 等^[16]利用棕榈酸酯建立 3T3-L1 前脂肪细胞凋亡模型,模拟体内游离脂肪酸的作用,研究石榴花对前脂肪细胞凋亡及胰岛素抵抗的影响,发现槲皮素能不同程度地改善 3T3-L1 葡萄糖摄入脂肪细胞的胰岛素抵抗,改善 p-Akt、PI3K、Glut4 蛋白表达,同时还可增强 PPAR γ 蛋白表达,表明其对胰岛素抵抗具有良好的作用。实验证明,槲皮素主要是通过 PI3K-AKT 信号通路介导 PPAR γ 表达,双向调节 3T3-L1 细胞的增殖、分化和凋亡。这为石榴花抗 T2DM、肥胖及降脂作用提供了理论依据,同时对胰岛素抵抗、高脂血症和动脉粥样硬化等相关疾病的防治也具有重要意义。

1.7 石榴酸 石榴籽的药理活性极其丰富。石榴籽油以其含量较高的石榴酸,在抗肿瘤、抗氧化、预防心血管疾病和降血糖等方面展现出了一定的作用。经实验发现,石榴籽油在体外有很好的抗氧化效果,石榴酸可通过多种潜在机制减轻氧化应激,包括抑制 ROS 生成、增加谷胱甘肽过氧化物酶水平、减少炎症细胞因子产生和丙二醛(MDA)水平等^[17]。在与维生素 E 的配伍应用中,其抗氧化作用更为明显。大量的实验研究和一些临床研究对石榴酸影响血糖参数的结果进行了统计,发现石榴酸可通过增加胰岛素分泌以及 GLUT4 表达的上调和激活来改善血糖参数,揭示了石榴酸调控胰岛素水平的积极作用。与此同时,石榴酸可以改善血脂异常,降低 IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达,发挥其抗炎、降血脂的作用。此外,石榴籽油还具有抗肿瘤作用,研究^[18]发现石榴籽油在促进乳腺癌细胞凋亡的同时还可抑制其增殖,抗乳腺癌效果显著,具有开发应用价值。

2 石榴在各类疾病中的研究

2.1 癌症 石榴及其提取物抗肿瘤的作用被广泛关注,可抑制多种肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡。研究^[19]表明,以

人口腔癌细胞 Ca9-22、HSC-3 和 OC-2 为研究对象,对石榴提取物的抗癌活性进行评估,发现石榴提取物可降低线粒体质量、减少 mtDNA 拷贝数和线粒体生物发生,通过线粒体损伤机制发挥抗口腔癌细胞增殖和凋亡的作用。除此之外,对结肠癌、乳腺癌、甲状腺癌等诸多癌症均显示出一定的抗癌作用。在乳腺癌中,石榴表现出抗芳香酶和抗雌激素活性,通过调节转化生长因子 β /Smads 途径,降低血管内皮生长因子水平,下调参与 DNA 损伤的基因表达等方面起到抗癌效果^[20]。

2.2 炎症 石榴对慢性炎症性疾病如类风湿性关节炎(RA)、慢性阻塞性肺病或炎症性肠病(IBD)等均有影响。以 RA 为例,BALBIR-GURMAN 等^[21]发现,食用石榴可降低活动期类风湿性关节炎病人的血清氧化应激水平,从而降低该疾病的活动性。在 KARWASRA 等^[22]构建的 RA 的实验模型中,石榴皮提取物通过抑制 NF- κ B 信号通路,发挥减轻炎症和关节功能障碍的作用。石榴的摄入恢复了组织中耗尽的 MDA 水平和升高的抗氧化剂超氧化物歧化酶和谷胱甘肽水平,从而揭示了其抑制 ROS 的潜力,具有显著的抗炎和抗关节炎活性。

2.3 高血糖症 石榴对高血糖症状的影响集中体现在对糖尿病的改善作用。石榴籽油作为石榴酸的丰富来源,在 T2DM 中显示出潜在的治疗效果。石榴酸通过减少炎症细胞因子、调节葡萄糖稳态以及作为 PPAR γ 激动剂的抗氧化特性来降低胰岛素抵抗,改善 T2DM 症状^[23]。与此同时,对于糖尿病伴有的并发症,石榴同样也具有保护作用。例如 AN 等^[17]发现,安石榴苷通过 TXNIP/NLRP3 通路抑制焦亡,对糖尿病肾病起到一定的保护功效。

2.4 代谢类疾病 代谢类疾病主要是指机体的物质代谢或能量代谢异常而表现出代谢性紊乱。对于脂质代谢,HOU 等^[24]研究表明,石榴汁能降低健康个体血浆中的脂质过氧化反应,调节血浆中的 TG、TC 和 LDL-C 水平。对于心血管代谢的保护作用,补充石榴汁可显著降低 IL-6、TNF- α 和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,阻碍了 CRP 的产生,降低 hs-CRP 水平 CRP 的蛋白刺激与动脉粥样硬化相关的并发症因子的合成,有效减轻血管功能障碍^[25]。

2.5 感染性疾病 石榴中的有效成分常与抗菌药等联合使用,用于协同治疗某些细菌感染疾病。石榴皮中含有大量的酚类和皂苷类等成分,对不同的革兰阳性菌和革兰阴性菌具有显著的广谱抗菌活性。石榴提取物中所富含的鞣花酸,可与莫西沙星协同抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)^[26]。当鞣花酸与莫西沙星组合时,分级抑菌浓度指数小于 0.5。鞣花酸具有高度亲脂性,可抑制 MRSA DNA-回旋酶和防止 DNA 切割。ALMATAR 等^[27]同样也对石榴汁的协同抗菌作用作出评估,采用石榴汁联合利福平的方式,对耐多药结核分枝杆菌临床分离株进行抗菌能力检测,结果显示,石榴汁与利福平具有显著的协同作用,菌株生长受到明显抑制。

2.6 其他 石榴除了有改善上述疾病的功效之外,还具有

许多其他的药理活性。石榴汁富含可溶性多酚,具有显著的抗高血压作用^[28]。与此同时,日常饮用石榴汁可以起到对心血管的保护作用,降低冠心病发生的风险^[29]。骨质疏松症是一种常见的代谢性骨损伤,石榴中的有效成分安石榴苷可抑制破骨细胞的形成,对骨质疏松的保护作用^[30]。由此可见,石榴具有丰富的药理活性,可应用于治疗的疾病十分广泛。

3 小结与展望

石榴具有丰富的药用活性成分,其药理活性在应用于癌症、炎症、高血糖症等疾病时可以得到充分体现。由于石榴不同部位所含的成分不同,故应以准确把握石榴中含有的各种化学成分为前提,对具有应用价值的成分进行药理活性的验证,选择适宜的处理方法,应用于临床或制药等医学研究。随着对石榴药用研究的深入,石榴的药用研究方向还将呈现细致化与多元化的发展趋势。对此,应特别注重石榴药理活性的研究工作,合理有效地发挥石榴的药用价值。

[参 考 文 献]

- [1] GE S, DUO L, WANG J, *et al.* A unique understanding of traditional medicine of pomegranate, *Punica granatum* L. and its current research status [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 271: 113877.
- [2] MAGANGANA TP, MAKUNGA NP, FAWOLE OA, *et al.* Antioxidant, antimicrobial, and metabolomic characterization of blanched pomegranate peel extracts: effect of cultivar [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2979.
- [3] MANICKAM V, DHAWAN UK, SINGH D, *et al.* Pomegranate peel extract decreases plaque necrosis and advanced atherosclerosis progression in Apoe^(-/-) mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 888300.
- [4] RAKSHIT M, MUDULI S, SRIVASTAV PP, *et al.* Pomegranate peel polyphenols prophylaxis against SARS-CoV-2 main protease by in-silico docking and molecular dynamics study [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2022, 40(23): 12917.
- [5] ZHANG W, HOU C, DU L, *et al.* Protective action of pomegranate peel polyphenols in type 2 diabetic rats via the translocation of Nrf2 and FoxO1 regulated by the PI3K/Akt pathway [J]. *Food Funct*, 2021, 12(22): 11408.
- [6] LIU Y, KONG KW, WU DT, *et al.* Pomegranate peel-derived punicalagin: Ultrasonic-assisted extraction, purification, and its α -glucosidase inhibitory mechanism [J]. *Food Chem*, 2022, 374: 131635.
- [7] GOSSET-ERARD C, ZHAO M, LORDEL-MADELEINE S, *et al.* Identification of punicalagin as the bioactive compound behind the antimicrobial activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) peels [J]. *Food Chem*, 2021, 352: 129396.
- [8] ZHANG W, ZHU Q. Punicalagin suppresses inflammation in ventilator-induced lung injury through protease-activated receptor-2 inhibition-induced inhibition of NLR family pyrin domain containing-3 inflammasome activation [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2022, 100(2): 218.

- [9] PEI S, ZHAO H, CHEN L, *et al.* Preventive effect of ellagic acid on cardiac dysfunction in diabetic mice through regulating DNA hydroxymethylation[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(6):1902.
- [10] ACQUADRO S, CIVRA A, CAGLIERO C, *et al.* Punica granatum leaf ethanolic extract and ellagic acid as inhibitors of Zika virus infection[J]. *Planta Med*, 2020, 86(18):1363.
- [11] MARQUES LC, PINHEIRO AJ, ARAUJO JG, *et al.* Anti-inflammatory effects of a pomegranate leaf extract in LPS-induced peritonitis[J]. *Planta Med*, 2016, 82(17):1463.
- [12] QU Y, WANG L, MAO Y. Gallic acid attenuates cerebral ischemia/re-perfusion-induced blood-brain barrier injury by modifying polarization of microglia[J]. *J Immunotoxicol*, 2022, 19(1):17.
- [13] KUJAWSKA M, JOURDES M, WITUCKI L, *et al.* Pomegranate juice ameliorates dopamine release and behavioral deficits in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(9):1127.
- [14] XU J, ZHAO Y, AISA HA. Anti-inflammatory effect of pomegranate flower in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 macrophages[J]. *Pharm Bio*, 2017, 55(1):2095.
- [15] SURESH S, BEGUM RF, SINGH SA, *et al.* Anthocyanin as a therapeutic in Alzheimer's disease: a systematic review of preclinical evidences[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 76:101595.
- [16] LI T, ZHANG L, JIN C, *et al.* Pomegranate flower extract bidirectionally regulates the proliferation, differentiation and apoptosis of 3T3-L1 cells through regulation of PPARgamma expression mediated by PI3K-AKT signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131:110769.
- [17] AN X, ZHANG Y, CAO Y, *et al.* Punicalagin protects diabetic nephropathy by inhibiting pyroptosis based on TXNIP/NLRP3 pathway[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5):1516.
- [18] 付国强. 石榴籽油抑制乳腺癌细胞恶性生物学行为的研究[D]. 西安:第四军医大学, 2015.
- [19] PENG SY, LIN LC, CHEN SR, *et al.* Pomegranate extract(POMx) induces mitochondrial dysfunction and apoptosis of oral cancer cells[J]. *Antioxidants(Basel)*, 2021, 10(7):1117.
- [20] MOGA MA, DIMIENESCU OG, BALAN A, *et al.* Pharmacological and therapeutic properties of punica granatum phytochemicals; possible roles in breast cancer[J]. *Molecules*, 2021, 26(4):1054.
- [21] BALBIR-GURMAN A, FUHRMAN B, BRAUN-MOSCOVICI Y, *et al.* Consumption of pomegranate decreases serum oxidative stress and reduces disease activity in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study[J]. *IMAJ*, 2011, 13(8):474.
- [22] KARWASRA R, SINGH S, SHARMA D, *et al.* Pomegranate supplementation attenuates inflammation, joint dysfunction via inhibition of NF-κB signaling pathway in experimental models of rheumatoid arthritis[J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(8):e12959.
- [23] KHAJEBISHAK Y, PAYAHOO L, ALIVAND M, *et al.* Puniceic acid: a potential compound of pomegranate seed oil in type 2 diabetes mellitus management[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2112.
- [24] HOU C, ZHANG W, LI J, *et al.* Beneficial effects of pomegranate on lipid metabolism in metabolic disorders[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(16):e1800773.
- [25] WANG P, ZHANG Q, HOU H, *et al.* The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: a meta-analysis and systematic review [J]. *Complement Ther Med*, 2020, 49:102358.
- [26] DAHASH SL, AL-WINDY SB, AL-KURAIISHI AH, *et al.* Ellagic acid-rich pomegranate extracts synergizes moxifloxacin against methicillin resistance Staphylococcus aureus(MRSA) [J]. *J Pak Med Assoc*, 2021, 71(Suppl 8)(12):S88.
- [27] ALMATAR M, VAR I, KAYAR B, *et al.* Evaluation of polyphenolic profile and antibacterial activity of pomegranate juice in combination with rifampin (R) against MDR-TB clinical isolates[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2019, 20(4):317.
- [28] SOHRAB G, ROSHAN H, EBRAHIMOF S, *et al.* Effects of pomegranate juice consumption on blood pressure and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a single-blind randomized clinical trial[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2019, 29:30.
- [29] WANG D, OZEN C, ABU-REIDAH IM, *et al.* Vasculoprotective effects of pomegranate (*Punica granatum L.*) [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:544.
- [30] WANG W, BAI J, ZHANG W, *et al.* Protective effects of punicalagin on osteoporosis by inhibiting osteoclastogenesis and inflammation via the NF-κB and MAPK pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:696.

(本文编辑 赵素容)