

石榴皮多酚抗肿瘤活性及其 机制研究进展

李 佳,李建科*

(陕西师范大学食品工程与营养科学学院,陕西西安 710062)

摘要:现代研究表明,石榴皮多酚在预防和治疗癌症方面都表现出了良好的生物学活性,安石榴苷和鞣花酸作为其主要成分也分别具有良好的抗肿瘤活性。本文就近年来国内外对石榴皮多酚、安石榴苷和鞣花酸的抗肿瘤活性和机制研究进展进行综述,以期对石榴资源的充分利用提供参考。

关键词:石榴皮多酚,安石榴苷,鞣花酸,抗肿瘤机制

Research progress in the anti-tumor activities and related mechanisms of pomegranate peel polyphenols

LI Jia, LI Jian-ke*

(College of Food Engineering and Nutritional Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract: Modern researches showed that pomegranate peel polyphenols has shown good biological activities in the prevention and treatment of cancer. Its main components, punicalagin and ellagic acid, also had anti-tumor activities. In order to provide reference for making full use of the resource of pomegranate, the research progress in the anti-tumor activities and related mechanisms of pomegranate peel polyphenols, punicalagin and ellagic acid were summarized in this paper in recent years.

Key words: pomegranate peel polyphenol; punicalagin; ellagic acid; anti-tumor mechanism

中图分类号: TS201.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2015)21-0381-04

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2015.21.071

石榴(学名: *Punica granatum* L.)为石榴科石榴属植物,在我国栽培历史悠久,种植范围广、产量大。石榴多酚具有抗氧化、抗肿瘤和调节血脂等保健和药用功效^[1-2],在石榴果皮、果肉和种子中都具有较为丰富的含量,其中,石榴皮中多酚含量最高(46.58 mg/g)^[3]。天然状态下石榴皮多酚的主要成分为安石榴苷(含量可达65%~70%)^[4-6],而安石榴苷是石榴鞣花酸的低聚聚合物,很容易水解,在提取过程中安石榴苷通常会降解成为鞣花酸(含量可达90%以上)^[7],因而石榴皮多酚提取物最常见的两大主要成分是安石榴苷和石榴鞣花酸。近年来,随着对石榴皮多酚保健功能和药理活性的深入探究,安石榴苷和鞣花酸的抗肿瘤活性研究也被广泛研究,对于石榴皮多酚、安石榴苷和鞣花酸抗肿瘤方面的研究已有较多报道。本文着重对石榴皮多酚及其主要成分安石榴苷和鞣花酸的抗肿瘤活性和机制做一综述,以期对深度开发利用石榴皮资源提供参考。

1 石榴皮多酚的抗肿瘤活性

1.1 石榴皮多酚

石榴皮多酚对多种癌细胞均表现出良好的抑制活性。杨滨等^[8]采用MTT法和Transwell方法研究了石榴皮多酚提取物对人宫颈癌HeLa细胞增殖和侵袭的影响,对HeLa细胞的半数抑制浓度IC₅₀为78.13 μg/mL,而未经石榴皮多酚提取物处理的HeLa细胞存活率未受影响。实验证明,石榴皮多酚提取物对HeLa细胞的增殖和侵袭具有较强的抑制作用。王春梅等^[9]采用MTT法测定了不同质量浓度的石榴皮多酚对人前列腺癌PC-3细胞作用不同时间的影响,结果显示,纯度为61.72%的石榴皮多酚分别以0.0625、0.125、0.25、0.5、1、2、4 mg/mL在PC-3细胞上作用24、48、72 h,半数抑制浓度依次为4.30、1.47、0.73 mg/mL,结果表明,石榴皮多酚对人前列腺癌细胞PC-3有显著的增殖抑制作用,并且表现出一定的时间-剂量依赖效应。章迅等^[10]采用MTT法和流式细胞仪分析石榴皮多酚对人乳腺癌细胞MDA-MB-231增殖及凋亡的影响。结果表明,石榴皮多酚能抑

收稿日期:2015-01-23

作者简介:李佳(1989-),女,硕士研究生,研究方向:营养与食品卫生学,E-mail:jialee0509@gmail.com。

*通讯作者:李建科(1960-),男,博士,教授,研究方向:营养与食品卫生学,E-mail:jiankel@snnu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金项目(31171677)。

制 ER α 阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖,并能诱导其凋亡,使癌细胞周期被阻滞在 G2/M 期。

1.2 安石榴苷

由于安石榴苷作为一种可水解的聚合单宁,在酸、碱、光照和高温等条件下不稳定,会最终逐级降解为鞣花酸,在人体内的代谢吸收形式也主要是其水解产物鞣花酸^[11-12],因而一直以来,鞣花酸的抗肿瘤活性都倍受国内外学者重视,而对安石榴苷的活性研究则较少,近年来,国外对安石榴苷的研究逐步发现其具有很强的抗肿瘤活性。Seeram 等^[13]研究了安石榴苷、鞣花酸、石榴总单宁和石榴汁对恶性肿瘤细胞的增殖抑制和诱导肿瘤细胞凋亡作用,发现这四种物质都具有诱导结肠肿瘤细胞 HT-29 凋亡的活性,除此之外,还采用发光法细胞活力检测试剂盒检测了不同浓度的安石榴苷对人口腔癌细胞 (KB、CAL27)、人结肠癌细胞 (HT-29、HCT116、SW480、SW620) 和人前列腺癌细胞 (RWPE-1、22Rv1) 的细胞增殖抑制效果,研究发现当安石榴苷在这些肿瘤细胞上以 12.5、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度作用 48 h 后,均对细胞的存活率产生了抑制,并且浓度越大,抑制效果越明显。CHEN 等^[14]研究了安石榴苷对人早幼粒白血病细胞 HL-60 的作用,证实了安石榴苷能抑制 HL-60 细胞的增殖,半数抑制浓度 IC₅₀ 为 42.2 $\mu\text{mol}/\text{L}$,并且能将 HL-60 细胞的细胞周期阻滞在 G0/G1 期从而诱导细胞产生凋亡。Seeram 等^[13]和 MALIK 等^[15]通过实验证实了 100 mg/L 的安石榴苷可诱导前列腺癌细胞产生凋亡。

1.3 鞣花酸

有研究表明,人口服石榴皮提取物后,只有鞣花酸可以直接被人体吸收利用,在血浆中的代谢终产物以尿素素 A 和尿素素 B 等形式存在^[16],虽然石榴皮中天然存在的鞣花酸含量较低,但由于其可以由安石榴苷水解而来,因此鞣花酸也作为石榴皮多酚另一大主要成分,成为了近十年来国内外很多研究机构大力开发的保健食品功能因子之一。鞣花酸有优异的抗突变、抗癌变功效,并且具有作为化学致癌物质抑制剂的性质,对很多恶性肿瘤细胞有良好的抑制作用^[17]。Li 等^[18]通过体外实验,分析了鞣花酸作用于人膀胱癌细胞 T24 后,该细胞的细胞存活率、细胞周期、caspase-3 活性和基因表达量的变化,研究结果表明,鞣花酸可以显著抑制细胞增殖,上调 p53、p21 和 CDK2 的基因表达量,使细胞周期阻滞在 G0/G1 期,并且提高 caspase-3 活性,引起细胞凋亡。Narayanan 等^[19]研究发现 10~5 mol/L 的鞣花酸能在 48 h 以内使人宫颈癌 CaSki 细胞的周期阻滞在 G1 期,72 h 后细胞增殖受到抑制并产生凋亡。还有研究证明,100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的鞣花酸在 24 h 内能抑制人结肠癌细胞 CaCo-2、人乳腺癌细胞 MCF-7、人乳腺癌细胞 Hs578T 和人前列腺癌细胞 DU145 等肿瘤细胞的生长扩散^[20]。

2 石榴皮多酚及其主要成分的抗肿瘤机制

2.1 诱导癌细胞凋亡作用

无限制地生长繁殖是肿瘤细胞的基本特征,其

主要原因是肿瘤细胞的增殖紊乱和凋亡机制发生障碍^[21],因此,通过诱导细胞发生凋亡并阻滞细胞周期是抑制肿瘤细胞无限增殖的一个有效机制^[22]。细胞凋亡又称程序性细胞死亡,是一种特殊的细胞死亡类型,常通过多基因共同参与调控引起,如细胞凋亡调控因子 Bcl-2 家族、转录调节因子 p53 等。目前已知的细胞凋亡机制主要涉及三条通路,即线粒体通路、死亡受体通路和内质网通路^[23],每条通路都有一系列对应的调控基因,其中线粒体通路是异常重要的一条通路,主要调控凋亡的基因为 Bcl-2 家族 (Bcl-xl、Bax、Bad 等),Bax/Bcl-2 对药物诱导的细胞凋亡起着决定性作用^[24],死亡受体通路中主要由 Fas、FasL 和 TNFR1 等调控^[25],在细胞发生凋亡时,这三条通路往往是互相联系的。Settheetham 等^[26]研究发现石榴皮多酚提取物作用于人类伯基特氏淋巴瘤时能改变其细胞周期,其机制可能与调节细胞周期变化的某些因子的表达量有关(例如 WAF1/p21 基因表达量的上调)^[27]。LARROSA 等^[28]研究了安石榴苷和鞣花酸对人结肠癌细胞 Caco-2 和正常结肠细胞 CCD-112CoN 细胞的影响,结果表明,安石榴苷和鞣花酸都能使 Caco-2 的细胞周期素 A、B1 下调,细胞周期素 E 上调,使细胞周期阻滞在 S 期,并且通过线粒体凋亡通路引起细胞凋亡。在安石榴苷和鞣花酸的促凋亡过程中,抗细胞凋亡因子 bcl-XL 蛋白的表达量下调,并伴随着线粒体中的细胞色素 c 释放到细胞质中,激活了 caspase-9 的活性,从而进一步引起 caspase-3 活性增加,最终引起细胞凋亡。然而,安石榴苷和鞣花酸对于正常结肠细胞 CCD-112CoN 并没有产生影响。综上所述,石榴皮多酚和安石榴苷、鞣花酸单体都能使调控肿瘤细胞凋亡的基因表达量改变,同时阻滞细胞分裂周期,从而起到诱导癌细胞凋亡的作用。

2.2 抑制肿瘤新生血管形成

新生血管形成是血管内皮增生、延伸继而形成新血管的过程,是机体许多生理活动所必需的,其形成受到严格的调控,在机体正常的情况下保持着规律的生长与分化。但在肿瘤发生时,由于新生血管的形成能为肿瘤组织生长提供充足丰富的血液和养料,此时血管形成会变得不受控制,因此,通过抑制或阻断肿瘤新生血管的形成来阻止肿瘤的生长或使肿瘤细胞凋亡,是抗肿瘤的又一个重要机制^[29]。关于石榴皮多酚对癌细胞的抗肿瘤活性是否涉及这一机制,国内外还未见报道,但 Sartippour 等^[30]通过体内和体外实验首次证实了富含鞣花单宁的石榴多酚能抑制肿瘤新生血管的形成。在体外实验中,分别在正常供氧和缺氧的条件下,将富含鞣花单宁的石榴多酚提取物加入人前列腺癌 LNCaP 细胞和人脐血管内皮细胞 HUVEC 细胞中,发现在有氧和无氧的条件下,石榴多酚提取物都会对 LNCaP 细胞和 HUVEC 细胞产生显著的增殖抑制作用,并发现在缺氧条件下,缺氧诱导因子 (HIF-1 α) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的蛋白表达量会降低。在体内实验中,对严重免疫缺陷鼠皮下注射人前列腺癌 LNCaP 细胞,两

周之后,给小鼠饲喂石榴皮多酚提取物,从第7 d开始测量肿瘤尺寸,每周测三次,持续治疗四周之后,发现肿瘤尺寸减小,肿瘤中血管密度、VEGF和HIF-1 α 的蛋白表达量都显著降低。虽然目前为止关于石榴皮多酚的这一机制还未见研究结果,但由于石榴皮多酚的主要成分也为鞣花单宁,因而抑制肿瘤新生血管形成很可能也是石榴皮多酚发挥抗癌活性的重要机制之一。

2.3 抑制肿瘤细胞侵袭

恶性肿瘤的一个主要特征就是肿瘤细胞很容易从原发部位转移至其他部位继续生长,而肿瘤细胞的转移和形成新病灶都与其对局部组织的攻击密切相关。Albrecht等^[31]和Lansky等^[32]分别研究了不同部位的石榴多酚对人前列腺癌细胞PC-3的影响。前者发现石榴皮多酚能抑制无胸腺小鼠体内PC-3移植瘤的生长扩散。后者在体外实验中发现,与对照组相比,石榴皮多酚可使只有约30%的PC-3细胞透过人造Matrigel™膜,即对细胞的侵袭抑制率可达70%左右,而让石榴皮多酚、发酵的石榴汁和石榴籽油三者中任意两种按3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的终浓度混合,就能将这种侵袭抑制的效果由70%提高到90%,说明将不同的多酚组份混合会起到一定的协同作用。而关于前列腺癌细胞侵袭和转移的分子机制,有研究表明,由于肿瘤细胞中的花生四烯酸会被磷脂酶PLA2水解成前列腺素和血栓素^[33],而前列腺素又能通过激活PI3K/Akt通路来刺激癌细胞的存活和侵袭能力,加速肿瘤生长扩散^[34],因此,在前列腺癌细胞中花生四烯酸可作为细胞侵袭转移的衡量指标,其代谢率远高于正常前列腺细胞^[35-36]。而石榴皮多酚提取物可以显著降低PC-3细胞中PLA2的表达量^[31],从而降低前列腺素生成量,达到抑制PC-3细胞侵袭的效果。由此可知,石榴皮多酚提取物对人前列腺癌细胞的侵袭抑制是通过阻断花生四烯酸的代谢通路实现的。

2.4 诱导肿瘤细胞分化

肿瘤细胞的分化程度代表着其恶性程度,一般恶性肿瘤分化程度较低,因而通过一些中药材或植物的活性成分,诱导肿瘤细胞分化为正常或接近正常细胞,也可以有效地发挥其抗肿瘤活性^[37]。Kawaii等^[38]用石榴皮多酚提取物对人早幼粒白血病细胞作用后,采用硝基四唑氮蓝实验,检测非特异性酯酶、特异性酯酶和吞噬细胞的活性,对石榴皮多酚提取物治疗后HL-06细胞的分化程度进行评估,结果表明,HL-06细胞的分化程度得到明显改善,而用鲜石榴汁对肿瘤细胞的分化影响效果相对较弱。由此可知,石榴皮多酚可以通过诱导肿瘤细胞分化而起到有效的抗肿瘤活性。

2.5 选择性阻断信号转导通路

细胞信号转导在细胞的生长、分裂、分化和死亡过程中都起着重要作用,随着对肿瘤研究的深入,人们已经认识到肿瘤发生发展的本质是细胞信号转导通路失调,导致细胞无限增值^[39]。AFAQ等^[40]研究了安石榴苷对TPA(12-O-十四烷酰佛波醇-13-醋

酸酯)介导的皮肤癌CD-1小鼠的作用,发现其可以使ERK1/2、p38和JNK1/2磷酸化,激活NF- κ B和IKK α ,通过调节MAPK和NF- κ B信号通路,从而抑制CD-1小鼠的癌细胞增殖。

3 展望

到目前为止,石榴很多明确的药理作用已见报道,其抗肿瘤作用和机制也受到了国内外学者的广泛关注和深入研究。我国石榴资源丰富,石榴汁、石榴酒等产品深受广大消费者喜欢,而在这些产品加工过程中,占石榴重量20%~30%又富含多酚的果皮被大量丢弃,造成了资源浪费。同时,虽然石榴皮多酚、安石榴苷和鞣花酸因具有消炎、抗氧化和抗肿瘤等多种医疗保健价值而被人们较为广泛地认识,但它们在食品、化妆品和医药等各个领域还没有被广泛应用,其价值没有得到充分展现。因此,本文对石榴皮多酚及其主要成分安石榴苷和鞣花酸的抗肿瘤活性和机制加以综述,以期对石榴资源的深度加工利用和开发新型抗肿瘤药物提供理论基础。

参考文献

- [1] Johanningsmeier S D, Harris G K. Pomegranate as a functional food and nutraceutical source [J]. Annual Review of Food Science and Technology, 2011, 2: 181-201.
- [2] Avriam M, Volkova N, Coleman R, et al. Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are antiatherogenic: studies *in vivo* in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient (E-o) mice and *in vitro* in cultured macrophages and upoproteins [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56: 1148-1157.
- [3] 田树革, 魏玉龙, 刘洪炳. Folin-Ciocalteu 比色法测定石榴不同部位总多酚的含量 [J]. 光谱实验室, 2009, 26(2): 341-344.
- [4] 朱静. 石榴皮中生物活性成分的提取纯化 [D]. 北京: 北京化工大学, 2009.
- [5] Mehran H, Muzammil A, Samuel W C, et al. Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibites influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir [J]. Phytomedicine, 2009, 16(12): 1127-1136.
- [6] 李国秀, 李建科, 赵艳红, 等. 石榴皮多酚组成分析及其抗氧化活性 [J]. 中国农业科学, 2009, 42(11): 4035-4041.
- [7] Run Liu, Jianke Li, Yujiang Cheng, et al. Effects of ellagic acid-rich extract of pomegranates peel on regulation of cholesterol metabolism and its molecular mechanism in hamsters [J]. Food & Function, 2015. DOI: 10.1039/c4fo00759j.
- [8] 杨滨, 李婉萍, 姜晓明, 等. 石榴皮多酚的提取及其对宫颈癌 HeLa 细胞作用的研究 [J]. 山东医药, 2010, 50(24): 50-51.
- [9] 王春梅, 马桂芝, 高晓黎, 等. 石榴皮多酚对人前列腺癌 PC-3 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 西北药学杂志, 2013, 28(3): 271-274.
- [10] 章迅, 吴艾平, 章永红. 石榴皮多酚对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖及凋亡的影响 [J]. 天津中医药大学学报,

- 2012,31(4):214-217.
- [11] Seeram N P, Lee R, Hardy M L, et al. Rapid large scale purification of ellagitannins from pomegranate husk, a by-product of the commercial juice industry [J]. Sep Purif Technol, 2005, 41(1):49-55.
- [12] MAYER, W, GÖRNER A, ANDRÄ K. Punicalagin und punicalin, zwei gerbstoffe aus den schalen der granatäpfel [J]. Eur J Org Chem, 1977(11/12):1976-1986.
- [13] Seeram N P, Adams S, Henning S M, et al. *In vitro* antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice [J]. J Nutr Biochem, 2005, 16(6):360-367.
- [14] Chen L G, Huang W T, Lee L T, et al. Ellagitannins from terminalia calamansanai induced apoptosis in HL-60 cells [J]. Toxicology *in Vitro*, 2009, 23(4):603-609.
- [15] Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, et al. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(41):14813-14818.
- [16] Cerdad B, Periago P, Espin J C, et al. Identification of urolithin A as a metabolite produced by human colon microflora from ellagic acid and related compounds [J]. J Agric Food Chem, 2005, 53:5571-5576.
- [17] 陆晶晶, 丁轲, 杨大进. 保健品功能因子鞣花酸研究进展 [J]. 食品科学, 2010, 31(21):451-454.
- [18] Li T M, Chen G W, Su C C, et al. Ellagic acid induced p53/p21 Expression, G1 arrest and apoptosis in human bladder cancer T24 Cells [J]. Anticancer Res, 2005, 25:971-980.
- [19] Narayanan B A, Geoffroy O, Willingham M C, et al. p53/p21 (WAF1/CIP1) expression and its possible role in G1 arrest and apoptosis in ellagic acid treated cancer cells [J]. Cancer Letters, 1999, 136:215-221.
- [20] Lusso N J, Bansode R R, Trappey A, et al. *in vitro* Anti-proliferative activities of ellagic acid [J]. J Nutr Biochem, 2004, 15:672-678.
- [21] Bartek J, Lukas C, Lukas J. Checking on DNA damage in S phase [J]. Nat. Rev. Mol. Cell Bio, 2004, 5:792-804.
- [22] Rezaei P F, Flouladdel S, Hassani S, et al. Introduction of apoptosis and cell cycle arrest by pericarp polyphenol-rich extract of Baneh in human colon carcinoma HT29 cells [J]. Food Chem. Toxicol, 2012, 50:1054-1059.
- [23] Zhao Yan Chao, Gu Yun. Study on Apoptosis pathway [J]. Modern Medical Journal, 2013, 41(4):285-288.
- [24] Van Delft MF, Huang DC. How the Bcl-2 family of proteins interact to regulate apoptosis [J]. Cell Res, 2006, 16:203-213.
- [25] Tang W, Wang W, Zhang Y, et al. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced chemokine release in both TRAIL resistant and TRAIL sensitive Cells via nuclear factor kappa B [J]. FEBS Journal, 2009, 276(2):581-593.
- [26] Settheetham W, Ishida T. Study of genotoxic effects of antidiarrheal medicinal herbs on human cells *in vitro* [J]. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 1995, 26:306-310.
- [27] Shukla S, Gupta S. Molecular mechanisms for apigenin-induced cell-cycle arrest and apoptosis of hormone refractory human prostate carcinoma DU145 cells [J]. Molecular Carcinogenesis, 2004, 39:114-126.
- [28] Larrosa M, Tomas-Barberan F A, Espin J C. The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway [J]. The Journal of nutritional biochemistry, 2006, 17:611-625.
- [29] 李宏江, 赵扬冰. 抗肿瘤新生血管形成治疗实体肿瘤的研究进展 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2002, 9(3):207-209.
- [30] Sartippour M R, Seeram N P, Rao J Y, et al. Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. Int. J. Oncol, 2008, 32:475-480.
- [31] Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, et al. Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells [J]. J. Med. Food, 2004, 7:274-283.
- [32] Lansky E P, Jiang W, Mo H, et al. Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions [J]. Invest. New Drugs, 2005, 23:11-20.
- [33] Hyde C A, Missailidis S. Inhibition of arachidonic acid metabolism and its implication on cell proliferation and tumour-angiogenesis [J]. Int. Immunopharmacol, 2009, 9:701-715.
- [34] Sheng H, Shao J, Washington M K, et al. Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells [J]. J. Biol. Chem, 2001, 276:18075-18081.
- [35] Honn K V, Bockman R S, Marnett L J. Prostaglandins and cancer a review of tumor initiation through tumor metastasis [J]. Prostaglandins, 1981, 21:833-864.
- [36] Chaudry A, McClinton S, Moffat L E F, et al. Essential fatty acid distribution in the plasma and tissue phospholipids of patients with benign and malignant prostatic disease [J]. Br. J. Cancer, 1991, 64:1157-1160.
- [37] 罗良浩, 孙忠义, 管维. 中药诱导肿瘤细胞分化研究的现状及展望 [J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(6):380-382.
- [38] Kawaii S, Lansky E P. Differentiation-Promoting activity of Pomegranate (*Punica granatum*) fruit extracts in HL-60 Human Promyelocytic Leukemia Cells [J]. Journal of Medicinal Food, 2004, 7(1):13-18.
- [39] 茆勇军, 李海泓, 李剑峰, 等. 蛋白酪氨酸激酶信号转导途径与抗肿瘤药物 [J]. 药学学报, 2008, 43(4):323-334.
- [40] Afaq F, Saleem M, Krueger C, et al. Anthocyanin and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice [J]. Int J Cancer, 2005, 113(3):423-433.