

中图分类号: R932; R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)07-0044-08
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.07.010



石榴治疗炎性肠病作用机制的网络药理学研究与实验验证*

王芳, 张晓晖[△]

(内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要:目的 探讨石榴治疗炎性肠病(IBD)的作用机制。方法 将32只C57BL/6J小鼠随机分为空白对照组、模型对照组、石榴低、高剂量组,各8只。除空白对照组外,其余各组小鼠分别饮用2%葡聚糖硫酸钠溶液5d以复制IBD模型。造模成功后,石榴低、高剂量组小鼠分别饮用30%或60%石榴汁,空白对照组和模型对照组小鼠正常饮用纯净水,连续7d。观察并记录小鼠的体质量、毛发、排便状况、精神状况及疾病活动指数(DAI);取小鼠结肠,用苏木精-伊红(HE)染色,并进行病理学观察。用网络药理学挖掘石榴治疗IBD的通路,通过TCMSP数据库挖掘石榴有效成分, GeneCards和OMIM数据库检索IBD的潜在靶点,使用Cytoscape 3.7.0软件进行可视化分析, String数据库进行蛋白互作(PPI)分析。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测炎症因子白细胞介素6(IL-6)和 γ 干扰素(IFN- γ)的表达水平,采用免疫印迹(Western blot)法检测炎症相关蛋白信号转导及转录激活因子1(STAT1)的磷酸化程度。结果 石榴低、高剂量组小鼠大便、毛发、精神状况等均好转,且与剂量呈正相关。与模型对照组比较,石榴低、高剂量组小鼠DAI评分均显著降低($P < 0.01$)。病理染色结果显示,随着给药剂量的加大,炎症的缓解程度越明显。网络药理学结果显示,筛选得到石榴中的石榴苷、石榴皮苦素、木犀草素、山柰酚等9种活性成分,活性成分与疾病的共有靶点71个,以及与IBD通路相关的IL-6, IFN- γ , STAT1, JUN等8个基因。分子生物学通路验证结果显示,与模型对照组比较,石榴低、高剂量组小鼠的IL-6, IFN- γ , p-STAT1/STAT表达水平均显著降低($P < 0.05$)。结论 石榴可通过抑制炎症因子IL-6和IFN- γ 的分泌及炎症相关蛋白STAT1的磷酸化,进而缓解IBD。

关键词: 炎性肠病; 石榴; 网络药理学; 分子生物学

Mechanism of Pomegranate in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease Based on Network Pharmacology and Test Verification

WANG Fang, ZHANG Xiaohui

(The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, China 010059)

Abstract: **Objective** To investigate the mechanism of pomegranate in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). **Methods** Thirty-two C57BL/6J mice were randomly divided into the blank control group, model control group, pomegranate low- and high-dose groups, with eight mice in each group. Except for the blank control group, the mice in the other groups were given 2% dextran sodium sulfate solution for 5 d to replicate the IBD model. After successful modeling, the mice in the pomegranate low- and high-dose groups were given 30% and 60% pomegranate juice respectively, and the mice in the blank control group and model control group were given the purified water normally. All mice were given the pomegranate juice or purified water for 7 d. The body mass, hair, defecation, mental status and disease activity index (DAI) of mice were observed and recorded. The colon of mice was taken for hematoxylin-eosin (HE) staining and pathological observation. The pathways of pomegranate in the treatment of IBD were explored based on the network pharmacology, the effective components of pomegranate were mined by the TCMSP database, the potential targets of IBD were searched by the GeneCards and OMIM databases, the visual analysis was performed by the Cytoscape 3.7.0 software, and the protein-protein interaction (PPI) analysis was performed by the String database. The expression levels of inflammatory factors interleukin-6 (IL-6) and interferon- γ (IFN- γ) were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the phosphorylation degree of inflammatory-related protein signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) was detected by the Western blot. **Results** The defecation, hair and mental status in the pomegranate low- and high-dose groups improved, with a positive correlation with the dose. Compared with that in the model control group, the DAI score in the pomegranate low- and high-dose groups was significantly lower ($P < 0.01$). The results of pathological staining showed that the alleviation of inflammation was more obvious with the increase of dose. The results of network pharmacology showed that nine active ingredients in pomegranate (such as punicalagin, granatin, luteolin and kaempferol), 71 common targets of active ingredients and diseases and eight genes related to IBD pathway (such as IL-6, IFN- γ , STAT1 and JUN) were obtained. The results of molecular biological pathway verification showed that compared with those in the model control group, the expression levels of IL-6, IFN- γ , p-STAT1/STAT in the pomegranate low- and high-dose groups were significantly lower ($P < 0.05$).

*基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金面上项目[2017MS0898]。

第一作者: 王芳, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)flightfish.2008@163.com。

[△]通信作者: 张晓晖, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)zxhxh2003@126.com。

Conclusion Pomegranate can alleviate IBD by inhibiting the secretion of inflammatory factors IL-6, IFN- γ and phosphorylation of inflammatory-related protein STAT1.

Key words: inflammatory bowel disease; pomegranate; network pharmacology; molecular biology

炎性肠病(IBD)包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD),主要临床表现为腹痛、腹泻、黏液便,严重时表现为脓血便。IBD极易反复发作,发病原因包括遗传因素、环境因素、肠道菌群紊乱、免疫功能失调等,且随着病程的持续会进一步引起溃疡性结肠炎,造成炎症的发作和缓解反复交替,大大增加患结直肠癌的风险,且无有效治疗手段^[1-2]。IBD中医归结为痢疾、泄泻、肠癖、肠风、便血等症。《诸病源候论·伤寒脓血痢候》曰:“热毒伤于肠胃,故下脓血如鱼脑,或如烂肉汁,壮热而肠痛,此湿毒气盛故也。”《金匱要略》中将此病命名为下痢病,并指出该病由外感内伤多种因素相互作用导致,影响脾胃的正常运转,导致大肠受阻,湿浊混杂^[3-4]。中医认为,寒、热、暑、湿等邪侵入人体后,首伤脾胃,湿邪困于脾,清浊不分而泄泻。故该病应以扶正祛邪为治则,以清热解毒、化湿升清、收敛止泻、行气止痛为主,达到通调脏腑、健脾益气、补益气血的功效^[5]。石榴 *Punica ganatum* L. 味甘、酸涩,性温,具有涩肠、收敛、止泻、止血、驱虫功效,常用于久泻、久痢、便血、脱肛、虫积腹痛。石榴中含有没食子酸、苹果酸、果胶、草酸钙、树胶、菊糖等成分^[6-7],其鞣质成分还包括石榴皮苦素A、石榴皮苦素B、石榴皮鞣质、2,3-O-连二没食子酰石榴皮鞣质、异槲皮苷、矢车菊素-3-葡萄糖苷、矢车菊素-3,5-二葡萄糖、啼纹天竺素-3-葡萄糖苷、啼纹天竺素-3,5-二葡萄糖苷等^[8-9]。蒙医临床常用六味木香散治疗IBD,其中的成分石榴可起到收敛、止泻作用^[10-11],但尚不清楚其分子生物学机制。本研究中拟通过网络药理学方法预测石榴中主要有效成分的作用靶点,与IBD的治疗靶点取交集,分析石榴治疗IBD的机制,并进行分子生物学验证,以考察石榴有效成分抗IBD的作用及机制。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

仪器:HM型石蜡切片机(美国赛默飞公司);BX53型显微镜(日本Olympus公司);3-18KS型台式高速冷冻离心机(美国Sigma公司);Imagequant 800型化学发光成像仪(美国GE公司);1658001/1703930/1645050型电泳仪(美国Bio-Rad公司)。

试剂:石榴(市售,去皮,果肉带籽匀浆粉碎,过滤得石榴汁,-80℃冻存,备用);葡聚糖硫酸钠(DSS,美国Sigma公司);4%多聚甲醛固定液(批号为P0099),Mouse白细胞介素6(IL-6)酶联免疫吸附(ELISA)试

验试剂盒(批号为PI326),Mouse γ 干扰素(IFN- γ)ELISA试验试剂盒(批号为PI507),BCA蛋白浓度测定试剂盒(批号为P0010S),十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)配制试剂盒(批号为P0012A),蛋白酶抑制剂(批号为P1005),QuickBwestern封闭液(批号为P0252),辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)二抗(批号为A0208),极超敏电致化学发光(ECL)试剂盒(批号为P0018FS),均购自上海碧云天生物技术有限公司;Anti-信号转导及转录激活因子1(STAT1)phospho S727一抗(批号为109461),Anti-STAT1一抗(批号为234400),均购自美国Abcam公司。

动物:C57BL/6J小鼠40只,雄性,6~8周龄,体质量22~25g,购自内蒙古医科大学动物实验中心,动物实验已通过内蒙古医科大学医学伦理委员会审批(批件号为YKD20201623)。适应性喂养1周,每笼4只,自由进食、饮水,光照节律12h明/12h暗,控制室温(23±1)℃,相对湿度50%。所有操作均符合《实验动物护理和使用指南》。

1.2 方法

1.2.1 石榴治疗IBD的动物实验验证

分组、造模与给药:将32只小鼠随机分为空白对照组,模型对照组,石榴低、高剂量组,各8只,各组间小鼠体质量无显著差异。除空白对照组外,其余各组小鼠均饮用2% DSS溶液5d造模,肉眼可观察到血便,且结肠组织病理切片可见局部出血、部分杯状细胞丢失、淋巴细胞浸润等现象后,判定为造模成功。造模成功后,石榴低、高剂量组小鼠分别饮用30%或60%石榴汁,空白对照组和模型对照组小鼠均正常饮用纯净水,连续7d。

一般指标观察:包括体质量、毛发、排便状况、精神状况等。

疾病活动指数(DAI)观察:包括体质量减失情况和大便隐血情况。体质量减失评分:无减失,0分;减失率为5%~9%,1分;减失率为10%~14%,2分;减失率为15%~20%,3分;减失率大于20%,4分。大便隐血评分:无隐血,0分;少量隐血,1分;中量隐血,2分;大量隐血,3分;血便,4分。体质量减失评分与大便隐血评分之和为DAI评分。

肠道病理学观察:取小鼠结肠,用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,4%多聚甲醛固定,脱水,包埋,切成4 μ m薄片,用苏木精-伊红(HE)染色,封片,显微镜下观察。

1.2.2 网络药理学挖掘石榴治疗 IBD 的通路

石榴活性成分获取及靶点预测:通过文献检索的方式收集石榴的有效成分^[12-23]。在 TCMSP 数据库(<https://old.tcmsp-e.com/index.php>)中输入单体成分,以口服生物利用度(OB)大于30%和类药性(DL)大于0.18为筛选标准,结合文献^[12-23],筛选可能具有活性的化合物。在 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中查找化合物的2D和3D结构,并下载保存。在 TCMSP 数据库中直接预测活性化合物的靶点,同时将化合物的3D结构提交到 Pharmmapper 数据库(<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)预测靶点,合并靶点并去除重复项,得到成分-靶点信息,保存在 Excel 软件中。

IBD 潜在靶点收集:以“enteritis”为关键词,在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)和 OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)中检索 IBD 的潜在靶点,合并靶点并去除重复项,筛选相关性较高的前400项,得到疾病-靶点信息,保存在 Excel 软件中。

石榴活性成分-靶点可视化分析:通过 Venn 在线网站工具(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>),将成分-靶点和疾病-靶点信息取交集,得到疾病-成分-靶点信息,将该信息导入 Cytoscape 3.7.0 软件进行可视化分析,导出图片。

石榴活性成分作用的 KEGG 通路富集分析:使用 String 数据库(<http://cn.string-db.org/>),将靶点蛋白导入网站进行蛋白互作(PPI)分析,使用 R 语言分析获得的 PPI 信息,统计节点数量并作图。使用 DAVID 在线网站工具(<https://david.ncicrf.gov/>),将 PPI 得到的蛋白信息导入,进行 KEGG 通路分析,富集靶点通路,将得到的通路作图,分析,筛选与 IBD 最相关的通路。

1.2.3 石榴治疗 IBD 的分子生物学通路验证

ELISA 法:小鼠分组同 1.2.1 项下,实验完成后,取肠组织,液氮冷冻,研磨成粉,加入细胞裂解液和蛋白酶抑制剂,4℃下离心(转速为 10 000 r/min)20 min,取上清液,得组织总蛋白,采用 BCA 法测定蛋白浓度。取组织总蛋白液稀释,分别按 Mouse IL-6 ELISA 试验试剂

盒、Mouse IFN- γ ELISA 试验试剂盒说明书检测 IL-6 和 IFN- γ 浓度,以蛋白浓度为内参。

免疫印迹(Western blot)法:取肠组织总蛋白进行 10% SDS-PAGE 凝胶电泳,浓缩胶恒压 80 V,分离胶恒压 120 V 至溴酚蓝到底部;切胶转膜,恒流(电流为 350 mA)50 min;QuickBwestern 封闭液封闭 10 min, Anti-STAT1 phospho S727 一抗和 Anti-STAT1 一抗 4℃孵育过夜,洗脱,HRP 标记山羊抗兔 IgG 二抗孵育 1 h,洗脱, ECL 法显色,全自动化学发光仪检测条带亮度。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用单因素方差分析(ANOVA),方差齐时使用 LSD-*t* 法,方差不齐时使用 Tamhane's T2 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 石榴治疗 IBD 的动物实验验证结果

一般指标:空白对照组小鼠体质量平稳增长,饮食良好,毛发润泽,大便呈颗粒,精神状况良好;模型对照组小鼠体质量稍下降,毛发稀疏无光泽,黏液样便,精神萎靡,活动减少;石榴低、高剂量组小鼠大便、毛发、精神状况等均好转,且与剂量呈正相关。

DAI 评分:空白对照组 0 分,模型对照组(6.43 ± 0.23)分,石榴低剂量组(4.58 ± 0.36)分,石榴高剂量组(2.69 ± 0.46)分。与模型对照组比较,石榴低、高剂量组小鼠 DAI 评分均显著降低($P < 0.01$)。

病理染色:空白对照组小鼠肠上皮完整,杯状细胞排列整齐,腺管结构正常,无炎性细胞浸润;模型对照组小鼠肠黏膜明显水肿,上皮脱落严重,部分坏死,杯状细胞排列不齐或丢失,腺体变形,大量炎性细胞浸润;石榴低剂量组小鼠上皮部分脱落,杯状细胞排列不齐,较多炎性细胞浸润;石榴高剂量组小鼠上皮部分脱落,杯状细胞排列较整齐,少量炎性细胞浸润。结果表明,石榴可明显缓解小鼠 IBD,缓解程度与药物剂量呈正相关。详见图 1。

2.2 网络药理学挖掘石榴治疗 IBD 的通路结果

石榴活性成分筛选:根据 OB 与 DL 筛选得到 9 个主

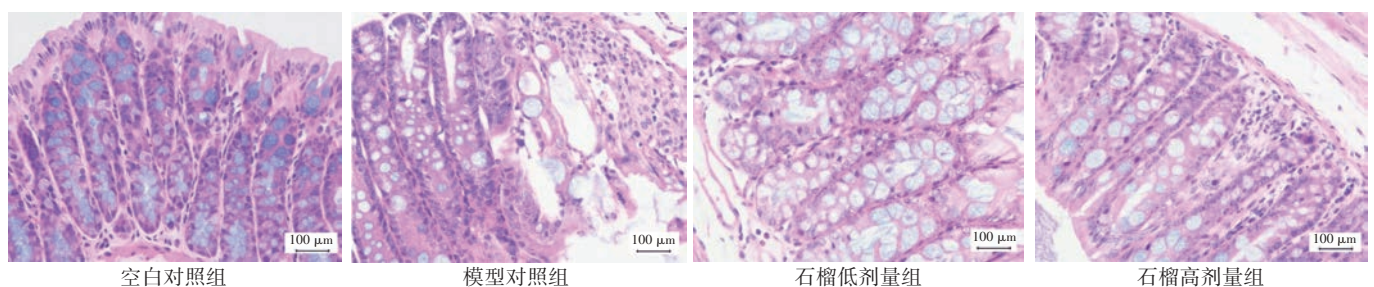


图 1 各组小鼠直肠病理 HE 染色结果(×400)

Fig. 1 Results of rectal pathological observation by HE staining in each group (×400)

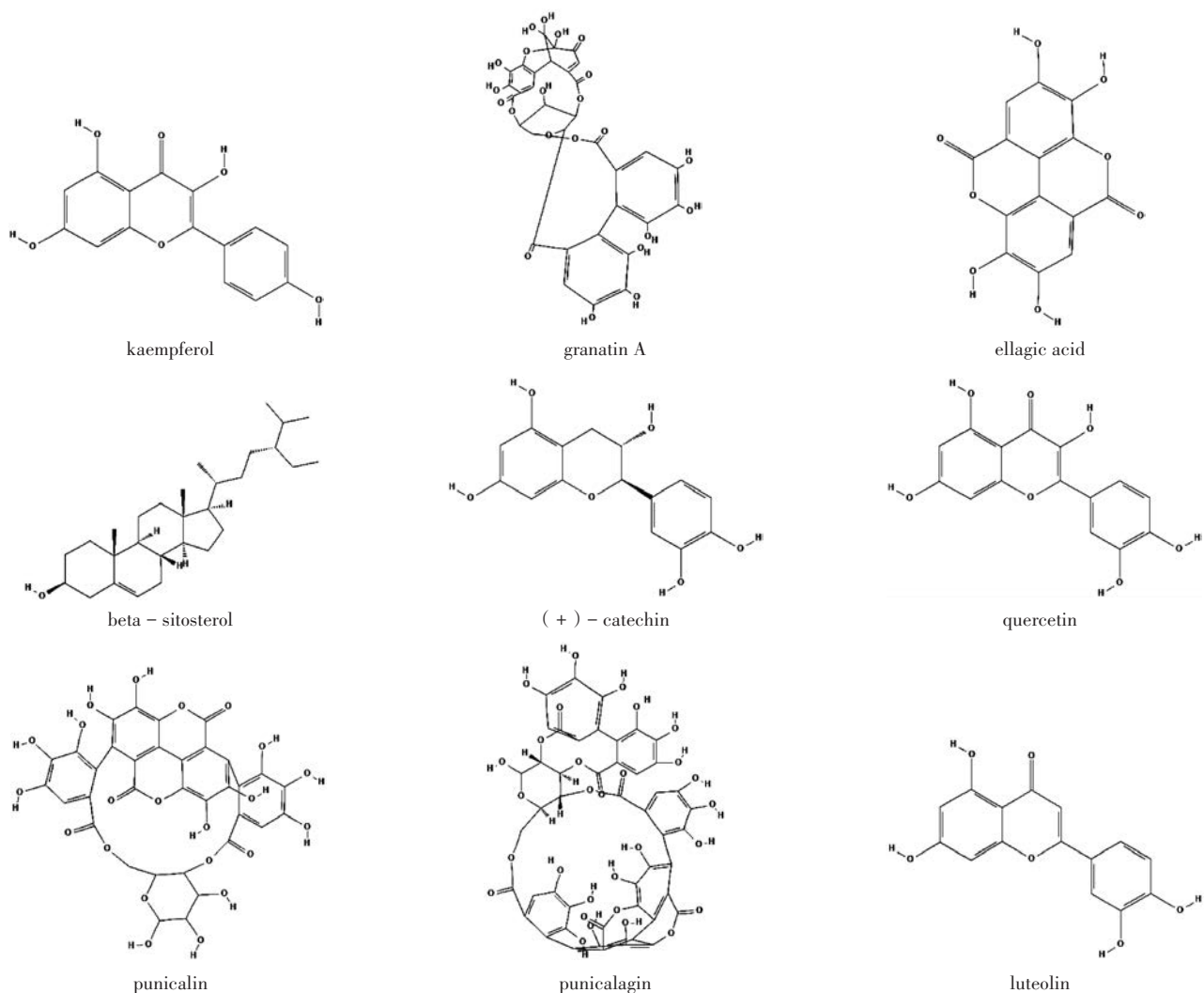


图 2 石榴活性成分化学结构

Fig. 2 Chemical structures of active ingredients of pomegranate

要活性化合物,分别为石榴昔、石榴皮苦素 A、木犀草素、山柰酚、鞣花酸、 β -谷甾醇、儿茶素、槲皮素、石榴皮鞣素。化学结构见图 2。

石榴活性成分-靶点可视化分析结果:筛选得到石榴中 9 种活性成分的 496 个作用靶点,与 GeneCards 和 OMIM 数据库筛选得到的 400 个疾病靶点取交集,得到 71 个共有靶点,其维恩图见图 3。将 9 种化合物和 71 个共有靶点导入 Cytoscape 3. 7. 0 软件进行可视化分析,得到活性成分-靶点网络(图 4)。

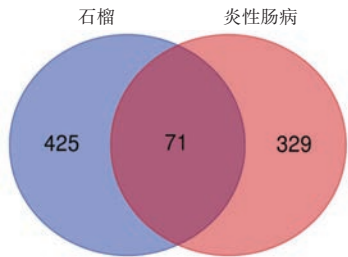


图 3 石榴与 IBD 共有靶点维恩图

Fig. 3 Venn diagram of common targets of pomegranate and IBD

石榴活性成分作用的 KEGG 通路富集分析结果:将 71 个共有靶点进行 PPI 分析,得到靶点蛋白互作信息。详见图 5。利用 R 语言工具对 PPI 信息进行分析,对节点在 25 以上的靶点进行归纳,并根据节点数量进行排序,得到 PPI 网络核心靶点(图 6)。为研究石榴活性成分治疗 IBD 靶点的作用通路,将靶点导入 DAVID 网站,进行 KEGG 通路富集分析,与靶点相关个数(Count)大于 5 的通路有 57 个,选取 $-\log_{10}(P \text{ Value})$ 较大的前 20 个通路进行可视化处理,其中排序第 5 的为 IBD 通路,与其相关的基因有 8 个,包括白细胞介素(IL)-4 及 IL-6, IL-1 α , IL-10, IL-2, JUN, IFN- γ , STAT1。结果显示,石榴可能通过作用多个靶点抑制 IBD。详见图 7。

2. 3 石榴治疗 IBD 的分子生物学通路验证结果

石榴治疗 IBD 的 8 个最相关的靶点中,IL-6, IFN- γ , STAT1 均为炎性标志物,可反映炎性水平,故选取这 3 个蛋白进行分子生物学通路验证。ELISA 试验结果显示,与空白对照组比较,模型对照组小鼠 IL-6 和 IFN- γ

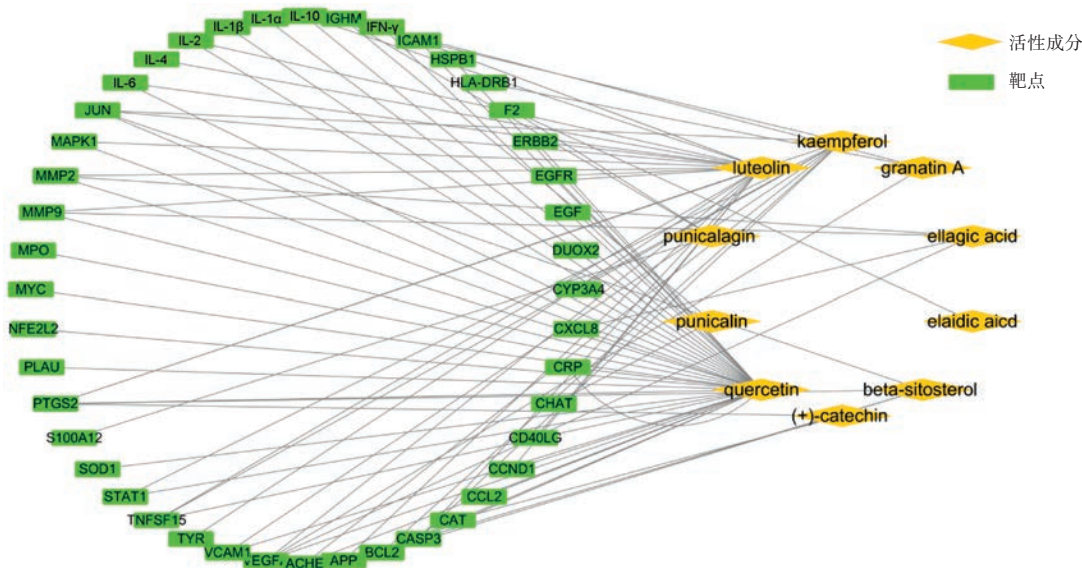


图 4 石榴治疗 IBD 的活性成分 - 靶点网络

Fig. 4 Network of active ingredients - targets of pomegranate in the treatment of IBD

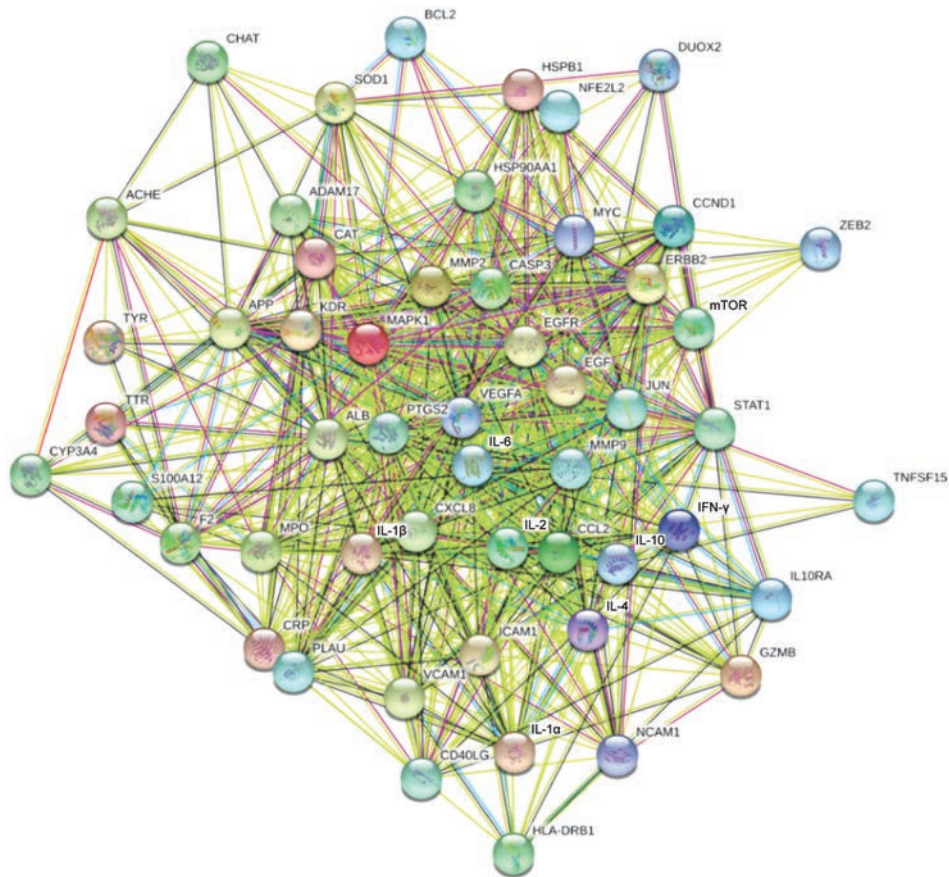


图 5 石榴治疗 IBD 共有靶点 PPI 网络

Fig. 5 PPI network of common targets of pomegranate in the treatment of IBD

表达水平均显著升高($P < 0.05$);与模型对照组比较,石榴低、高剂量组小鼠 IL - 6 和 IFN - γ 表达水平均显著降低($P < 0.05$)。使用 Western blot 法检测 STAT1 蛋白的磷酸化程度,计算 p - STAT1 / STAT1。结果显示,与空白对照组比较,模型对照组小鼠 p - STAT1 /

STAT1 显著升高($P < 0.05$);与模型对照组比较,石榴低、高剂量组小鼠 p - STAT1 / STAT1 均显著降低($P < 0.05$)。详见图 8。

3 讨论

IBD 在中医理论体系中属泄泻、痢疾等范畴,该病

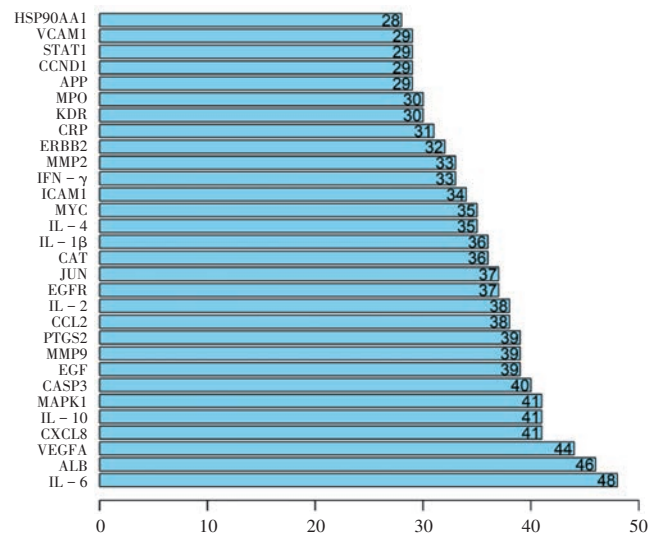


图6 PPI网络核心靶点

Fig. 6 Core targets of PPI network

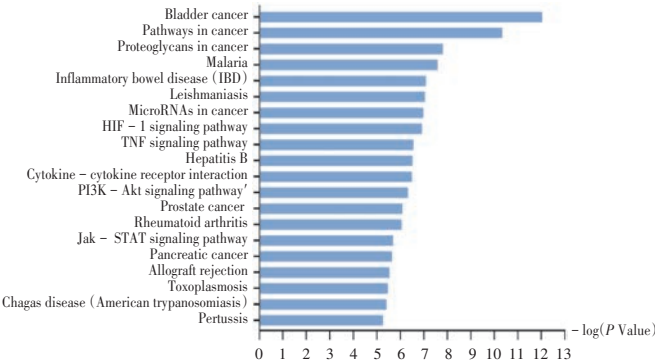
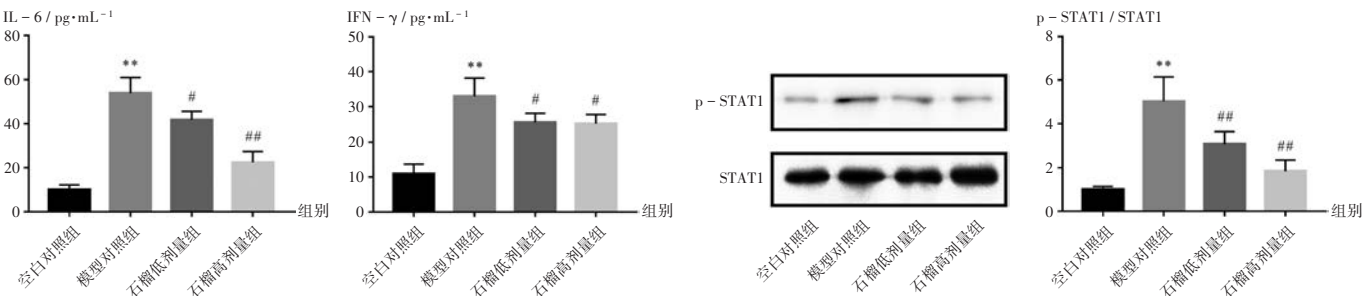


图7 石榴治疗IBD的KEGG通路富集分析条形图

Fig. 7 Bar graph of KEGG pathway enrichment analysis of pomegranate in the treatment of IBD

由湿热邪气入侵体内,导致脾胃运行失常,肠内聚湿生热,化脓成瘡所致^[1]。石榴具有收敛、消炎、止泻的功效,其有效成分包括石榴苷、石榴皮鞣素、木犀草素等^[8]。本研究中使用DSS复制IBD模型,IBD模型小鼠出现食欲减退、精神萎靡、稀便等症时给予石榴汁干预,发现其能有效缓解小鼠IBD症状,减轻由DSS引起的腹泻,降



注:与空白对照组比较,** $P < 0.01$;与模型对照组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

图8 石榴对IL-6,IFN-γ,STAT1表达水平的影响

Note: Compared with those in the blank control group, ** $P < 0.01$; Compared with those in the model control group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

Fig. 8 Effects of pomegranate on the expression levels of IL-6, IFN-γ and STAT1

低DAI指数,且小鼠肠道水肿程度和炎性程度均缓解。

网络药理学是通过分析药物对疾病的多重干预作用构建药物与疾病靶点的网络,再对疾病靶点进行通路分析,从整体上预测药物靶点、通路的新兴学科。中药成分复杂,且具有多中心、多靶点的特点,很难全面、系统地分析其药理学机制。利用网络药理学手段,通过多重数据库检索、高通量数据分析等手段,能实现中药与疾病靶点的全面对接,故网络药理学可用于研究中药药理机制^[24-28]。通过网络药理学的化合物-靶点预测发现,石榴中的活性成分包含石榴苷、石榴皮苦素A、木犀草素等9种,符合类药五原则,并预测出9种活性成分的496个作用靶点,通过与400个IBD的疾病靶点对接,找到71个共有靶点。对这些共有靶点进行PPI分析及KEGG通路富集分析,发现71个靶点与膀胱癌(bladder cancer)、癌症通路(pathways in cancer)、癌症蛋白多糖通路(proteoglycans in cancer)、痢疾(malaria)、IBD、利什曼病(leishmaniasis)等通路或疾病关系密切,且其中的8个靶点与IBD最相关。挑选其中3个与炎症最相关的靶点(IL-6, IFN-γ, STAT1)进行分子生物学通路验证,发现石榴能明显抑制IBD模型小鼠肠道IL-6和IFN-γ的分泌,并抑制STAT1的磷酸化。IL-6是一种细胞因子,其过度表达会激活炎性通路,使肠上皮细胞的通透性增强,中性粒细胞形成炎性浸润^[29-30]。研究表明,IBD患者血液中的IL-6水平明显高于健康人,且与IBD的严重程度呈正比^[31]。另有研究表明,轮状病毒引起的肠炎和CD引起的胃肠道炎症患者的血清IL-6均有不同程度升高^[32-33]。IFN-γ是Th1细胞分泌的细胞因子,在IBD炎症形成过程中发挥重要作用,可通过促进Th1分化使其保持优势状态,而抑制Th1的优势状态则可缓解CD的炎性效应^[34]。IFN-γ是STAT1的激活剂,在一项针对IBD患者的调查中发现,IBD患者肠黏膜STAT1活化水平明显高于健康人,且STAT1的磷酸化程度与炎性程度呈正相关^[35]。

综上所述,本研究中通过网络药理学预测了石榴可能治疗IBD的靶点,验证了石榴可缓解IBD模型小鼠的症状,抑制IBD小鼠肠道IL-6和IFN- γ 的分泌,以及STAT1的磷酸化,提示石榴可能通过抑制炎症因子表达而缓解IBD。

参考文献

- [1] 戴新羽,刘佰纯,田月丽,等. 非甾体类抗炎药对肠道黏膜损伤的影响[J]. 中南药学,2020,18(6):1042-1045.
- [2] SCHREIBER S, BEN - HORIN S, LESZCZYŹYŹN J, et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous versus Intravenous Infliximab CT - P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7):2340-2353.
- [3] 龙书可,方玲子,林菲娟,等. 基于网络药理学结合分子对接探讨中药构骨叶抗肿瘤的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报,2021,41(3):431-438.
- [4] 耿秀超,张雨豪,王 梓,等. 基于数据挖掘和网络药理学的血脂异常用药规律和作用机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2021,23(4):1096-1107.
- [5] 陈 婷,王 伟,刘维菊,等. 基于网络药理学的黄芪桂枝五物汤治疗胃溃疡功效研究与初步验证[J]. 山东中医药大学学报,2021,45(2):199-208.
- [6] 包丽颖,马 静,张慧锦,等. 基于网络药理学研究夏枯草治疗自身免疫性甲状腺炎的作用机制[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(5):580-582.
- [7] 李 伟,穆晓红,张晓哲,等. 基于网络药理学探讨黄芪-桂枝药对治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(6):58-64.
- [8] 郭 昊. 石榴提取物对角质形成细胞抗氧化、抗糖化、抗炎作用和Paget病研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2020.
- [9] 杜 琳. 石榴皮多酚对慢性低度炎症的调节作用及其分子机制研究[D]. 西安:陕西师范大学,2019.
- [10] 乌宁其. 蒙医诊治慢性胃炎的特色及优势[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(A4):187.
- [11] 康志红,包金全. 蒙药治疗胃溃疡疗效观察[J]. 中国民族医药杂志,2015,21(1):10.
- [12] VUČIĆ V, GRABEŽ M, TRCHOUNIAN A, et al. Composition and Potential Health Benefits of Pomegranate: A Review[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(16):1817-1827.
- [13] BARADARAN RAHIMI V, GHADIRI M, RAMEZANI M, et al. Antiinflammatory and anti - cancer activities of pomegranate and its constituent, ellagic acid: Evidence from cellular, animal, and clinical studies[J]. Phytother Res, 2020, 34(4): 685-720.
- [14] HUSSEIN L, GOUDA M, BUTTAR HS. Pomegranate, its Components, and Modern Deliverable Formulations as Potential Botanicals in the Prevention and Treatment of Various Cancers[J]. Curr Drug Deliv, 2021, 18(10):1391-1405.
- [15] HENNING SM, YANG JP, LEE RP, et al. Pomegranate Juice and Extract Consumption Increases the Resistance to UVB - induced Erythema and Changes the Skin Microbiome in Healthy Women: a Randomized Controlled Trial[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):14528.
- [16] SURUČIĆ R, TUBIĆ B, STOJILJKOVIĆ MP, et al. Computational study of pomegranate peel extract polyphenols as potential inhibitors of SARS - CoV - 2 virus internalization[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(2):1179-1193.
- [17] XIANG QW, LI MF, WEN JY, et al. The bioactivity and applications of pomegranate peel extract: A review[J]. J Food Biochem, 2022, 46(7):e14105.
- [18] WONG TL, STRANDBERG KR, CROLEY CR, et al. Pomegranate bioactive constituents target multiple oncogenic and oncosuppressive signaling for cancer prevention and intervention[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 73:265-293.
- [19] SMAOUI S, HLIMA HB, MTIBAA AC, et al. Pomegranate peel as phenolic compounds source: Advanced analytical strategies and practical use in meat products[J]. Meat Sci, 2019, 158:107914.
- [20] KUMAR N, DANILOSKI D, PRATIBHA, et al. Pomegranate peel extract - A natural bioactive addition to novel active edible packaging[J]. Food Res Int, 2022, 156:111378.
- [21] HUSSEIN L, GOUDA M, BUTTAR HS. Pomegranate, its Components, and Modern Deliverable Formulations as Potential Botanicals in the Prevention and Treatment of Various Cancers[J]. Curr Drug Deliv, 2021, 18(10):1391-1405.
- [22] KO K, DADMOHAMMADI Y, ABBASPOURRAD A. Nutritional and Bioactive Components of Pomegranate Waste Used in Food and Cosmetic Applications: A Review[J]. Foods, 2021, 10(3):657.
- [23] CUCCIOLONI M, MOZZICAFREDDO M, SPARAPANI L, et al. Pomegranate fruit components modulate human thrombin[J]. Fitoterapia, 2009, 80(5):301-305.
- [24] 蒋佩佳,洪 译,谭 洋,等. 基于网络药理学的福建野鸦椿果三萜抗肝纤维化的药效机制研究[J]. 中南药学, 2021, 19(8):1524-1532.
- [25] 郭 敏,贺依依,徐 虹,等. 基于网络药理学和分子对接探讨珠子参地上部分防治脂肪肝的作用机制[J]. 中南药学, 2021, 19(5):836-844.
- [26] 赵胜娟. 石榴多酚对血脂的影响及促进泡沫细胞胆固醇流出的分子机制研究[D]. 西安:陕西师范大学,2017.
- [27] 李任重,刘 均. 中药灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎的疗效观察及对血清TNF- α 和IL-6的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2017,19(1):34-37.
- [28] 覃兰兰. 肠炎愈汤直肠灌注治疗湿热蕴结证溃疡性结肠炎的临床研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2016.
- [29] HUMAIRA WASILA. 石榴汁加工和模拟消化中多酚及保