

胡桃及其附加产品药理活性和机制研究进展

韩馨馨, 王嘉文, 张 辉*, 孙志华*

石河子大学动物科技学院 新疆生产建设兵团动物疾病防控重点实验室 绵羊健康养殖与人兽共患病防控省部共建协同创新中心, 石河子 832000

摘要: 从资源丰富的植物中寻找高效、低毒、无公害的植物源农药和药物替代品成为当前研究热点之一。胡桃属植物含有黄酮类、醌类、酚酸类及挥发油类等多种活性成分, 近年来, 诸多研究对胡桃植物不同部位化学成分进行了提取、分离及药理功能研究, 发现其具有抑菌、抗氧化及抗癌等多种生物活性, 临床上常用于治疗癌症、抗炎症抑菌等。现对胡桃不同部位的化学成分、药理活性及机制进行综述, 以期为胡桃资源的开发利用和胡桃源药物的开发提供参考价值。

关键词: 胡桃; 化学成分; 药理活性

中图分类号: S87 **文献标识码:** A

Research progress on pharmacological activities and mechanisms of *Juglans regia* L. and their additional products

HAN Xin-xin, WANG Jia-wen, ZHANG Hui*, SUN Zhi-hua*

Key Laboratory of Animal Disease Prevention and Control, Xinjiang Production and Construction Corps; Cooperative Innovation Center for Sheep Health Breeding and Zoonotic Disease Prevention and Control, College of Animal Science and Technology, Shihezi University, Shihezi 832000, China

Abstract: Finding efficient, low toxicity, and pollution-free plant-based pesticides and drug substitutes from resource rich plants has become one of the current research hotspots. Walnut plants contain various active ingredients such as flavonoids, quinones, phenolic acids, and volatile oils. In recent years, many studies have extracted, isolated, and studied the pharmacological functions of chemical components from different parts of walnut plants, and found that they have various biological activities such as antibacterial, antioxidant, and anticancer. They are commonly used in clinical practice to treat cancer, and have antibacterial properties. This article reviews the chemical composition, pharmacological activity, and mechanism of different parts of walnut, in order to provide reference value for the development and utilization of walnut resources and the development of walnut source drugs.

Key words: *Juglans regia* L; chemical components; pharmacological activities

胡桃 (*Juglans regia* L.), 又被称羌桃、核桃、山核桃, 为胡桃科胡桃属的落叶乔木植物, 原产于巴尔干至中国西南部之间的欧亚地域, 被誉为四大干果之一, 富含营养成分, 并在世界发展中发挥着重要作用^[1]。胡桃其次生代谢产物丰富, 迄今为止, 从胡桃植物不同部位共分离鉴定了 400 多种成分^[2], 包括醌类、酚类、黄酮类、萜类、甾体化合物和脂肪酸类, 其中黄酮类、醌类、酚类和挥发油类为主要的活性物质, 具有抗肿瘤、镇痛、抑菌、抗氧化、抑酶、杀虫、降血糖、抗病毒及增强记忆力等功能。随着胡桃产量的增加, 其副产物如青皮、

果壳、分心木和内种皮等也随之增多，这些副产物富含多种活性物质，例如黄酮、有机酸、酚类、多糖等，但大部分以焚烧丢弃为主，这不仅造成资源浪费还造成了环境污染。

胡桃中活性成分提取的关键在于其提取溶剂，适合的溶剂可以提高提取效果，研究证明使用醇、水或它们的混合物从胡桃不同部分获得的提取物中酚类物质含量高于其他非极性溶剂（如石油醚、氯仿、正丁醇、苯和环己烷）的提取物^[3]。然而，许多关于胡桃及其副产品生物活性的研究主要基于其粗提取物，导致这些主要生物活性成分尚未得到很好的鉴定。本文通过现有文献报告分析胡桃及其附加产品的化学成分，阐述其抑菌、抗氧化、抗癌的机制，总结近年来胡桃及其附加产品的药理活性，旨在为胡桃及其附加产品的深入研究开发和利用提供思路。

1 主要化学成分

1.1 黄酮类

黄酮类化合物是植物的次生代谢产物类化合物，是胡桃科植物中含量最多的成分^[4]。其主要来源于胡桃花、叶、青皮等通过乙醇、甲醇、丙酮等溶剂提取，化学结构包括大环的二苯基丙烯酮环和苯基环，其中二苯基丙烯酮环上还可能含有氢、羟基或甲氧基等官能团的修饰。Li 等^[5]从胡桃花乙醇提取物得到柚皮素、草质素等黄酮类化合物，证明对 5 种人癌细胞具有抑制作用；Zhao 等^[6]通过各种柱色谱从分心木乙醇提取物中得二氢槲皮素、槲皮素等，进行 DPPH 自由基清除试验，具有一定抗氧化能力，大多数黄酮类化合物具有显著的药理活性，还具有抗炎、抗病毒、免疫调节、心血管保护、神经保护等作用（见表 1）。

表1 胡桃中黄酮类化合物
Table 1 Flavonoids in *J. regia*

序号 No.	化合物名称 Compound name	主要药理活性 Main pharmacological activity	具体来源 Specific source
1	山柰酚 Kaempferol		胡桃花 ^[5] 、分心木 ^[6] 乙醇提取物
2	山柰酚-3-O-β-D-葡萄糖苷 Kaempferol 3-O-β-D-glucoside	具有抗细菌、真菌、原生动物的抗 癌、抗炎、并在抑制脂肪形成方面 具有作用 ^[7]	胡桃花乙醇提取物 ^[8]
3	山柰酚-3-O-α-L-鼠李糖苷 Kaempferol-3-O-α-L-rhamnoside		胡桃花乙醇 ^[8] 、分心木乙醇 ^[9] 提取物
4	槲皮素 Quercetin		胡桃叶、青皮乙醇提取物、花甲醇提取物、胡桃花 ^[5] 、分心木乙醇 ^[10] 提取物

5	异槲皮苷 Isoquercitrin	一种天然抗氧化剂, 抑菌消炎、降血压、降糖、抗多种癌症等, 对改善阿尔海默病、抗疟疾具有作用 ^[11]	胡桃花 ^[5] 、分心木 ^[6] 乙醇提取物
6	二氢槲皮素 Taxifolin		分心木 ^[9] 、青皮 ^[6] 乙醇提取物
7	槲皮素-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -阿拉伯糖苷 Guajaverin		胡桃叶甲醇提取物 ^[12]
8	杨梅素 Myricetin	具有较强的抗氧化能力, 抗炎、镇痛对微生物、病毒及肿瘤都具有一定抑制作用, 可治疗神经退化、高血压、过敏等 ^[14]	胡桃楸树皮丙酮提取物 ^[13]
9	杨梅素-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖醛酸苷 Myricetin 3'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside		
10	芹菜素 Apigenin	具有免疫调节、抗炎、抗肿瘤、抗病毒、降血糖、在神经保护、减肥、防护辐射和止泻等方面作用 ^[16]	青皮乙醇提取物 ^[15]
11	黄杞苷 Engeletin	抗氧化、抗炎、具有强的神经保护特性, 即脑卒中、肺纤维化和阿尔茨海默病 ^[17]	
12	阿福豆苷 Afzelin	抗炎、抗癌 ^[18]	胡桃楸树皮丙酮提取物 ^[13]
13	金丝桃苷 Hyperoside	抗氧化、抗炎、抗凋亡、扩血管、抗病毒 ^[19]	胡桃叶甲醇提取物 ^[12]
14	金合欢素 Acacetin	具有免疫调节、抗炎、抗氧化、抗癌、抑菌、抗骨质疏松并对心脏和神经具有保护作用 ^[20]	
15	异野樱素 Isosakuranetin	抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、减轻肺损伤 ^[21]	胡桃花乙醇提取物 ^[5]
16	草质素 Herbacetin	较强抗氧化性, 抑制 HepG2 ^[22]	
17	白杨素 Chrysin	抗氧化、抗肿瘤、抗高血压、抗糖尿病、抗菌、抗过敏等广泛的药理	

生理活性^[23]

18	柚皮素 Naringenin	抗炎、抗氧化、抗癌、抗肿瘤、抗 病毒、抗纤维化 ^[24]	分心木 ^[6] 、 胡桃花 ^[5] 乙醇提取物
19	儿茶素 Cianidanol	具有清除自由基、抗衰老、抗辐射、 减肥、降血脂、防癌等活性功能 ^[25]	胡桃叶乙醇提取物 ^[12]
20	苜蓿素 Tricin	具有清除自由基、抗炎和抗氧化等 作用，以及对抗帕金森 ^[26]	青皮乙醇提取物 ^[15]
21	桑色素 Morin	抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗菌、抗 病毒、神经保护、降血糖、调血脂、 降血压、抗纤维化以及拟雄性激素 等作用 ^[28]	青皮乙醇提取物 ^[27]
22	芦丁 Rutin	抗心肌损伤、抗炎、抗氧化、抗菌、 抗病毒 ^[29]	青皮乙醇提取物 ^[27]
23	胡桃宁 B Kaempferol 3-arabinofuranoside	抗癌（胃癌） ^[30]	青皮甲醇提取物 ^[12]

1.2 萘醌类

根据文献报道胡桃及附加产品中还存在大量的萘醌衍生物，萘醌类化合物是一类有机化合物，也叫邻苯二甲酸二酯类化合物，是由 2 个邻苯二甲酸酯异构体通过乙醛和羧酸键相互连接组成的乙酰胺分子。Yu 等^[31]从野胡桃根皮中纯化出胡桃醌、2-甲氧基胡桃醌、3-甲氧基胡桃醌等萘醌类化合物并证明其对 HepG-2 和 Hela 这两种肿瘤细胞具有强烈的抑制作用，萘醌类化合物具有其他广泛的药理活性，如抑菌、抗炎和清除自由基抗氧化等活性（见表 2）。

表2 胡桃中萘醌类化合物

Table 2 Naphthoquinones in *J. regia*

序号 No.	化合物名称 Compound name	主要药理活性 Main pharmacological activity	具体来源 Specific source
1	核桃酮 Regiolone	抗癌及免疫调节 ^[33] 有止血、抑菌消炎、抗肿瘤、镇痛、	青皮甲醇提取物 ^[32]
2	胡桃醌 Juglone	抗氧化、抑癌（黑色素瘤、神经母细 胞瘤、前列腺癌）等作用 ^[35]	青皮氯仿提取物 ^[34]

3	大黄酚 Chrysophanic acid	神经保护、抗氧化、抗癌、抗炎、抗菌及抗病毒、促进脂肪代谢、免疫调节、心脏保护作用、止咳、降血脂 ^[37]	青皮丙酮提取物 ^[36]
4	对苯二酚 Hydroquinone	诱导的黑色素生成 ^[39]	青皮乙醇提取物 ^[38]
5	2-甲氧基胡桃醌 2-Methoxy Juglone	抗癌（肝癌） ^[40]	
6	3-甲氧基胡桃醌 3-Methoxy Juglone	抗癌（胃癌、肝癌、宫颈癌） ^[40]	根皮乙醇提取物 ^[31]
7	2-乙氧基胡桃醌 2-Ethoxy Juglone		

1.3 酚酸类

胡桃及其附加产品中多酚类物质丰富，且其不同部位的多酚含量及活性不同。酚酸类化合物是苯环上有酚羟基或羧基取代的芳香羧酸类化合物，在自然界中的储备非常丰富。Zhao等^[6]选取了分心木中3种酚酸类物质（没食子酸、没食子酸乙酯、原儿茶酸）研究了抗氧化作用，结果显示，酚酸类化合物具有较强活性；Anderson等^[41]发现胡桃多酚还是体外血浆和低密度脂蛋白氧化的有效抑制剂，酚酸类化合物还具有其他广泛的生理活性，如抗癌、抑菌、增强记忆、提高免疫、减肥和抑制黑色素生成等（见表3）。

表3 胡桃中酚酸类化合物

Table 3 Phenolic acid compounds in *J. regia*

序号 No.	化合物名称 Compound name	主要药理活性 Main pharmacological activity	具体来源 Specific source
1	没食子酸 Gallic acid	抗氧化、抗癌（人鼻咽癌、肺癌、胃癌、人肾上皮细胞癌）、降糖、降脂、抗菌、抗病毒、抗炎、保护心脑血管、保肝 ^[42]	分心木乙醇提取物 ^[9]
2	香草醛 Vanillin	天然的铁螯合剂、抗炎 ^[43]	
3	绿原酸 Chlorogenic acid	抗炎、神经保护作用、保护心血管、降低肝损伤、保护消化道、降脂 ^[44]	青皮乙醇提取物 ^[27]
4	香豆酸 2-Oxo-2H-pyran-5-carb	抗氧化、抗炎、抗癌、抗糖尿病、抗黑色素生成 ^[45]	

oxylic acid			
5	莽草酸 Shikimic acid	降血糖 ^[46] 具有抗菌、抗癌、抗氧化和抗炎活性，	青皮乙醇提取物 ^[38]
6	阿魏酸 Ferulic acid	对于高血压、高血糖、癌症、记忆力 及体重管理有作用 ^[48]	青皮甲苯提取物 ^[47]
7	鞣花酸 Ellagic acid	抗氧化、抗肿瘤、抗转移和抗血管生 成活性 ^[50]	胡桃仁乙醇提取物 ^[49]
8	白藜芦醇 Resveratrol	胰腺癌、口腔癌、脑癌、胶质母细胞 瘤细胞、肺癌和肝癌) ^[51] 抗菌、抗氧化活性、神经保护活性、	青皮乙醇提取物 ^[38]
9	杨梅酮 Myricanone	抗糖尿病、抗癌、免疫调节、心血管、 镇痛、抗高血压 ^[52]	青皮甲苯提取物 ^[47]
10	原儿茶酸 Protocatechuic acid	一种天然毒物保护剂，还具有抗炎、 抗氧化、抗细胞凋亡、抗菌活性和抗 癌等作用 ^[53]	分心木乙醇提取物 ^[9]

1.4 挥发油类

精油，也称为挥发油，是从各种植物部分（如树叶、外果皮、花卉、种子、根和树皮）中获得的具有芳香品质的油性液体。主要由单萜、倍半萜及含氧衍生物、苯丙素类和一些小分子的脂肪族化合物组成，其活性部分主要是萜类化合物。胡桃叶挥发油中含有大量芳香族类化合物，具有较强的香气和生物活性，Han 等^[54]研究发现反-石竹烯在 TNF- α 刺激的软骨细胞模型中发挥抗炎作用；Yang^[55]利用 *L*-薄荷酮和胡薄荷酮对五种受试菌都具有不同程度上的抑制；胡桃中挥发油类化合物免疫调节、抗氧化、抗菌、抗病毒和抗炎等作用（见表 4）。

表4 胡桃中挥发油类化合物

Table 4 Volatile oil compounds in *J. regia*

序号 No.	化合物名称 Compound name	主要药理活性 Main pharmacological activity	具体来源 Specific source
1	石竹烯 <i>trans</i> -Caryophyllene	抗氧化、抗炎、免疫调节、抗凋亡， 对多种器官都具有保护作用（心 脏、肝脏、神经、肾脏、胃）、化 学预防、抗氧化、抗炎、免疫调节	胡桃楸叶水提物 ^[56]

		剂 ^[57]	
2	α -红没药醇 α -Bisabolol	抗炎、抗肿瘤、镇痛、抗寄生虫、 抗阿尔兹海默病、保护肾脏和保护 心肌 ^[58]	
3	薄荷醇 Menthol	抗氧化、抗炎、抗菌、抗癌、镇痛、 保肝利胆、调节神经系统及抗生育 ^[59]	
4	雪松醇 Cedrol	抗炎镇痛、抗抑郁、抗肿瘤、促进 头发生长、抗菌、抗疟原虫活性 ^[60]	分心木水提取物 ^[9]
5	苯乙醇 Phenethyl alcohol	抗氧化、抗炎 ^[61]	
6	3-叔丁基-4-羟基苯甲醚 3-Tert-butyl-4-hydroxyanisole	抗氧化剂、肾脏脂质代谢受损 ^[62]	
7	反-石竹烯 <i>trans</i> -Caryophyllene	抗氧化、抗菌、抗炎、抗焦虑，可 作为麻醉剂，具有胃保护和神经保 护的作用 ^[64]	
8	α -姜黄烯 α -Curcumene	抗氧化、抗菌、抗炎、抗癌 ^[65]	胡桃花水提取物 ^[63]
9	L-薄荷酮 L-Menthone	抗氧化、抗炎、抑菌、抗病毒 ^[59]	
10	胡薄荷酮 Pulegone		
11	β -榄香烯 β -Elemene	抗肿瘤 ^[66]	

2 抑菌活性及作用机制

2.1 抑菌活性

胡桃作为天然草药之一，其药理活性在抑菌方面有良好响应，可用于治疗各种细菌和真菌感染。胡桃不同部位的提取物也具有抗菌能力，在叶甲醇提取物抑菌试验中，10 mg/mL 对肺炎克雷伯氏菌杀菌效果最强，其次是金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、化脓性链球菌、大肠杆菌、粪肠球菌，并且对白色念珠菌有致死作用^[67]；在不同品种青皮水提取物抑菌试验中，其中最敏感的是金黄色葡萄球菌，在 MIC 浓度为 0.1 mg/mL 时，其生长已受到抑制^[68]；在胡桃隔膜乙醇提取物抑菌试验中，使用最高剂量 275 μ g/mL 能够影响革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的生长，其中大多数对抗生素环丙沙星具有耐药性^[69]。胡桃及其附加产品提取物中活性成分的组成可能由于品种、生长条件、收获时间、所使用的植物部位和提取溶剂等因素的不同而存在较大差异，这些变化显著影响提取物的抗菌能力^[70]。

植物天然抑菌剂的抗菌机理复杂多样，通常是通过多种因素共同作用的结果。胡桃及其附加产品中醌类化合物可作为电子传递的抑制剂和氧化磷酸化的解偶联剂，并产生广泛的细胞抑制和抗增殖活性。目前抑菌机制方面的研究的主要有：细胞膜损伤及膜通透性改变、抑制核酸和蛋白质的合成、毒力因子表达降低和防止生物膜形成（见图 1）。

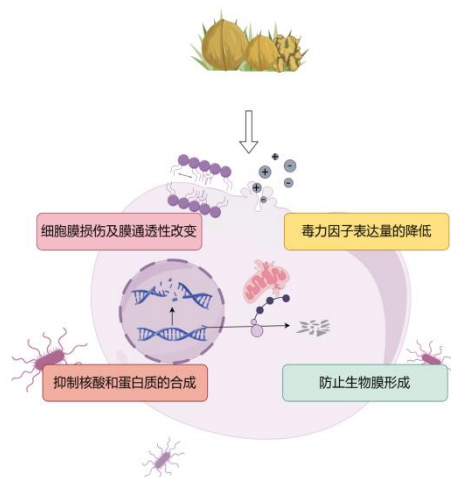


图1 细菌抑菌机制

Fig. 1 The inhibition mechanism of bacterial

2.2 抑菌机理

随着液质联用技术 HPLC-MS 等技术的广泛应用，胡桃及其附加产品中天然化合物组成分析揭示了单体活性成分的存在，如胡桃醌、槲皮素、没食子酸等具有抗菌活性的化合物迅速引起国内外学者关注。

2.2.1 细胞膜损伤及膜通透性改变

胡桃及其副产品中有效成分可有效破坏细菌细胞膜完整性，从而抑制细菌生长。Wang^[70]研究发现使用青皮乙醇提取物处理大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌后会引发三羧酸循环和氧化磷酸化基因的上调，进而干扰细胞能量代谢，损害 RNA 完整性，引起 DNA 损伤，影响细菌的正常生长和增殖。进一步研究证实在青皮乙醇提取物中发现的香草酸是所选细菌细胞膜形态和结构改变的原因^[71]。CSLM 表明，胡桃根乙醇提取物处理白色念珠菌时，在 MIC 浓度时细胞膜被破坏，主要异常为形态改变、细胞壁崩解、细胞裂解以及细胞膜塌陷^[72]。

2.2.2 抑制核酸和蛋白质的合成

胡桃及其附加产品中有效成分在抑制细菌的核酸合成方面发挥着重要作用。DNA 拓扑异构酶是催化 DNA 拓扑结构变化的酶，是化疗的极好靶标，特别是 DNA 旋转酶是经过充分验证的抗菌剂靶标。迄今为止，大多数旋转酶抑制剂要么通过结合包含 *GyrA*、*GyrB* 和

DNA（如喹诺酮类）残基的口袋来稳定 DNA 切割复合体，要么结合 ATP 酶位点（如氨基香豆素）^[73]。Frédéric 等^[73]发现了一种不同于前人研究的新方式，薯蓣吡啶（diospyrin）和 7-甲基胡桃醌（7-Methyljuglone）的结合位点很可能位于 *GyrB* 的 *N* 端结构域，但与 ATP 结合位点不重叠，其作用方式可能涉及稳定 *GyrB* 的 *N* 端结构域的构象，从而阻止链通过抑制超螺旋和旋转酶的松弛，证实 7-methyljuglone 有抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌旋转酶 DNA 超螺旋的能力。同时，胡桃醌对菌体蛋白和核酸等生物大分子也会造成不同程度的影响^[75]。

2.2.3 毒力因子表达量的降低

胡桃及其附加产品中槲皮素、胡桃醌及其衍生物等通过降低几种必需的强毒酶活性的能力，从而阻碍细菌毒性。早之前 Kong^[76]证实萘醌类化合物胡桃醌通过抑制 3 种关键的幽门螺杆菌酶活性：胱硫氨酸 γ 合酶、丙二酰辅酶 A 酰基载体蛋白转酰化酶和 β -羟基酰基-ACP 脱水酶，从而抑制幽门螺杆菌生长。在这之后，研究人员发现^[77]胡桃醌能够直接与肺炎链球菌关键毒力因子肺炎溶菌素相互作用，降低毒素在人肺泡上皮细胞中的细胞毒性。青皮含有的黄酮类化合物槲皮素通过抑制 *mglA*、*mglB*、*waaA*、*waaF* 和 *gmhA* 基因的表达，抑制脂多糖合成，降低产肠毒素大肠杆菌致病性^[78]。此外，其他的胡桃醌衍生物，如 2-羟基-1,4-萘醌是通过作用于细菌胸苷酸合酶显示出较强的抗幽门螺杆菌的活性^[79]。

2.2.4 防止生物膜形成

胡桃及其附加产品中存在的天然化合物已被公认为一种宝贵的资源，其中槲皮素具有潜力被开发成新作用模式的抗菌剂。生物被膜是微生物生命的主要形式，是由胞外多糖、蛋白质和某些微分子（如 DNA）组成，它们可以在生物和非生物表面上生长。生物膜定植在伤口上，保护病原体免受宿主防御，并阻碍抗生素递送，从而损害伤口愈合^[80]。Anjaneyulu M 等^[81]研究发现天然槲皮素能与参与生物膜形成 *ica* 基因座的 *icaB* 和 *icaC* 基因的靶向结合，从而抑制耐药金黄色葡萄球菌抗生物膜的形成。另一项研究^[82]，CLSM 显示，槲皮素降低了生物膜的深度。在亚 MIC 浓度下，CLSM 中未观察到细菌细胞杀伤，同时研究还证明蛋白质转化机制的干扰也会导致生物膜状态的改变。

3 抗氧化活性及作用机制

胡桃及其附加产品中的酚类化合物是抗氧化潜力的主要原因，酚酸类物质含有的越多，其抗氧化效果越高。胡桃及其附加产品中的一个特征成分是胡桃醌，其结构含有醌部分，是一种氧化还原因子，可以产生活性具有抗氧化特性^[83]，具有可以杀死癌细胞的能力。值得注意的是，胡桃醌是 Pin1 的抑制剂，可以调节 Tau 的磷酸化，胡桃醌对阿尔茨海默病有潜

在影响^[84]。胡桃醌还可以激活丝裂原活化蛋白激酶，促进细胞存活，从而防止心脏损伤等疾病^[85]。

通过自由基清除方法探索抗氧化的机制在很大程度上仍然未知，其中 Wang 等^[86]利用核磁共振波谱研究胡桃衍生肽（PW5），通过 ABTS 法体外评价 PW5 的抗氧化能力，并将氧化后的 PW5-ABTS^{•+}进行检测使用 1H 和 1H-1H TOCSY NMR 波谱，发现 *Trp* 残基是抗氧化肽 PW5 的关键作用位，表明 PW5 的 *Trp* 残基可能与其潜在的抗氧化特性有关。

目前提取物抗氧化试验，根据其反应机理分为两类：基于氢原子转移（Hydrogen atom transfer）的测定和基于单电子转移（Single-Electron Transfer）的测定^[87]。其中，氧化自由基吸收能力和 2,2'-联氮双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐测定法分别是基于 HAT 测定和 SET 测定的抗氧化活性。胡桃及其附加产品中所含的酚类化合物可以通过直接淬灭活性氧（ROS）、抑制产生 ROS 的酶、螯合过渡金属离子、氢原子转移和维生素 E 的再生来抑制这些反应（见图 2）。

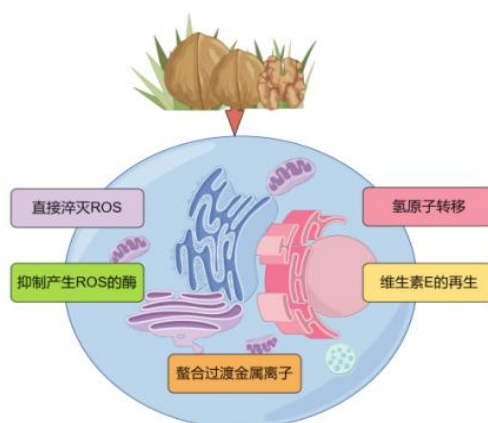


图2 抗氧化机制

Fig. 2 The Antioxidant of mechanism

4 抗癌活性及作用机制

胡桃及其纯提取化合物（胡桃醌、核桃酮和萜烯）对多种癌细胞系表现出良好的抗肿瘤特性，在体内和体外都得到了很好的证实。在体内试验证明：胡桃仁可以抑制多种癌细胞的生长，包括结肠癌细胞在内的多种癌细胞，小鼠食用胡桃仁与肿瘤细胞 DNA 增殖和凋亡的变化有关^[88]；女性食用胡桃仁能够改变女性乳腺癌的基因表达^[89]。体外试验证明：杏仁和胡桃壳中酚类提取物通过抑制骨肿瘤细胞生长，达到抗癌目的，并且对正常细胞没有大的毒性作用，表明它们对肿瘤细胞优先杀伤^[90]；髓源性抑制细胞（MDSCs）具有强大的免疫抑

制活性和促进肿瘤发展的作用，而胡桃醌可以通过减少 MDSCs 的积累，增加 CD8 T 细胞产生 γ 干扰素，下调介导 MDSCs 积累的白细胞介素-1 β 水平^[91]，来增强抗肿瘤免疫力（见表 5）。

目前天然活性成分在抑制癌症机制方面主要有：抑制 DNA 拓扑异构酶、抑制信号通路、抑制细胞的增殖、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡、刺激细胞自噬、抑制细胞侵袭、迁移及上皮细胞-间充质转化（Epithelial-Mesenchymal Transition）过程、干预血管生成等（见图 3）。

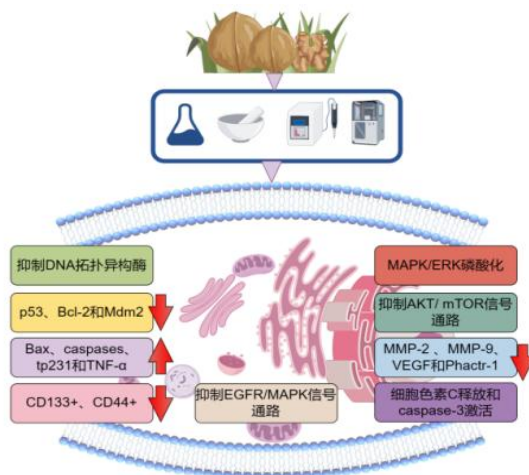


图3 抗癌机制

Fig. 3 The mechanisms of Anti-cancer

表5 胡桃中化合物抗癌机制

Table 5 Anti cancer mechanism of compounds in *J. regia*

化合物名称 Compound name	癌细胞种类 Cancer cell type	作用机理 Mechanism of action	参考文献 Reference
胡桃醌	SKBR3	抑制 Pin1 降低 Hes1、P-Akt，增加了细胞中 Numb 的含量	92
	SGC-7901	ROS 水平升高，线粒体膜电位降低，下调 <i>Bcl-2</i> 表达，上调 <i>Bax</i> 、 <i>Cyt-c</i> 表达	93
	GBM	裂解 PARP 上调、ROS 生成激活 P38-MAPK 途径	94
	PANC-1	抗转移和抗血管生成，改变 TCF7L2 表达，影响 Wnt 信号通路和	95
	BxPC-3	转录靶基因 <i>CCND1</i> 、 <i>MMP-7</i> <i>VEGF</i>	
胡桃青皮提取物	PC-3	下调 <i>P53</i> 、 <i>Bcl-2</i> 和 <i>Mdm2</i> 以及上调 <i>Bax</i> 诱导细胞凋亡	96
胡桃根皮提取物	MCF-7	抑制 EGFR/MAPK 信号通路	97
	MDA-MB-231	下调 <i>Bcl2</i> 和 <i>Mdm-2</i> 表达，上调 <i>Bax</i> 、 <i>Caspases</i> 、 <i>Tp231</i> 和 <i>TNF-α</i> 表达	98
胡桃醌提取	HCT116	下调 CSC 标志物 CD133、CD44、DLK1 和 Notch1 以及	99

5 结语与展望

本文总结了胡桃及其附加产品不同溶剂提取物的化学成分、药理活性及机制的研究进展。目前从胡桃不同部位（花、青皮、叶、分心木等）分离和鉴定的化学成分共计 400 多种，其活性成分主要为黄酮类、萜醌类、酚酸类及挥发油类，其中黄酮类具有抗炎、抗病毒、免疫调节、心血管保护、神经保护等作用；萜醌类具有抑菌、抗炎和清除自由基抗氧化等活性；酚酸类具有抗癌、抑菌、增强记忆、提高免疫、减肥和抑制黑色素生成等功能；挥发油类具有免疫调节、抗氧化、抗菌、抗病毒和抗炎等作用。如胡桃醌、槲皮素、没食子酸等主要通过改变细胞膜损伤及膜通透性、防止生物膜形成、降低毒力因子表达量和抑制核酸和蛋白质的合成等发挥抑菌作用；胡桃醌、核桃酮和萜烯等通过抑制癌细胞的增殖和促进细胞的凋亡发挥抗肿瘤作用。尽管如此，针对胡桃及其附加产品活性成分的研究还需进一步研究，一是需要对化合物的生物活性作用及机制进行进一步的体外和体内研究，以及更详细的毒性研究和临床研究，以确保胡桃及其附加产品中的衍生物对人类使用的安全性和有效性。二是利用药代动力学为胡桃源新药开发和临床合理用药提供数据支撑。

参考文献

- 1 Fang Y, et al. Identification and analysis of protein family associated with RNA interference pathway in Juglandaceae[J]. Front Biosci(Landmark Ed), 2023, 28: 218.
- 2 Luan F, et al. Juglans mandshurica maxim: a review of its traditional usages, phytochemical constituents, and pharmacological properties[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 569800.
- 3 Jahanban-Esfahlan A, et al. A comparative review on the extraction, antioxidant content and antioxidant potential of different parts of walnut (*Juglans regia* L.) fruit and tree[J]. Molecules, 2019, 24: 2133.
- 4 Wu W, et al. Advances in studies on chemical constituents in plants from Juglandaceae and their bioactivities[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2013, 44: 2480-2488.
- 5 Li Q. Chemical constituents from flowers of *Juglans regia*[J]. Chin Tradit Herbal Drugs(中草药), 2021, 52: 7413-7419.
- 6 Zhao HX, et al. Chemical constituents from Diaphragma Juglandis Fructus and their antioxidant activity[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2016, 22: 54-57.
- 7 Argyrios P, et al. Kaempferol: antimicrobial properties, sources, clinical, and traditional applications[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23: 15054.

- 8 Jia Z,et al.Study on flavones of the flower of *Juglans regia*[J].Chin Pharm J(中国药学杂志),2009,44:496-497.
- 9 Wang J,et al.Advances in composition analysis and functional study of walnut distracted wood[J].Food Eng(食品工程),2019,1:12-17.
- 10 Wang D,et al.Chemical constituents of Diaphragma Juglandis Fructus and their anti-inflammatory activity[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2018,30:1548-1553.
- 11 Li YJ,et al.Progress in research on biological activity of quercetin derivatives[J].Chin Pharm J(中国药学杂志),2021,56:175-180.
- 12 An RB,et al.Free radical scavenging and hepatoprotective constituents from the leaves of *Juglans sinensis*[J].Arch Pharm Res,2005,28(5):529-533.
- 13 Si C,et al.Chemical constituents and antioxidant activities of the extractives from *Juglans mandshurica* Maxim.Bark[J].Chem Ind Forest Prod(林产化学与工业),2008,28:29-32.
- 14 Zhang Y,et al.Advances in pharmacological activity and action mechanism of myricetin[J].Food Drug(食品与药品),2019,21:75-80.
- 15 Zhou YY,et al.Study on flavonoids from green walnut husks of *Juglans mandshurica*[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2019,50:3588-3592.
- 16 Fu HY,et al.Pharmacological effects of apigenin:research advances[J].J Int Pharm Res(国际药学研究杂志),2020,47:787-92.
- 17 Xu YY,et al.Engletin alleviates cerebral ischemia reperfusion-induced neuroinflammation via the HMGB1/TLR4/NF- κ B network[J].J Cell Mol Med,2023,27(12):1653-1663.
- 18 Sun YX,et al.Afzelin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by promoting the AMPK α /SIRT1 signaling pathway[J].Toxicol Appl Pharmacol,2023,477:116687.
- 19 Fan H,et al.Research progress on neuroprotective effects of hyperoside[J].China J Tradit Chin Medicine Pharm(中华中医药杂志),2018,33:4560-4562.
- 20 Ma N,et al.Research progress on pharmacological action of acacetin[J].Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学),2018,35:1591-1595.
- 21 Tian LL,et al.Exploring the modulatory impact of isosakuranetin on;*staphylococcus aureus*;inhibition of sortase a activity and α -haemolysin expression[J].Virulence,2023,14:2260675.
- 22 Meng X.The Molecular mechanism of apoptosis induced-by herbacetin and the inhibiting ability on HepG-2[D].Yangling:North West Agriculture and Forestry University(西北农林科技大学),2014.

- 23 Zhang SJ,et al.Discovery of herbacetin as a novel SGK1 inhibitor to alleviate myocardial hypertrophy[J].Adv Sci(Weinh),2022,9:e2101485.
- 24 Ji P,et al.Recent research progress of naringenin[J].Chin J New Drugs(中国新药杂志),2015,24:1382-1386.
- 25 Deng HY,et al.Research progress of catechin in pu'er Tea[J].J Agric(农学学报),2024,14:83-89.
- 26 Wang XX,et al.Tricin promoted ATG-7 dependent autophagic degradation of α -synuclein and dopamine release for improving cognitive and motor deficits in Parkinson's disease[J].Pharmacol Res,2023,196:106874.
- 27 Wan ZM.Determination of the polyphenols and the antioxidant activity in the walnut green rind[D].Hohhot:Inner Mongolia Agricultural University(内蒙古农业大学),2007.
- 28 Lv N,et al.Research progress of pharmacological effects of morin[J].Shandong Chem Ind(山东化工),2022,51:84-88.
- 29 Yang SY,et al.Research progress on pharmacological action and new dosage forms of rutin[J].Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学),2022,39:1360-1370.
- 30 Chen L,et al.Chemical constituents from Diaphragma Juglandis Fructus and its antitumor activities[J].Chin Tradit Herbal Drugs(中草药),2022,53:3595-3600.
- 31 Yu HY.Study on the chemical constituents and antitumor activity of the radix of *Juglans cathayensis* Dode[D].Wuhan:Huazhong University of Science and Technology(华中科技大学),2010.
- 32 Yin TT,et al.Chemical constituents from walnut green husk and thier antitumor activities *in vitro*[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2018,30:2104-2149.
- 33 Li YX,et al.Cytotoxic diarylheptanoids from pericarps of *Juglans cathayensis* Dode[J].Chem Res Chin Univ,2008,24:427-429.
- 34 Zhou YY,et al.Quinones of *Juglans mandshurica* Maxim[J].Acta Chin Med Pharmacol(中医学报),2015,43:8-10.
- 35 Zhang HL,et al.Research progress on the biological activity of juglone,the main component of walnut green peel[J].Mod Chem Res(当代化工研究),2021,9:164-165.
- 36 Liu YH,et al.Chemical constituents from exocarp of *Juglans mandshurica*[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2009,40:1359-1362.
- 37 Yuan XR,et al.Advances in pharmacological effects of chrysophanol[J].Acta Neuropharm(神经药理学报),2020,10:34-40.

- 38 Zhou YY,et al.Small molecule acidic constituents from walnut green husks[J].Chin Tradit Pat Med(中成药),2023,45:1528-1531.
- 39 Nishiyama T,et al.Alteration in melanin content in retinal pigment epithelial cells upon hydroquinone exposure[J].Int J Mol Sci,2023,24:16801.
- 40 Sun H,et al.Research progress on Anti-tumor effect of Juglone the active component of walnut green husks[J].Farm Prod Process(农产品加工),2021,14:86-90.
- 41 Anderson KJ,et al.Walnut polyphenolics inhibit *in vitro* human plasma and LDL oxidation[J].J Nutr,2001,131:2837-2842.
- 42 Shi H,et al.Progress on the bioactivity of gallic acid[J].J Jilin Med Coll(吉林医药学院学报),2020,41:146-149.
- 43 Mahdi A,et al.Vanillin serves as a potential substitute for chemical chelator desferal in iron-overloaded mice[J].Eur J Pharmacol,2023,960:176153.
- 44 Jing H,et al.Research progress on extraction and application of chlorogenic acid from tobacco waste[J].J Anhui Agric Sci(安徽农业科学),2022,50:16-20.
- 45 Shubhadeep R,et al.Scavenging properties of plant-derived natural biomolecule para-coumaric acid in the prevention of oxidative stress-induced diseases[J].Antioxidants,2021,10:1205.
- 46 Lin FX.Study on Structural modification and pharmacological activity of shikimic acid derivatives from the flower of *Trachycarpus fortunei*[D].Haikou:Hainan Normal University(海南师范大学),2023.
- 47 Li XH.Separation and purification of polyphenols from walnut and its antioxidant activity[J].Food Ind(食品工业),2021,42:1-4.
- 48 Rajnish K,et al.Therapeutic promises of chlorogenic acid with special emphasis on its anti-obesity property[J].Curr Mol Pharmacol,2020,13:7-16.
- 49 Zhou Y,et al.Research progress on polyphenols from Juglans plants[J].J Nanjing Forest Univ:Nat Sci(南京林业大学学报:自科版),2013,37:146-152.
- 50 Ceci C,et al.Experimental evidence of the antitumor,antimetastatic and antiangiogenic activity of ellagic acid[J].Nutrients,2018,10:1756.
- 51 Junaid AM,et al.Anti-cancer perspectives of resveratrol:a comprehensive review[J].Front Nutr,2023,34:2265686.
- 52 Yasaman T,et al.Myricetin bioactive effects:moving from preclinical evidence to potential clinical applications[J].BMC Complement Med Ther,2020,20:241.

- 53 Kelidari M, et al. The protective effects of protocatechuic acid against natural and chemical toxicants: cellular and molecular mechanisms[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024. DOI:10.1007/s00210-024-03072-0.
- 54 Han LH, et al. *Trans*-caryophyllene suppresses tumor necrosis factor(TNF α)-induced inflammation in human chondrocytes[J]. *Eur Food Res Technol*, 2014, 239:1061-1066.
- 55 Yang Q. Preliminary study on the composition and biological activity of *Menthae Herba*[D]. Zhenjiang: Jiangsu University(江苏大学), 2017.
- 56 Wang SP, et al. Analysis of the chemical composition of the volatile oil from the leaves of *Ribes nigrum* L.[J]. *J Mol Sci(分子科学学报)*, 2015, 31:160-164.
- 57 Mamdouh HH, et al. A focused review on CB2 receptor-selective pharmacological properties and therapeutic potential of β -caryophyllene, a dietary cannabinoid[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140:11163.
- 58 He MX, et al. Research progress on the pharmacological action of α -bisabolol[J]. *Chin Med Herald(中医药导报)*, 2023, 29:107-11.
- 59 Sun WH, et al. Research progress on the pharmacological effects of active ingredients in *Menthae Haplocalycis*[J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med(江苏中医药)*, 2023, 55:78-82.
- 60 Lu TY, et al. Progress on synthesis application and pharmacological effects of cedrol[J]. *Chem Reagent(化学试剂)*, 2021, 43:48-54.
- 61 Anh PTD, et al. Phenyl glycosides from *Bacopa monnieri* with their antioxidant and anti-inflammatory activities[J]. *Nat Prod Res*, 2023. DOI:10.1080/14786419.2023.2258544.
- 62 Wang XY, et al. 3-tert-Butyl-4-hydroxyanisole perturbs renal lipid metabolism *in vitro* by targeting androgen receptor-regulated de novo lipogenesis[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 258:114979.
- 63 Zhang Y, et al. Determination of chemical constituents of the volatile constituents from the flowers of *Juglans regia* L.[J]. *Guangdong Chem(广东化工)*, 2019, 46:105-106.
- 64 Paula-Freire L, et al. The oral administration of *trans*-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21:356-362.
- 65 Mohammad A A, et al. Chemical constituents of *Curcuma zanthorrhiza* and the activity of (*R*)-(-)- α -curcumene on the migration and invasion of MDA-MB-231 cell line[J]. *Rev Bras Farmacogn*, 2023, 33:1243-1250.
- 66 Kai T, et al. Construction of an anoikis-associated lncRNA-miRNA-mRNA network reveals the prognostic role of β -elemene in non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2023, 13:20185.

- 67 Żurek N,et al.Chemical profiling,bioactive properties,and anticancer and antimicrobial potential of
Juglans regia L. leaves[J].Molecules,2023,28:1989.
- 68 Oliveira I,et al.Total phenols,antioxidant potential and antimicrobial activity of walnut(*Juglans regia* L.)
green husks[J].Food Chem Toxicol,2008,46:2326-2331.
- 69 Genovese C,et al.The double effect of walnut septum extract (*Juglans regia* L.) counteracts A172
glioblastoma cell survival and bacterial growth[J].Int J Oncol,2020,57:1129-1144.
- 70 Wang L,et al.Antimicrobial activity and mechanisms of walnut green husk
extract[J].Molecules,2023,28:7981.
- 71 Weidong Q,et al.Antibacterial mechanism of vanillic acid on physiological,morphological,and biofilm
properties of carbapenem-resistant *Enterobacter hormaechei*[J].J Food Prot,2020,83:576-583.
- 72 Han K,et al.Antibacterial and antioxidant activities of leaf extracts from *Juglans sinensis*,and its phenolic
compositions[J].Nat Prod Commun,2017,12:1797-1800.
- 73 Frédéric C,et al.Exploiting bacterial DNA gyrase as a drug target:current state and perspectives[J].Appl
Microbiol Biotechnol,2011,92:479-497.
- 74 Shantanu K,et al.The naphthoquinone diospyrin is an inhibitor of DNA gyrase with a novel mechanism
of action[J].J Biol Chem,2013,288:5149-5156.
- 75 HU Q,et al.A preliminary study on the antibacterial mechanism of the natural antibacterial agent walnut
quinone[J].J Lvliang Univ(吕梁学院学报),2023,13:1-6.
- 76 Kong YH,et al.Natural product Juglone targets three key enzymes from *Helicobacter pylori*:inhibition
assay with crystal structure characterization[J].Acta Pharmacol Sin,2008,29:870-876.
- 77 Song M,et al.Juglone alleviates pneumolysin-induced human alveolar epithelial cell injury via inhibiting
the hemolytic activity of pneumolysin[J].Antonie Van Leeuwenhoek,2017,110:1069-1075.
- 78 Li JH,et al.Effect of quercetin on the transcriptome of enterotoxin-producing *Escherichia coli*[J].Chin J
Vet Sci(中国兽医学报),2022,42:913-919.
- 79 Stéphane S,et al.Targeting of *Helicobacter pylori* thymidylate synthase ThyX by non-mitotoxic
hydroxy-naphthoquinones[J].Open biology,2015,5:150015.
- 80 Abiodun S A,et al.Bacterial biofilm formation and anti-biofilm strategies[J].Res
Microbiol,2024,175:104172.
- 81 Anjaneyulu M,et al.Quercetin's antibiofilm effectiveness against drug resistant *Staphylococcus aureus*
and its validation by *in silico* modeling[J].Res Microbiol,2024,175:104091.

- 82 Qayyum S, et al. Identification of factors involved in *Enterococcus faecalis* biofilm under quercetin stress[J]. *Microb Pathog*, 2019, 126:205-211.
- 83 Tomczyk O M, et al. Comparison of the antioxidant properties of extracts obtained from walnut husks as well as the influence of juglone on their evaluation[J]. *Appl Sci*, 2024, 14:2972.
- 84 Hu YG, et al. Effect of pin1 inhibitor Juglone on proliferation, migration and angiogenic ability of breast cancer cell line MCF7Adr[J]. *Med Recapit(医学综述)*, 2015, 21:2445-2447.
- 85 Wang H, et al. Juglone in oxidative stress and cell signaling[J]. *Antioxidants(Basel)*, 2019, 8:91.
- 86 Wang M, et al. Characterization and analysis of antioxidant activity of walnut-derived pentapeptide PW5 via nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *Food Chem*, 2021, 339:128047.
- 87 Prior RL, et al. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements[J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53:4290-4302.
- 88 Elaine W H. Walnuts have potential for cancer prevention and treatment in mice[J]. *J Nutr*, 2014, 144:S555-S560.
- 89 Hardman E W, et al. Dietary walnut altered gene expressions related to tumor growth, survival, and metastasis in breast cancer patients: a pilot clinical trial[J]. *Nutr Res*, 2019, 66:82-94.
- 90 Khani A, et al. Anti-proliferative activity and Mitochondria-dependent apoptosis induced by almond and walnut by-product in bone tumor cells[J]. *Waste Biomass Valor*, 2021, 12:1405-1416.
- 91 Wang H, et al. Juglone eliminates MDSCs accumulation and enhances antitumor immunity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73:118-127.
- 92 Soraya S, et al. Sensitizing effect of Juglone is mediated by down regulation of Notch1 signaling pathway in trastuzumab-resistant SKBR3 cells[J]. *Apoptosis*, 2017, 22:135-144.
- 93 Ji YB, et al. Juglone-induced apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells via the mitochondrial pathway[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2011, 63:69-78.
- 94 Zhang JS, et al. The Anti-Glioma effect of Juglone derivatives through ROS generation[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:911760.
- 95 Gokturk F, et al. Juglone can inhibit angiogenesis and metastasis in pancreatic cancer cells by targeting Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122:132-137.
- 96 Alshatwi AA, et al. Validation of the antiproliferative effects of organic extracts from the green husk of *Juglans regia* L. on PC-3 human prostate cancer cells by assessment of apoptosis-related genes[J]. *Complement Alternat Med*, 2012, 2012:103026.

- 97 Zhang WS, et al. Effects of walnut green husk extract on proliferation, apoptosis and EGFR/MAPK signal pathway of breast cancer MCF-7 cells[J]. Eval Anal Drug-use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2022, 22: 684-689.
- 98 Hasan TN, et al. Anti-proliferative effects of organic extracts from root bark of *Juglans regia* L. (RBJR) on MDA-MB-231 human breast cancer cells: role of Bcl-2/Bax, caspases and Tp53[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12: 525-530.
- 99 Lee J, et al. Walnut phenolic extract and its bioactive compounds suppress colon cancer cell growth by regulating colon cancer stemness[J]. Nutrients, 2016, 8: 439.

收稿日期: 2024-03-01 接受日期:

基金项目: 新疆重点产业创新支撑计划(2022DB018); 石河子大学高层次人才项目(RCZK202038, RCZK201941)

*通信作者 Tel: 18609931576; E-mail: allanzhh@sohu.com, zhihuasun918@163.com