

胡桃产物应用进展

朱森, 韩世明* (六盘水师范学院, 贵州六盘水 553004)

摘要 胡桃是一类广泛存在的坚果类胡桃科树木,其每年有大量副产品未得到有效利用,近年来,随着研究的深入其逐渐在农业、食品、纳米、医疗等行业方面得到重视。该研究对胡桃副产品的成分、药理作用及应用进行概述,以期为其有效利用率提供参考。

关键词 胡桃产物;药理作用;综合应用

中图分类号 S789 **文献标识码** A

文章编号 0517-6611(2019)17-0020-05

doi:10.3969/j.issn.0517-6611.2019.17.006



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Application Progress of *Juglans regia* L. Products

ZHU Miao, HAN Shi-ming (Liupanshui Normal University, Liupanshui, Guizhou 553004)

Abstract Persian walnut (*Juglans regia*) which belongs to the Juglandaceae family is a widespread tree-nut across the world. In recent years, with the deepening of research, *Juglans regia* L. by-products in agriculture, food, nano, medical industries have been waiting for attention. A large number of walnut by-products with low utilization rate was produced every year. In this paper, the application of walnut by-products is reviewed, hoping to provide references for improving the utilization rate of walnut by-products.

Key words *Juglans regia* L.; Pharmacological action; Comprehensive application

胡桃是一种非常受欢迎的坚果类食品,每年有大量的副产品产生,且利用率较低,常作为废弃物被处理掉,体现了这种低成本天然原料具有很大的应用潜力。早在《本草纲目》中就曾记载胡桃青皮具有止痛作用,现代研究发现胡桃青皮及叶片具有消肿、止痛、散热、抑菌、抗癌等作用,其还能抑制NF- κ B的活性,并与清除自由基等功能相关,然而胡桃青皮及叶片等副产品本身成分复杂,其具体的药理机制有待进一步研究探讨。胡桃的抗氧化性主要归功于酚类化合物,长期食用胡桃果实,有利于预防由氧化应激介导的疾病,如心血管疾病和癌症等。近年来,胡桃副产品的的水提物,被认为是一种具有抗自由基和抗菌活性的低成本的酚类来源,受到越来越多的关注。此外,胡桃及其副产品中还含有大量的黄酮类以及醌类等物质,该类物质也具有预防癌症的功能,从而使胡桃成为公认的保健品。早在古代中国、日本和韩国等地,就有利用胡桃属植物的青皮、叶、茎和树皮当作民间的治疗药物广泛用于治疗癌症和皮肤病。近年来,随着科学技术的发展,胡桃副产品也渐渐地被应用到农业防治病虫害,纳米粒子技术以及食品工业等其他领域。

1 成分

由于种植胡桃的地理位置、气候、温度、时间等因素的差异,导致不同国家和地区胡桃化学成分各不相同,目前胡桃叶片、果皮和果实已经被广泛研究,胡桃叶中含有酚酸、单宁、必需脂肪酸、抗坏血酸、黄酮、咖啡酸、胡桃醌等,其中黄酮类化合物主要包括槲皮素半乳糖苷、槲皮素泛酸衍生物、槲皮素阿拉伯糖、槲皮素木糖苷、槲皮素鼠李糖苷^[1-6],此外,Shah等^[7]对胡桃叶片进行粗提,发现其含有碳水化合物、强心苷、酚类、黄酮类、生物碱、蛋白质、类固醇和单宁等;胡桃

青皮中含有乳剂,葡萄糖,有机原料如柠檬酸、苹果酸,磷酸盐和钙质^[4-6];胡桃果实本身除了具有可食用价值外,还含有丰富的脂肪酸、生育酚、植物甾醇、总酚(单宁)等^[1,8],胡桃醌(5-羟基-1,4-萘醌)是一种广泛存在于胡桃果实、新鲜叶片和青皮中的醌类化合物,其分子量是174.16的C₁₀H₅O₂(OH),前体是一种糖苷,主要存在于胡桃树的地上部分,尤其是叶片中含量居多,可以通过水解糖苷的方式转化为胡桃醌,胡桃醌作为生物碱微溶于热水,适量溶于酒精,由于叶片中其他物质几乎都是水溶性和脂溶性的,所以胡桃醌成为叶片中主要提取的有效成分^[5-6]。胡桃醌是存在于胡桃新鲜叶片及青皮中一种有毒的物质,将叶片及青皮干燥后,其毒性也随之消失。

2 药理作用

2.1 抗氧化性 研究发现,氧化应激反应主要是由细胞内活性氧物质(ROS)和抗氧化防御系统之间相互作用引起的,很多疾病如癌症、衰老等都与机体内过量自由基产生或抗氧化能力下降相关,胡桃的叶片,果实以及其发酵产品都具有抗氧化的能力^[9-12],其果实含有的抗坏血酸和多酚,抗氧化作用明显^[13-14]。Ahmad等^[15]发现胡桃具有抗氧化活性,还有助于治疗慢性糖尿病,胡桃叶在二次代谢过程中会产生抗氧化活性,胡桃中抗氧化活性可以导致自由基之间相互结合,从而使之失活,通过该种方式保护细胞膜和有机体免受侵害。

2.2 治疗糖尿病 在过去的20年里,人们对胡桃的药理作用进行了广泛的研究,发现胡桃的不同部位,如叶片、树皮和果实的提取物对治疗糖尿病动物模型具有降糖效果^[16],其含有的黄酮类化合物如槲皮素可以增加胰岛素分泌,同时,并能抑制机体组织的吸附与积累,用胡桃叶片提取物治疗糖尿病大鼠,发现其能导致血糖明显下降并改善大鼠的饮食状况。生物碱是能降低血糖含量的有效物质之一,胡桃树皮及叶片的甲醇提取物治疗由链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠,可

基金项目 六盘水市科技局项目六盘水特色果树资源研究与利用重点实验室项目(52020-2017-02-03)。

作者简介 朱森(1987—),女,辽宁本溪人,实验师,硕士,从事生物学研究。*通信作者,副教授,博士,从事果树育种和功能基因研究。

收稿日期 2019-03-27

以恢复 β 细胞功能,增加胰岛素水平,降低体内葡萄糖含量,并且具有增值效应^[17-19]。在临床试验中,胡桃叶水醇提取物对治疗 I 型糖尿病有一定的功效,可以降低病人的胆固醇、甘油三酯、血红蛋白 A1c (HbA1c) 以及低密度脂蛋白 (LDL) 水平^[20-23]。进一步研究发现,胡桃叶提取物降血糖的方式是通过促 β 细胞释放胰岛素,再生 β 细胞,增强胰岛敏感性,干扰小肠对膳食中碳水化合物的吸收,以及促进葡萄糖在外周介质中的吸收利用^[20-25]。黄酮类化合物(如槲皮素)可以增加胰岛素的分泌,抑制机体内山梨醇积累,细胞内的抗坏血酸可以增强黄酮的功效,促使其可以预防渗透性和毛细血管破裂,增强细胞免疫性,提高糖尿病患者的饮食水平。此外,胡桃的一些化合物如胡桃醌对治疗糖尿病也有一定的作用。

2.3 降血脂 研究发现波斯胡桃油提取物可以呈剂量依赖性治疗非糖尿病高胆固醇大鼠,减少甘油三酯含量、胆固醇含量、低密度脂蛋白含量^[26]。胡桃叶乙醇提取物中的一些有效成分可以降低甘油三酯和总血清胆固醇的水平,同时增加高密度脂蛋白 (HDL) 的含量^[2]。胡桃可能与抗动脉硬化有一定的联系^[27],在膳食中经常食用胡桃有助于机体脂肪在脂肪亚群中更好的分布^[6],此外,胡桃还具有预防血管斑块形成的作用^[28]。

2.4 抗高血压 胡桃叶水提物可以降低收缩压、舒张压和平均动脉压。其中黄酮类化合物,尤其是槲皮素可以明显降低血压,如植物中提取的黄酮可以抑制体外的血管紧张素转化酶 (ACE) 活性,调节高血压。Duarte 等^[29] 研究发现黄酮类物质可以通过介导去甲肾上腺素和氯化钾引起离体主动脉平滑肌收缩性舒张,Ajay 等^[30] 发现黄酮类化合物能抑制苯肾上腺素诱导的离体大鼠主动脉收缩,槲皮素可以通过与 L 型钙离子通道结合的方式,减弱由去肾上腺素诱导的大鼠动脉血管收缩^[31]。

2.5 抗菌活性 胡桃树的很多产物都具有抗菌活性,其中,胡桃树皮、树叶、青皮、果实都与抗菌活性具有一定的关系,尤其是其中的胡桃醌成分与抗菌活性有着密切的关系^[1,3,19]。研究发现葡萄牙胡桃提取物能够明显抑制革兰氏阳性菌,特别是蜡样芽孢杆菌的生长^[7],胡桃青皮的水溶物具有很强的抗氧化活性,并能够抑制不同的致病菌生长^[4],胡桃叶中提取的间苯二酚成分有很强抑制真菌活性的作用^[32],Amaral 等^[4] 发现,胡桃叶可作为抗菌剂用于治疗人体胃肠道感染。

2.6 保护肝肾 胡桃叶提取物能保护肝脏免受四氯化碳诱导的氧化损伤,其提取物主要是通过帮助肝脏解毒,改变抗氧化酶活性,清除自由基等方式保护肝脏^[18]。胡桃的提取物可以有效治疗由氯化汞皮下注射引起的急性肾衰,并能够影响肾细胞的再生^[33]。将大鼠腹腔注射胡桃的提取物,可以降低其谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总蛋白以及血浆白蛋白的含量^[34]。

2.7 抗癌活性 黄酮类化合物具有抗氧化活性,可以调节免疫功能,并增强机体的抗癌活性。研究发现,胡桃叶提取物中的胡桃醌作用于大鼠的结肠癌,发现其对良性和恶性肠

肿瘤具有一定的抑制作用^[35],胡桃不同部位的胡桃醌可以呈剂量依赖性抑制人类镰状细胞的生长,胡桃叶的己烷提取物可以显著抑制前列腺癌细胞^[36]。

3 应用

3.1 农业方面 目前,农业方面控制和杀灭病虫害的方式主要是依靠化学药物,然而化学药物所带来的危害,如耐药性以及环境污染等问题越来越受到人们的关注。出于对人们的健康考虑,寻找一个更安全的天然植物性杀虫剂迫在眉睫,研究发现胡桃青皮及树叶中酚类与黄酮成分对抵抗生物病原菌有积极的作用。

3.1.1 酚类作用。 酚类通常具有一定的杀菌作用,在受到病原菌攻击的情况下,酚类成分和含量的改变对于抵抗病原体起着积极的作用,如黄烷醇和羟基肉桂酸可以诱导抵抗或屏障微生物病原体^[37-38]。Mikulic-Petkovsek 等^[39] 发现,果园实验栽培的胡桃中检测到十类多酚化合物的积累,并发现其与易感性枯萎病呈弱相关的关系,胡桃枯萎病的严重程度与季节性酚类含量变化也有一定关系,尤其是黄酮醇槲皮素-3-O-鼠李糖苷与胡桃果实防御白叶枯病密切相关。

3.1.2 黄酮作用。 除了多酚类化合物外,其他生物化学成分也会导致相似的抵抗现象,如相关研究发现黄酮类化合物在植物抵抗病虫害方面也有一定作用,其能诱导根癌农杆菌的毒力基因,并在感染的植物中发现了黄酮类化合物的积累^[40]。进一步研究发现,病虫害侵染的细胞周围逐渐形成黄酮类物质积累,可能与防御病虫害有关^[41]。此外,胡桃青皮提取物中的棕榈酸甲酯也具有一定的杀螨活性,当浓度达到 1 mg/mL 时,24 h 内杀螨效率可达到 62.8%^[42]。

由此可见,胡桃副产品提取物黄酮和多酚类等物质都具有一定杀菌作用,如果能将其应用到农业防治病虫害方面,从经济和安全角度考虑都是十分必要的,胡桃副产品提取物有望为新农药开发提供了一种可能途径。

3.2 纳米粒子技术 近年来,纳米技术在生物医疗领域已成为一类十分重要的研究工具^[43],传统化学合成的金属纳米粒子往往会带来环境污染,取而代之的植物提取物合成,越来越受到广泛的关注,各种植物的提取物已被用于纳米粒子绿色合成的电子和稳定剂^[44-46],胡桃具有良好的体外抗氧化和抗增殖活性^[47-48],如 Baghkeirati 等^[49] 通过曲面响应法,利用胡桃青皮的提取物优化了纳米银粒子的生物合成条件,通过试验验证找到了最适的反应温度、反应时间、植物提取物浓度,以及最适 pH。Izadiyan 等^[50] 也利用胡桃青皮提取物生物介导合成纳米金粒子。

3.3 食品工业 胡桃副产品提取物的抑菌作用在食品行业也得到了应用,实验表明胡桃青皮可以作为天然抗菌剂替代肉制品的化学防腐剂^[51],如 Salejda 等^[52] 在熟香肠中加入胡桃青皮提取物,观察熟香肠在储存过程中各类性状变化,发现胡桃青皮提取物有望于替代食品中的化学添加剂,为其在食品应用方面提供可能性依据。Oliveira 等^[53] 对 5 种不同品种的胡桃青皮进行总酚量、抗氧化性和抗菌性检测,发现其对革兰氏阳性菌的作用最为敏感,尤其是金黄色葡萄

球菌。此外,试验发现胡桃青皮中的一种重要提取物——胡桃醌具有抗真菌活性,然而,胡桃醌并不是唯一能够抑制真菌菌丝生长的物质,Wianowska等^[54]研究发现胡桃青皮中的酚类也具有抑制真菌活性的作用,但酚类与胡桃醌之间是否存在协同作用,还有待于进一步研究考察。

此外,胡桃青皮在国外也被用于制作一种健康的药用饮品——胡桃利口酒,该酒含有丰富的酚类化合物和维生素,深受人们欢迎。

3.4 医疗领域 胡桃副产品提取物很多都具有药理作用,如果能够将这种天然提取物替代化学合成药物,从而减少对人体毒副作用或降低其耐药性,将为临床医疗带来巨大的研究意义。

3.4.1 酚类。酚类化合物具有抗氧化作用,有助于人类的抗癌,抗突变,以及心脏保护作用^[55-56],目前,大量科研人员致力于提纯这种天然抗氧化剂代替人工合成氧化剂,以降低潜在的毒性^[57],Fernández-Agulló等^[58]发现采用水提胡桃青皮中酚类化合物时,提取率最高,但抗氧化活性最低,当用50%的水和乙醇的混合物提取酚类化合物时,提取率和抗氧化活性都可以得到保障。

酚类化合物在抗癌方面也扮演着重要角色,临床研究发现,天然药物和草药成分对癌症治疗有一定作用,可以减少常规化疗药物所带来的毒副作用以及耐药性问题^[59],它们可以通过很多机制来抑制肿瘤,如预防癌症的发生,促进或诱导细胞凋亡。筛选药用植物以及对它们抗癌活性部分的研究已经成为医学和化学领域的重要研究课题。Carvalho等^[60]用甲醇提取的胡桃仁、胡桃青皮和胡桃叶中有效成分,发现它们的提取物具有抗溶血性和抗人肾癌细胞增殖作用,而这些特性似乎都与其含有酚类化学物质相关,由此可见,胡桃副产品提取物可能成为植物抗癌药物的一个很好选择。流行病学研究表明,食物中富含酚类可以降低癌症和冠心病的风险,也可以预防脑、白内障、免疫功能紊乱以及中风等疾病。胡桃副产品可以作为一种廉价酚类来源的药用植物,应用于临床上抗氧化作用和化学预防作用。

3.4.2 醌类化合物。胡桃醌是胡桃副产品中另一类重要的天然提取产物,其也是萘醌类药物的重要来源,早在我国民间,醌类化合物就已被广泛用于预防多种病症,如癌症、胃病和心血管疾病等^[61-62]。Wen等^[63]通过试验发现,胡桃醌具有抗癌的作用,其可以降低大鼠小肠癌症的发病率。胡桃醌是胡桃青皮及叶片中的一类重要的化合物,其具有显著的抑菌效果,Peng等^[64]发现在高脂饮食大鼠中,胡桃醌能够通过抑制炎症细胞因子的分泌、TLR4/NF- κ B 激活以及内毒素生成的方式,预防由肝炎或神经炎症诱导的代谢性内毒素血症。

萘醌类化合物具有一定的抗癌作用,GUO等^[65]从胡桃青皮中提取了2种新的萘醌化合物,分别命名为 Juglanstetralone A(化合物1)和 Juglanstetralone B(化合物2),如图1,其中 Juglanstetralone A 对胃癌 BGC-823 细胞的抗肿瘤活性高于 Juglanstetralone B。Liu等^[66]利用高效液相的光电二

极管阵列检测器,同步测定了胡桃青皮中的3个二芳基庚烷和1个 α -四氢萘醌衍生物,并对其进行了细胞毒性检测,Li等^[67]利用毛细管区带电泳分离并分析了胡桃青皮中的4个二芳基庚烷和一个 α -四氢萘醌衍生物,以上2种检测方式为胡桃青皮的药用功效和安全性提供了参考,该方法也适用于中药的质量控制。

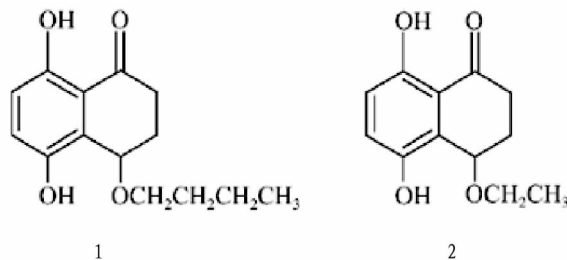


图1 化合物1和2的结构

Fig.1 Structures of compounds 1 and 2

3.4.3 胡桃苷。胡桃苷能够抑制炎症反应以及肿瘤生长^[68]。Wen等^[69]将胡桃苷和纳米粒子组装在一起,并与siRNA结合,发现其显著改善肺癌患者的治疗效果。Sun等^[70]发现胡桃苷可以通过阻滞G2/M期,抑制癌细胞增殖,并通过ROS/JNK途径诱导人乳腺癌细胞的凋亡和自噬。胡桃苷具有有效的抗肿瘤作用,且毒性较弱,其自身优点对临床上的应用具有指导性意义。

3.4.4 其他化合物。研究发现胡桃青皮具有抵抗癌症的作用^[71],如青皮含有的鞣花酸可以诱导细胞凋亡并抑制血管生成^[72-73]。胡桃仁中含有大量的不饱和脂肪酸^[74],每天食用70~80g的胡桃,可以降低总胆固醇和低密度脂蛋白的含量。Chisholm等^[75]研究发现胡桃青皮的鞣花酸和黄酮化合物可能与调节血清胆固醇有关。

此外,研究发现胡桃青皮提取物能够抑制细胞增殖和诱导乳腺癌细胞MDA-MB 231凋亡^[76]。Alshatwi等^[77]分别用甲醇、氯仿和正己烷等有机溶剂溶解风干的胡桃青皮,并作用于PC-3细胞,发现风干的胡桃青皮能呈剂量和时间依赖型,抑制PC-3细胞增殖并诱导PC-3细胞凋亡,研究进一步发现其作用机制可能是胡桃青皮提取物通过P53途径,下调Bcl-2和Mdm2,上调Bax的方式。

4 展望

我国每年胡桃树有大量的产物,如果能将其加以利用,不但会带来经济效益,也会对人类的健康防护和临床医疗有重要的指导意义。目前,胡桃产物的利用已经渐渐地被人们所重视并取得了一定的成绩,但很多相关机理还有待进一步研究,相信随着科学技术的不断提高,胡桃副产品在提纯和研发方面一定会有突飞猛进的发展,它的利用价值会得到更好的发挥。

参考文献

- [1] ZHAO MH,JIANG ZT,LIU T,et al. Flavonoids in *Juglans regia* L. leaves and evaluation of *in vitro* antioxidant activity via intracellular and chemical methods[J]. Scientific world journal,2014,2014:1-6.
- [2] MOHAMMADI J,MIRZAEI A,AZIZI A,et al. The effects of hydroalcoholic extract of *Juglans regia* leaf on histological changes of Langerhans islet in diabetic rats model[J]. Iranian south medical journal,2012,4:293-301.

- [3] MORAVEJ H, SALEHI A, RAZAVI Z, et al. Chemical composition and the effect of walnut hydrosol on glyemic control of patients with type 1 diabetes[J]. International journal of endocrinology, 2016, 14(1): 1-6.
- [4] AMARAL J S, SEABRA R M, ANDRADE P B, et al. Phenolic profile in the quality control of walnut (*Juglans regia* L.) leaves[J]. Food Chem, 2004, 88: 373-379.
- [5] AMARAL J S, CASAL S, PEREIRA J A, et al. Determination of sterol and fatty acid compositions, oxidative stability, and nutritional value of six walnut (*Juglans regia* L.) cultivars grown in Portugal[J]. J Agric Food Chem, 2003, 51: 7698-702.
- [6] SAVAGE G P. Chemical composition of walnuts (*Juglans regia* L.) grown in New Zealand[J]. Plant Foods Hum Nutr, 2001, 56: 75-82.
- [7] SHAH T I, AKTHAR S, GANESH N. Preliminary phytochemical evaluation and anti-bacterial potential of different leaf extracts of *J. regia*: A ubiquitous dry fruit from Kashmir-India[J]. Pharm Sci Rev Res, 2013, 19: 93-96.
- [8] DEVKOTA S R, PAUDEL K R, SHARMA K, et al. Investigation of antioxidant and anti-inflammatory activity of roots of *Rumex nepalensis*[J]. World J Pharm Pharm Sci, 2015, 4: 582-594.
- [9] JAIMAND K, REZAEI M B, BAGHAEI P, et al. Determination of juglone from leaves and fresh peels of *Juglans regia* L. by high performance liquid chromatography[J]. Iran J Med Aromat Plants, 2004, 20: 323-331.
- [10] COSMOLESCU S, TRANDAFIR I, ACHIM G H, et al. Phenolics of green husk in mature walnut fruits[J]. Not Bot Hort Agrobot Cluj, 2010, 38: 53-56.
- [11] STAMPAR F, SOLAR A, HUDINA M, et al. Traditional walnut liqueur cocktail of phenolics[J]. Food Chem, 2006, 95: 627-631.
- [12] VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39: 44-84.
- [13] SHAH T I, SHARMA E, SHAH G A. Anti-proliferative, cytotoxicity and anti-oxidant activity of *Juglans regia* extract[J]. Am J Cancer Prev, 2015, 3: 45-50.
- [14] ALMEIDA I F, FERNANDES E, LIMA J L, et al. Walnut (*Juglans regia*) leaf extracts are strong scavenger of pro-oxidant reactive species[J]. Food Chem, 2008, 106: 1014-1020.
- [15] AHMAD H, KHAN I, WAHID A. Antiglycation and antioxidation properties of *Juglans regia* and *Calendula officinalis*: Possible role in reducing diabetic complications and slowing down ageing[J]. Tradit Chin Med, 2012, 32: 411-414.
- [16] ASGARY S, PARKHIDEH S, SOLHPOUR A, et al. Effect of ethanolic extract of *Juglans regia* L. on blood sugar in diabetes-induced rats[J]. Med Food, 2008, 11: 533-538.
- [17] GHOLAMREZA K, HOSSEIN B. Effects of walnut leaf aqueous extract on blood sugar and lipids in male diabetic rats[J]. Saudi Med J, 2008, 29: 1350-1352.
- [18] EIDI A, OLAMAFAR S, ZARINGHALAM J, et al. Protective effect of walnut (*Juglans regia* L.) extract against CCl₄ induced hepatotoxicity in rats[J]. Res Med Sci, 2011, 35: 87-92.
- [19] KAUR K, MICHAEL H, ARORA S, et al. Studies on correlation of anti-mutagenic and antiproliferative activities of *Juglans regia* L. [J]. Environ Pathol Toxicol Oncol, 2003, 22: 59-67.
- [20] NOUREDDINI M, REZAAE-JOSHOGANI F. The comparative effects of aqueous extract of Walnut (*Juglans regia*) leaf and glibenclamide on serum glucose levels of alloxan-induced diabetic rats[J]. Res Med Sci, 2013, 15: 9-14.
- [21] MAJIDI Z, BEHNAM-RASSOULI M, JAHANSOZ I. Effects of alcoholic extract of walnut's leaves (*Juglans regia* L.) on the blood's biochemical factors of diabetic rats[J]. Med Aromat Plants, 2015, 31: 275-282.
- [22] ASGARY S, RAHIMI P, MADANI H, et al. Effect of hydroalcoholic extracts of *Juglans regia* on blood sugar in diabetes-induced rats[J]. Circulation, 2008, 118: 276.
- [23] JELODAR G, MOHSEN M, SHAHRAM S. Effect of walnut leaf, coriander and pomegranate on blood glucose and histopathology of pancreas of alloxan induced diabetic rats[J]. Tradit Complement Altern Med, 2007, 4: 299-305.
- [24] JELODAR G A, NAZIFI-HABIBABADI S. Effect of coriander, pomegranate and walnut leaf on serum biochemical parameters of diabetic rats[J]. Shahid Sadoughi Univ Med Sci, 1999, 7: 77-82.
- [25] HOSSEINI S, HUSEINI H F, LARIJANI B, et al. The hypoglycemic effect of *Juglans regia* leaves aqueous extract in diabetic patients: A first human trial[J]. Pharma Sci, 2014, 22: 1-5.
- [26] ALMARIO R U, VONGHAVARAVAT V, WONG R, et al. Effects of walnut consumption on plasma fatty acids and lipoproteins in combined hyperlipidemia[J]. Am J Clin Nutr, 2001, 74: 72-79.
- [27] JAVIDANPOUR S, TABTABAEI SR F, SIAHPOOSH A, et al. Comparison of the effects of fresh leaf and peel extracts of walnut (*Juglans regia* L.) on blood glucose and β -cells of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Vet Res Forum, 2012, 3: 251-255.
- [28] MOHAMMADI J, NAIK P R. Evaluation of hypoglycemic effect of *Morus alba* in an animal model[J]. Pharmacol, 2008, 40: 15-18.
- [29] DUARTE J, PÉREZ VIZCAÍNO F, UTRILLA P, et al. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships[J]. Gen Pharmacol, 1993, 24: 857-862.
- [30] AJAY M, GILANI A U, MUSTAFA M R. Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta[J]. Life Sci, 2003, 74: 603-612.
- [31] ROGHANI M, BALUCHNEJADMOJARAD T, ROGHANI F. The involvement of L-type voltage-operated calcium channels in the vascular effect of quercetin in male rats[J]. Pharm Res, 2006, 5: 199-202.
- [32] SYTYKIEWICZ H, CHRZANOWSKI G, CZERNIEWICZ P, et al. Antifungal activity of *Juglans regia* L. leaf extracts against candida albicans isolates[J]. Pol J Environ Stud, 2015, 24: 1339-1348.
- [33] AHN C B, SONG C H, KIM W H, et al. Effects of *Juglans sinensis* dode extract and antioxidant on mercury chloride-induced acute renal failure in rabbits[J]. Ethnopharmacol, 2002, 82: 45-49.
- [34] MOHAMMADI J, CHATROZ B, DELAVIZ H. The effect of hydroalcoholic extract of *Capparis spinosa* on quality of sperm and rate of testosterone following induction of diabetes in rats[J]. Isfahan Med Sch, 2014, 31: 1-11.
- [35] SUGIE S, OKAMOTO K, RAHMAN KM, et al. Inhibitory effects of plumbagin and juglone on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in rats[J]. Cancer Lett, 1998, 127: 177-183.
- [36] ZHANG W, LIU A, LI Y, et al. Anticancer activity and mechanism of juglone on human cervical carcinoma HeLa cells[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2012, 90: 1553-1558.
- [37] TREUTTER D, FEUCHT W. The pattern of flavan-3-ols in relation to scab resistance of apple cultivars[J]. J Horticult Sci, 1990, 65: 511-517.
- [38] TREUTTER D. Significance of flavonoids in plant resistance and enhancement of their biosynthesis[J]. Plant Biol, 2005, 7: 581-791.
- [39] MIKULIC-PETKOVSEK M, SLATNAR A, STAMPAR R, et al. Phenolic response in green walnut husk after the infection with bacteria *Xanthomonas arboricola* pv. *juglandis*[J]. Physiological and molecular plant pathology, 2011, 76: 159-165.
- [40] MIKULIC PETKOVŠEK M, STAMPAR F, VEBERIC R. Increased phenolic content in apple leaves infected with the apple scab pathogen[J]. Plant Pathol, 2008, 90: 49-55.
- [41] KOSKIMÄKI J J, HOKKANEN J, JAAKOLA L, et al. Flavonoid biosynthesis and degradation play a role in early defence responses of bilberry (*Vaccinium myrtillus*) against biotic stress[J]. Eur J Plant Pathol, 2009, 125: 629-640.
- [42] WANG Y N, WANG H X, SHEN Z J, et al. Methyl palmitate, an acaricidal compound occurring in green walnut husks[J]. Journal of economic entomology, 2009, 102(1): 196-202.
- [43] GAO X H, YANG L, PETROS J A, et al. *In vivo* molecular and cellular imaging with quantum dots[J]. Curr Opin Biotechnol, 2005, 16: 63-72.
- [44] AHMED M J, MURTAZA G, MEHMOOD A, et al. Green synthesis of silver nanoparticles using leaves extract of *Skimmia laureola*: Characterization and antibacterial activity[J]. Mater Lett, 2015, 153: 10-13.
- [45] QUINTERO-GARCÍA J S, PUENTE-URBINA B A, GARCÍA-CERDA L A, et al. A "green methodology" approach to the synthesis of HfO₂ nanoparticles[J]. Mater Lett, 2015, 159: 520-524.
- [46] THEMA F T, MANIKANDAN E, DHLAMINI M S, et al. Green synthesis of ZnO nanoparticles via *Agathosma betulina* natural extract[J]. Mater Lett, 2015, 161: 124-127.
- [47] CARVALHO M, FERREIRA P J, MENDES V S, et al. Human Cancer cell antiproliferative and antioxidant activities of *Juglans regia* L. [J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48: 441-447.
- [48] OLIVEIRA I, SOUSA A, FERREIRA C, et al. Total phenols, antioxidant potential and antimicrobial activity of walnut (*Juglans regia* L.) green husks[J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46: 2326-2331.
- [49] BAGHKHEIRATI E K, BAGHERIEH-NAJJAR M B. Modelling and opti-

- mization of Ag-nanoparticle biosynthesis mediated by walnut green husk extract using response surface methodology [J]. *Materials letters*, 2016, 171:166–170.
- [50] IZADIYAN Z, KAMYAR S, HARA H, et al. Cytotoxicity assay of biosynthesis gold nanoparticles mediated by walnut (*Juglans regia*) green husk extract [J]. *Journal of molecular structure*, 2018, 1151:97–105.
- [51] HAC-SZYMANCZUK E, LIPINSKA E, POLANSKA D. Ionizing radiation in food used in special meat processing [J]. *Medycyna weterynaryjna*, 2011, 67(11):740–744.
- [52] SALEJDA A M, ZULA JANIEWICZ U, KORZENIOWSKA M, et al. Effect of walnut green husk addition on some quality properties of cooked sausages [J]. *LWT-Food Science and Technology*, 2016, 65:751–757.
- [53] OLIVEIRA I, SOUSA A, FERREIRA I C F R, et al. Total phenols, antioxidant potential and antimicrobial activity of walnut (*Juglans regia* L.) green husks [J]. *Food and chemical toxicology*, 2008, 46:2326–2331.
- [54] WIANOWSKA D, GARBACZEWSKA S, CIENIECKA-ROSLONKIEWICZ A, et al. Comparison of antifungal activity of extracts from different *Juglans regia* cultivars and juglone [J]. *Microbial pathogenesis*, 2016, 100:263–267.
- [55] BALASUNDRAM N, SUNDRAM K, SAMMAN S. Phenolic compounds in plants and agr-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses [J]. *Food chemistry*, 2006, 90:191–203.
- [56] YANG Y H, FANG J Y, JI C J, et al. Above-and belowground biomass allocation in Tibetan grasslands [J]. *Journal of vegetation science*, 2009, 20(1):177–184.
- [57] CONTINI M, BACCELLONI S, MASSANTINI R, et al. Extraction of natural antioxidants from hazelnut (*Corylus avellana* L.) shell and skin wastes by long maceration at room temperature [J]. *Food Chem*, 2008, 110:659–669.
- [58] FERNÁNDEZ-AGULLÓ A, PEREIRA E, FREIRE M S, et al. Influence of solvent on the antioxidant and antimicrobial properties of walnut (*Juglans regia* L.) green husk extracts [J]. *Industrial crops and products*, 2013, 42:126–132.
- [59] EL-MESERY M, AL-GAYYAR M M, SALEM H A, et al. Chemopreventive and renal protective effects for docosahexaenoic acid (DHA): Implications of CRP and lipid peroxides [J]. *Cell division*, 2009, 4:1–17.
- [60] CARVALHO M, FERREIRA P J, MENDES V S, et al. Human cancer cell antiproliferative and antioxidant activities of *Juglans regia* L. [J]. *Food and chemical toxicology*, 2010, 48:441–447.
- [61] COSMULESCU S, TRANDAFIR I, NOUR V. Seasonal variation of the main individual phenolics and juglone in walnut (*Juglans regia*) leaves [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52:575–580.
- [62] XU H L, YU X F, QU S C, et al. Juglone, isolated from *Juglans mandshurica Maxim*, induces apoptosis via down-regulation of AR expression in human prostate cancer LNCaP cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 52:3631–3634.
- [63] WEN Z M, JIE J, ZHANG Y, et al. A self-assembled polyjuglanin nanoparticle loaded with doxorubicin and anti-Kras siRNA for attenuating multidrug resistance in human lung cancer [J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2017, 493:1430–1437.
- [64] PENG X H, NIE Y, WU J J, et al. Juglone prevents metabolic endotoxemia-induced hepatitis and neuroinflammation via suppressing TLR4/NF- κ B signaling pathway in high-fat diet rats [J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2015, 462:245–250.
- [65] GUO L N, ZHANG R, GUO X Y, et al. Identification of new naphthalenones from *Juglans mandshurica* and evaluation of their anticancer activities [J]. *Chinese journal of natural medicines*, 2015, 13(9):707–710.
- [66] LIU J X, MENG M, LI C, et al. Simultaneous determination of three diarylheptanoids and an a-tetralone derivative in the green walnut husks (*Juglans regia* L.) by high-performance liquid chromatography with photodiode array detector [J]. *Journal of chromatography A*, 2008, 1190:80–85.
- [67] LI C, LIU J X, ZHAOL, et al. Capillary zone electrophoresis for separation and analysis of four diarylheptanoids and an a-tetralone derivative in the green walnut husks (*Juglans regia* L.) [J]. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2008, 48:749–753.
- [68] ZHOU G Y, YI Y X, JIN L X, et al. Inhibitory effects juglanin on cellular senescence in human dermal fibroblasts [J]. *BiomedPharmacother*, 2016, 81:318–328.
- [69] WEN Z M, JIE J, ZHANG Y, et al. A self-assembled polyjuglanin nanoparticle loaded with doxorubicin and anti-Kras siRNA for attenuating multidrug resistance in human lung cancer [J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2017, 493:1430–1437.
- [70] SUN Z L, DONG J L, WU J. Juglanin induces apoptosis and autophagy in human breast cancer progression via ROS/JNK promotion [J]. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2017, 85:303–312.
- [71] SPACCAROTELLA K J, KRIS-ETHERTON P M, STONE W L, et al. The effect of walnut intake on factors related to prostate and vascular health in older men [J]. *Nutrition journal*, 2008, 7(13):13–22.
- [72] NARAYANAN B, 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(2):215–221.
- [73] LABRECQUE L, LAMY S, CHAPUS A, et al. Combined inhibition of PDGF and VEGF receptors by ellagic acid, a dietary-derived phenolic compound [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(4):821–826.
- [74] KRIS-ETHERTON P, YU-POTH S, SABATE J, et al. Nuts and their bioactive constituents: Effects on serum lipids and other factors that affect disease risk [J]. *American journal of clinical nutrition*, 1999, 70(3):504–511.
- [75] CHISHOLM A, MANN J, SKEAFF M, et al. A diet rich in walnuts favourably influences plasma fatty acid profile in moderately hyperlipidaemic subjects [J]. *European journal of clinical nutrition*, 1998, 52(1):12–16.
- [76] HASAN T N, GRACE B L, SHAFI G, et al. Anti-proliferative effects of organic extracts from Root Bark of *Juglans regia* L. (RBJR) on PC-3 human breast cancer cells; Role of Bcl-2/Bax, caspases and Tp53 [J]. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 2011, 12(2):525–530.
- [77] ALSHATWI A A, HASAN T N, SHAFI G, 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]. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2012, 8:1–8.