

橙皮素及其衍生物的药理作用研究进展

巢同磊, 王欠欠*

安徽中医药大学第一附属医院药学部 中药房, 安徽 合肥 230031

摘要: 橙皮素是一种从芸香科柑橘属植物果实中提取的二氢黄酮类化合物, 其具有多种药理活性, 包括抗菌、抗炎、抗氧化、抗病毒、抗变态反应、调节血脂及增强免疫等。近年来, 有研究报道橙皮素及其衍生物还具有抗阿尔茨海默病、抗帕金森病、降血糖、抗蛇毒血凝酶、抗纤维化等作用。对近 5 年来有关橙皮素及其衍生物一些新的药理作用研究进行综述, 以期对橙皮素的进一步开发利用提供参考, 使其在其他疾病领域发挥更好的疗效。

关键词: 橙皮素; 衍生物; 二氢黄酮类; 抗阿尔茨海默病; 抗帕金森病; 降血糖

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)14-3446-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.14.035

New advances in research of pharmacological effects of hesperetin and its derivatives

CHAO Tong-lei, WANG Qian-qian

Department of TCM Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China

Abstract: Hesperetin is a dihydrogen flavonoid extracted from the *Citrus* fruits of the Rutaceae plants. It has many pharmacological effects, such as antibacterial, anti-inflammatory, anti-oxidant, antiviral, anti-allergy, regulating blood lipid, enhancing immunity, etc. In recent years, it is reported that hesperetin and its derivatives had anti-Alzheimer's disease, anti-Parkinson's disease, antihyperglycemic effect, inhibiting the venom thrombin, anti-fibrosis, etc. This paper mainly reviews some new pharmacological effects of hesperetin and its derivatives in the past five years, aiming to provide reference for further development and utilization of hesperidin and make it achieve better curative effect in other diseases.

Key words: hesperetin; derivatives; dihydrogen flavonoids; anti-Alzheimer's disease; anti-Parkinson's disease; antihyperglycemic effect

橙皮素(hesperetin)是芸香科(Rutaceae)柑橘属 *Citrus* L. 植物果实中的主要活性成分, 橙皮素是橙皮苷(hesperidin)的糖基配体, 分子式为 $C_{16}H_{14}O_6$, 其结构中含有酮羰基、醚基、甲氧基以及多个酚羟基, 使其具有较为广泛的药理作用。橙皮素不会在任何器官中积累, 使用安全、无明显副作用^[1-2]。早期对橙皮素的药理作用研究主要集中在抗菌、抗炎、抗氧化、抗病毒、抗变态反应、调血脂、增强免疫及抗癌等方面^[3-8]。近年来, 有文献报道橙皮素及其衍生物还具有抗阿尔茨海默病, 抗帕金森病, 抗高血糖, 抗蛇毒血凝酶, 抗肺、肾、肝纤维化及对一些新的肿瘤的抑制作用等。本文对近 5 年有关橙皮素及其衍生物一些新的药理作用的研

究进展进行综述, 以期对橙皮素的进一步开发利用提供参考, 使其在其他疾病领域发挥更好的疗效。

1 对中枢神经系统相关疾病的作用

1.1 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD 是一种神经退行性疾病, 它是老年痴呆患者丧失记忆和自理能力的最常见原因^[9-10]。2010 年世界上有 3 600 万人患有老年痴呆症, 2050 年将超过 1.15 亿人^[11]。由于橙皮素水溶性和稳定性较差, 导致其生物利用度较低^[12], Kheradmand 等^[13]运用纳米微粒技术将橙皮素纳米化, 并研究对比了橙皮素与纳米化的橙皮素对 AD 模型大鼠海马组织中的神经性行为活动的影响, 检测了超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷胱甘

收稿日期: 2018-04-02

作者简介: 巢同磊(1989—), 男, 本科。Tel: 15856963715 E-mail: 834290933@qq.com

*通信作者 王欠欠(1990—), 女, 硕士。Tel: 17318561020 E-mail: 1154080308@qq.com

肽还原酶 (GRx)、过氧化氢酶 (CAT) 的活性, 以及丙二醛 (MDA) 和还原型谷胱甘肽 (GSH) 的含量。结果显示, 橙皮素和纳米化橙皮素都能使 AD 大鼠海马区中过氧化物酶 (SOD、GSH-Px、GRx 和 CAT) 的活性和 GSH 的水平升高, MDA 含量降低。并且, 纳米化的橙皮素更有效地抑制了链脲佐菌素 (STZ) 诱导的大鼠海马区的氧化应激损伤。同样, Donato 等^[14]和 Gaur 等^[15]发现橙皮苷 (橙皮素的芸香糖苷化合物) 可以通过增加海马脑源性神经营养因子 (BDNF) 的水平来提高小鼠学习和记忆能力。

根据胆碱能假说, 乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂, 如塔克林、多纳培尔、利瓦提吉和加兰胺等, 在临床中常用来治疗 AD^[16]。Li 等^[17]根据 AChE 的结构特点, 并参考 Luo 等^[18]设计的具有抗老年痴呆症效果的 4-二甲胺类黄酮衍生物的结构特点设计和合成了一系列新的橙皮素衍生物, 作为 AChE 的双靶向抑制剂。结果表明, 与丁酰胆碱酯酶 (BuChE) 相比, 橙皮素衍生物对 AChE 具有更强的抑制和选择性 (选择性指数为 68~305)。双倒数作图法和分子对接研究表明, 这些化合物能够同时将 AChE 的外周阴离子位点 (PAS) 和催化活性位点 (CAS) 作为靶标。同时, 这些衍生物还显示出一种强效的抑制自身诱导的 β -淀粉样蛋白聚合和吸收过氧化氢自由基的活性。其中, 衍生物 4f [3-[N-(4-三氟甲基苯基) 乙酰胺基] 橙皮素] 在低浓度时显著降低了 H_2O_2 导致的肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞的死亡。细胞毒性实验表明, 低浓度的衍生物 4f 不会影响到人骨髓神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的生存能力。因此, 这些橙皮素衍生物可作为潜在的治疗 AD 的多功能药物。

1.2 帕金森病 (Parkinson's disease, PD)

PD 是由于脑内的多巴胺能神经细胞缺失造成的一种神经退行性疾病^[19]。PD 最终会导致患者出现运动和认知功能障碍。Kiasalari 等^[20]评估了橙皮素对纹状体 6-羟多巴胺损伤大鼠的保护作用, 并且探索了其在细胞凋亡、炎症和氧化应激方面可能的作用机制。对纹状体 6-羟多巴胺损伤大鼠每天 ig 给予 50 mg/kg 的橙皮素, 共给药 7 d。结果显示, 橙皮素改善了阿扑吗啡诱导的大鼠旋转不对称行为 ($P<0.05$), 并且缩短了高空窄桥测试中启动时间的延迟和总时长 ($P<0.05$); 能够降低大鼠纹状体中 MDA 含量, 升高 CAT 活性和 GSH 含量 ($P<0.05$), 同时降低了神经胶质原纤维酸性蛋白表达水平, 增

加了 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 的表达, 对标志炎症发生的核转录因子- κ B (NF- κ B) 没有显著影响。Dhingra 等^[21]发现橙皮素可以减轻大鼠氧化应激和增加大脑中的多巴胺和血清素水平, 从而显著改善氟哌丁醇引起的白化大鼠的面部运动障碍和僵死症。因此, 橙皮素有望成为一种新的神经松弛药物引起的迟发性运动障碍的治疗药物。

2 降血糖作用

糖尿病是一组代谢性疾病, 已成为严重的公共卫生问题, 加重了社会和经济负担^[22]。高血糖和高脂血症是糖尿病的常见特征, 导致葡萄糖和脂质代谢、肝脏酶的水平均发生了改变。慢性高血糖症的特点是持续而异常的高餐后血糖水平, 已成为糖尿病发病的关键因素^[23]。根据国际糖尿病联合会 (IDF) 发布的最新统计数据, 2015 年糖尿病患病率约为 8.8%, 预计到 2040 年将上升至 10.4%, 2015 年全球有 500 万人死于糖尿病^[24]。Jayaraman 等^[25]研究了橙皮素对 STZ 诱导的大鼠模型的抗高血糖、抗氧化和抗高脂血作用, 结果发现经过 45 d 的 ig 给药, 大鼠血浆葡萄糖水平显著下降, 且血浆胰岛素和糖原水平显著提高。与对照组大鼠相比, 橙皮素治疗组和格列本脲组大鼠肝脏葡萄糖代谢、脂质谱、酶抗氧化剂以及肝肾毒性的血清生物标志物几乎恢复正常。橙皮素有效地保护 STZ 诱导的大鼠肝脏、肾脏和胰岛素中阳性细胞 β -细胞的正常组织学形态。此项研究与 Constantin 等^[26]报道的橙皮素在离体大鼠肝脏中抑制葡萄糖生成的作用一致。Gong 等^[27]运用分子动力学模拟整合抑制动力学研究发现橙皮素对 α -葡萄糖苷酶具有抑制作用, 应用分子动力学和对接模拟方法, 发现橙皮素的 2 个结构环与 α -葡萄糖苷酶的活性位点 (如 Lys155、Asn241、Glu304、Pro309、Phe311 和 Arg312) 之间相互作用。这些提示了橙皮素具有糖苷抑制作用及抗氧化作用, 可作为一种潜在治疗 2 型糖尿病的药物。

3 抗蛇毒血凝酶作用

毒蛇咬伤是一个全球性的、被忽视的公共卫生问题。2017 年世界卫生组织报道, 每年大约有 550 万人遭受毒蛇咬伤, 约 40 万人死于某些类型的后遗症, 如截肢, 2 万至 12.5 万人死于致命伤。Vander Dos Santos 等^[28]运用凝胶过滤法和反向色谱法 (RP-HPLC) 从罗塔斯的西美斯蛇毒中分离出 2 种蛇毒丝氨酸蛋白酶 1 和 2 (SVSP1、SVSP2), 测定其相对分子质量约为 31 300 和 24 600。使用串联质

谱分析 (Q-TOF) 对 SVSP1 和 SVSP2 进行排序, 利用已知与 2 个目标蛋白同源的丝氨酸蛋白酶结构 (PDB 条目: 4e7n) 进行电脑模拟对接, 结果表明橙皮素是这 2 种蛋白的靶向抑制剂。对橙皮素进行体外实验, 得到了 SVSPs 的动力学参数, 结果表明, 橙皮素可能是一个非竞争性的 SVSP1 和 SVSP2 的抑制剂, 可以作为研究蛇毒蛋白酶的低成本抑制剂。

4 抗纤维化作用

心脏重塑是心脏衰竭 (心力衰竭) 的主要决定因素, 其特征是心脏肥大、纤维化、氧化应激和肌细胞凋亡。Deng 等^[29]采用胸主动脉带结扎 (aortic banding, AB) 诱导的小鼠心力衰竭模型, 通过对心脏质量/体质量、肺质量/体质量、心脏质量/胫骨长度、超声心电图和血液动力学参数、组织学观察以及肥厚性和纤维性标记的基因表达等数据进行评估, 发现橙皮素预防了由 AB 引起的小鼠心脏肥大、纤维化和心脏功能障碍, 并且也减弱了氧化应激和心肌细胞凋亡。进一步研究发现, 橙皮素通过阻断 PKC α / β II-Akt、JNK 和 TGF- β 1-Smad 信号通路抑制心脏重塑。Lin 等^[30]研究发现 1 种新的橙皮素衍生物 7 [8-(*N*-甲基哌嗪基) 橙皮素] 能够通过 Wnt/ β -catenin 途径来抑制血小板源性生长因子 BB (PDGF-BB) 诱发的肝星状细胞的激活和增殖。Li 等^[31]同样发现橙皮素衍生物 11 [6-(4-吗啉基-2-乙基哌嗪基) 橙皮素] 通过对 PTEN/Akt 通路的靶向治疗, 抑制肝星状细胞的活化和增殖。Chen 等^[32]研究发现橙皮素衍生物 14 [4-对氯苯乙亚胺基-7-[*N*-(4-三氟甲基苯甲基) 乙酰胺基] 橙皮素] 通过激活过氧化物酶体增殖剂激活受体- γ (PPAR- γ) 来减轻 CCl₄ 诱发的急性肝损伤的小鼠和脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 的炎症反应。Wang 等^[33]通过体内实验发现橙皮素均可以通过抑制小管上皮间质转化缓解肾间质纤维化。在单侧输尿管阻塞 (UUO) 的小鼠模型中, 橙皮素可以降低梗阻导致的肾损伤并且减少细胞外基质成分 I 型胶原的沉积 ($P < 0.05$)。此外, 橙皮素可显著抑制上皮间质转化, 减少 α -平滑肌激动蛋白和上皮细胞钙黏蛋白的表达 ($P < 0.05$)。同时, 其还抑制了 UUO 小鼠和转化生长因子- β (TGF- β 1) 处理的大鼠肾 NRK-52E 细胞的 hedgehog 信号通路。这些研究结果表明, 橙皮素可能通过对抗 hedgehog 基因信号通路来抑制体内外的上皮间质转化和肾纤维化。Ma 等^[34]发现橙皮素通过抑制 NF- κ B 通路介导的炎症

反应来减弱呼吸机诱发的急性肺损伤。大鼠分别 ig 不同质量浓度 (10、20、40 mg/kg) 的橙皮素, 2 h 采取机械通气引起大鼠急性肺损伤。随后将大鼠随机分成 6 组, 与模型组相比, 橙皮素显著改善了大鼠肺组织的组织学结构, 并且使急性肺损伤大鼠的支气管肺泡灌洗液中的湿/干质量值降低, 同样降低了骨髓过氧化物酶活性和蛋白质浓度, 抑制了肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 和巨噬细胞炎症蛋白-2 (MIP-2) 的产生。这些结果表明, 橙皮素可能是一种用于预防呼吸机诱发的急性肺损伤的潜在药物。橙皮素抗纤维化的主要作用机制见表 1。

表 1 橙皮素抗纤维化作用机制

Table 1 Mechanisms of anti-fibrosis of hesperetin

纤维化模型	通路
心脏纤维化	PKC α / β II-Akt、JNK、TGF- β 1-Smad
肝纤维化	Wnt/ β -catenin、PTEN/Akt、PPAR- γ
肾纤维化	hedgehog
肺纤维化	NF- κ B

5 抗肿瘤作用

Elango 等^[35]发现在人肺癌 H522 细胞中, 橙皮素诱发了一种独立于 p53 途径之外的细胞信号通路, 橙皮素上调了 H522 细胞中 Fas、Fas 相关死亡域蛋白 (FADD) 和 caspase-8 蛋白的表达水平, 并降低了 caspase-3、caspase-9、p53 和 Bax 蛋白的表达水平。结果表明, 橙皮素不仅通过 p53 和 Bax 的途径诱导了细胞凋亡, 且触发了由死亡受体组成的 FADD/caspase-8 依赖的凋亡途径。Babukumar 等^[36]研究橙皮素对 7,12-二甲基苯丙蒽 (DMBA) 诱导的仓鼠颊囊鳞状细胞癌的影响, 通过对脂质过氧化 (LPO) 副产物、酶的状态、非酶类抗氧化剂、解毒剂等因素的考察对其化学预防作用进行了评价, 结果表明, 橙皮素能够抑制 DMBA 诱导的仓鼠鳞状细胞癌。Shirzad 等^[37]探讨了橙皮素对前列腺癌 PC3 细胞的细胞周期、IL-6 基因的表达以及一些磷酸化的信号通路的生物学效应。尽管 IL-6 基因表达和磷酸化的 Akt、STAT3 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 蛋白表达水平升高, 但是橙皮素使 PC3 细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期, 可以使一些周期相对应的化疗药更好地应用于 PC3 细胞。Adan 等^[38]研究发现, 橙皮素可以幼小细胞白血病 HL60 细胞的周期阻滞于 G₀/G₁ 期和 G₂/M 期。Bodduluru 等^[39]发现橙皮素具有潜在的化疗活性, 可以对抗苯并芘导致

的瑞士白化病小鼠肺癌。毛晨梅等^[40]探究了橙皮素对 P-选择素介导的乳腺癌 MDA-MB-231 细胞转移的影响,结果表明,橙皮素具有抑制 MDA-MB-231 细胞生长的能力,可以阻断 P-选择素诱导的 MDA-MB-231 细胞迁移及其与内皮细胞的黏附。刘治慧等^[41]发现橙皮素能够抑制舌癌 Tca8113 细胞增殖并诱导其发生细胞凋亡,使其细胞周期停滞于 G₀/G₁ 期。

Jung 等^[42]合成了 12 个橙皮素衍生物并且评价了其对人体结肠癌 HCT116 细胞凋亡的影响,发现橙皮素 7-丁酸盐衍生物的半数抑制浓度 (IC₅₀) 小于橙皮素,并且通过 JNK 通路诱导了细胞凋亡。赵雨欣等^[43]合成了 1 种新型橙皮素衍生物 HY-12,并且研究其体外对肝癌 SMMC-7721 细胞的促凋亡作用及其机制,发现橙皮素衍生物 HY-12 有明显抑制 SMMC-7721 细胞增殖的作用,其机制可能是通过调节 Bcl-2、Bax 表达以诱导细胞凋亡。橙皮素抗肿瘤的主要作用机制见表 2。

表 2 橙皮素抗肿瘤作用机制

Table 2 Mechanisms of anti-tumor of hesperetin

肿瘤细胞	通路
肺癌 H522 细胞	p53、Bax、FADD/caspase-8
前列腺癌 PC3 细胞	p-Akt、STAT3、ERK1/2
人类结肠癌 HCT116 细胞	JNK
肝癌 SMMC-7721 细胞	Bcl-2、Bax

6 其他作用

Xue 等^[44]研究了橙皮素对人骨髓间充质干细胞分化的影响及其相关机制,体外实验结果显示,橙皮素可能通过 ERK 和 Smad 信号通路促进了人骨髓间充质干细胞的成骨分化。利用大鼠截骨模型,证明了人骨髓间充质干细胞与橙皮素/明胶海绵状支架结合在一起,在体内加速了骨折愈合。由于其低成本,橙皮素可作为骨组织工程或外科骨折治疗的生长因子。Shimouchi 等^[45]发现橙皮素水分散体在缺血导致的视网膜再灌注损伤疾病治疗中具有神经保护作用。Nakazawa 等^[46]同样发现橙皮素可以通过在晶状体水溶蛋白中维持伴生活动而延缓亚硒酸盐诱导的白内障手术中晶状体浑浊化的进程。

近年来,有关橙皮素衍生物的研究越来越多。Wang 等^[47]和 Ding 等^[48]合成了一系列橙皮素衍生物并且评价了其抗炎活性,发现衍生物比橙皮素具有更高的抗炎活性。同样,为了更好地发挥橙皮素的作用,Menezes 等^[49]发现在聚酰胺中加入纳米化的

橙皮素脂质体,可以成为一种新的治疗慢性静脉机能不全等相关疾病的治疗手段。Mary Lazer 等^[50]合成了橙皮素的壳聚糖叶酸纳米颗粒 (CHF),并且分别测定了橙皮素和 CHF 对人结肠癌 HCT15 细胞的 IC₅₀ 值,结果显示橙皮素的 IC₅₀ 值是 190 μmol/L,而 CHF 的 IC₅₀ 值只有 28 μmol/L,这些结果表明纳米化技术的应用不仅提高了橙皮素的水溶性,也大大提高了其生物利用度。

7 结语

橙皮素及其衍生物对中枢神经系统相关疾病 (如 AD、PD) 具有保护作用;对糖尿病中血糖的升高和 α-葡萄糖苷酶具有抑制作用;对蛇毒相关蛋白酶具有靶向抑制作用;对心脏、肝、肺以及肾纤维化具有逆转作用;对各种肿瘤细胞具有促凋亡作用以及促进骨骼生长和保护视神经等作用。由于橙皮素及其衍生物结构不同,且各器官纤维化的主要激活通路存在差异,使得橙皮素及其衍生物通过多种信号途径来抑制纤维化的进程。通过检测橙皮素及其衍生物对各种肿瘤细胞的作用以及作用机制,发现橙皮素及其衍生物能够促进凋亡相关基因的表达 (如 Bax、Bcl-2、FADD/caspase-8),并且使细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,从而抑制了肿瘤细胞的增殖。作为天然化合物,橙皮素具有来源丰富、产量大、生产成本低、生物活性确切、毒副作用小等优点,但存在水溶性差和生物利用度低等缺点。随着橙皮素衍生物的合成和生物技术药物制剂的运用,橙皮素的水溶性和生物利用度等方面的劣势得到改善。因此,橙皮素是一种具有广阔的应用前景和开发价值的药用资源,鉴于其药理作用比较广泛,可能会导致选择性较低,因此需要进一步对其作用机制和靶向性方面进行研究,以期将其开发成为更有效的药物。

参考文献

- [1] Erlund I, Meririnne E, Alfthan G, *et al.* Plasma kinetics and urinary excretion of the flavanones naringenin and hesperetin in humans after ingestion of orange juice and grapefruit juice [J]. *J Nutr*, 2001, 131(2): 235-241.
- [2] Ameer B, Weintraub R A, Johnson J V, *et al.* Flavanone absorption after naringin, hesperidin, and citrus administration [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1996, 60(1): 34-40.
- [3] Li R, Cai L, Xie X F, *et al.* 7, 3'-dimethoxy hesperetin inhibits inflammation by inducing synovial apoptosis in rats with adjuvant-induced arthritis [J]. *Immunopharmacol*

- Immunotoxicol*, 2013, 35(1): 139-146.
- [14] Wang J, Zhu H, Yang Z, *et al.* Antioxidative effects of hesperetin against lead acetate-induced oxidative stress in rats [J]. *Indian J Pharmacol*, 2013, 45(4): 395-398.
- [15] Itoh K, Masuda M, Naruto S, *et al.* Antiallergic activity of unripe *Citrus hassaku* fruits extract and its flavanone glycosides on chemical substance-induced dermatitis in mice [J]. *J Nat Med*, 2009, 63(4): 443-450.
- [6] 江 端. 橙皮素对小鼠压力负荷诱导的心脏重构的保护作用及机制 [D]. 武汉: 武汉大学, 2014.
- [7] 沈 旭, 许容颜, 黄尚辉, 等. 柑橘黄酮生物活性及其抗癌活性的研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 601.
- [8] Huang Y C, Liu K C, Chiou Y L. Melanogenesis of murine melanoma cells induced by hesperetin, a *Citrus* hydrolysate-derived flavonoid [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(3/4): 653-659.
- [9] Grimm M O, Regner L, Mett J, *et al.* Tocotrienol affects oxidative stress, cholesterol homeostasis and the amyloidogenic pathway in neuroblastoma cells: Consequences for Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, doi: 10.3390/ijms17111809.
- [10] Adalier N, Parker H. Vitamin E, turmeric and saffron in treatment of Alzheimer's disease [J]. *Antioxidants*, 2016, doi: 10.3390/antiox5040040.
- [11] Khunnawutmanotham N, Chimnoi N, Saparpakorn P, *et al.* Synthesis and anti-acetylcholinesterase activity of scopoletin derivatives [J]. *Bioorg Chem*, 2016, doi: 10.1016/j.bioorg.2015.12.002.
- [12] Wei L, Deng W, Cheng Z, *et al.* Effects of hesperetin on platelet-derived growth factor-BB-induced pulmonary artery smooth muscle cell proliferation [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 955-960.
- [13] Kheradmand E, Moghaddam A H. Neuroprotective effect of hesperetin and nano-hesperetin on recognition memory impairment and the elevated oxygen stress in rat model of Alzheimer's disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.047.
- [14] Donato F, de Gomes M G, Goes A T, *et al.* Hesperidin exerts antidepressantlike effects in acute and chronic treatments in mice: Possible role of *L*-arginine-NOcGMP pathway and BDNF levels [J]. *Brain Res Bull*, 2014, doi: 10.1016/j.brainresbull.014.03.004.
- [15] Gaur V, Kumar A. Hesperidin pre-treatment attenuates NO-mediated cerebral ischemic reperfusion injury and memory dysfunction [J]. *Pharmacol Rep*, 2010, 62(4): 635-648.
- [16] Kandemirli F, Saracoglu M, Kovalishyn V. Human acetylcholinesterase inhibitors: Electronic-topological and neural network approaches to the structure-activity relationships study [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2005, 5(5): 479-487.
- [17] Li B, Huang A L, Zhang Y L, *et al.* Design, synthesis and evaluation of hesperetin derivatives as potential multifunctional anti-Alzheimer agents [J]. *Molecules*, 2017, doi: 10.3390/molecules22071067.
- [18] Luo W, Wang T, Hong C, *et al.* Design, synthesis and evaluation of 4-dimethylamine flavonoid derivatives as potential multifunctional anti-Alzheimer agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, doi: 10.1016/j.ejmech.2016.06.022.
- [19] Massano J, Bhatia K P. Clinical approach to Parkinson's disease: Features, diagnosis, and principles of management [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(6): a008870.
- [20] Kiasalari Z, Khalili M, Baluchnejadmojarad T, *et al.* Protective effect of oral hesperetin against unilateral striatal 6-hydroxydopamine damage in the rat [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(5): 1065-1072.
- [21] Dhingra D, Goswami S. Protective effect of hesperetin against haloperidol-induced orofacial dyskinesia and catalepsy in rats [J]. *Nutr Neurosci*, 2017, doi: 10.1080/1028415X.2017.1338549.
- [22] Kandouli C, Cassien M, Mercier A, *et al.* Antidiabetic, antioxidant and antiinflammatory properties of water and n-butanol soluble extracts from *Saharian Anvillea radiata* in high-fat-diet fed mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.jep.2017.06.042.
- [23] Erickson M L, Little J P, Gay J L, *et al.* Effects of post meal exercise on postprandial glucose excursions in people with type 2 diabetes treated with add-on hypoglycemic agents [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, doi: 10.1016/j.diabres.2017.02.015.
- [24] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J D, Huang Y, *et al.* IDF diabetes atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- [25] Jayaraman R, Subramani S, Sheik Abdullah S H. Antihyperglycemic effect of hesperetin, a citrus flavonoid, extenuates hyperglycemia and exploring the potential role in antioxidant and antihyperlipidemic in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.102.
- [26] Constantin R, Constantin R P, Bracht A, *et al.* Molecular mechanisms of citrus flavanones on hepatic gluconeogenesis [J]. *Fitoterapia*, 2014, doi: 10.1016/j.fitote.2013.11.003.

- [27] Gong Y, Qin X Y, Zhai Y Y, *et al.* Inhibitory effect of hesperetin on α -glucosidase: Molecular dynamics simulation integrating inhibition kinetics [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.03.072.
- [28] Vander Dos Santos R, Villalta-Romero F, Stanisic D, *et al.* Citrus bioflavonoid, hesperetin, as inhibitor of two thrombin-like snake venom serine proteases isolated from *Crotalus simus* [J]. *Toxicon*, 2018, doi: 10.1016/j.toxicon.2018.01.005.
- [29] Deng W, Jiang D, Fang Y, *et al.* Hesperetin protects against cardiac remodelling induced by pressure overload in mice [J]. *J Mol Histol*, 2013, 44(5): 575-585.
- [30] Lin X, Kong L N, Huang C, *et al.* Hesperetin derivative-7 inhibits PDGF-BB-induced hepatic stellate cell activation and proliferation by targeting Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2): 311-320.
- [31] Li W X, Chen X, Yang Y, *et al.* Hesperitin derivative-11 suppress hepatic stellate cell activation and proliferation by targeting PTEN/Akt pathway [J]. *Toxicology*, 2017, doi: 10.1016/j.tox.2016.11.004.
- [32] Chen X, Ding H W, Li H D, *et al.* Hesperetin derivative-14 alleviates inflammation by activating PPAR- γ in mice with CCl₄-induced acute liver injury and LPS-treated RAW264. 7 cells [J]. *Toxicol Lett*, 2017, doi: 10.1016/j.toxlet.2017.04.008.
- [33] Wang H W, Shi L, Xu Y P, *et al.* Hesperetin alleviates renal interstitial fibrosis by inhibiting tubular epithelial-mesenchymal transitionand [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3713-3719.
- [34] Ma H, Feng X. Hesperetin attenuates ventilator-induced acute lung injury through inhibition of NF- κ B-mediated inflammation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.ejphar.2015.11.038.
- [35] Elango R, Athinarayanan J, Subbarayan V P, *et al.* Hesperetin induces an apoptosis-triggered extrinsic pathway and a p53-independent pathway in human lung cancer H522 cells [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, doi: 10.1080/10286020.2017.1327949.
- [36] Babukumar S, Vinothkumar V, Velu P, *et al.* Molecular effects of hesperetin, a citrus flavanone on 7,12-dimethylbenz (a) anthracene induced buccal pouch squamous cell carcinoma in golden Syrian hamsters [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2017, 123(4): 265-278.
- [37] Shirzad M, Heidarian E, Beshkar P. Biological effects of hesperetin on interleukin-6/phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 pathway signaling in prostate cancer PC3 cells [J]. *Pharmacog Res*, 2017, 9(2): 188-194.
- [38] Adan A, Baran Y. The pleiotropic effects of fisetin and hesperetin on human acute promyelocytic leukemia cells are mediated through apoptosis, cell cycle arrest, and alterations in signaling networks [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(11): 8973-8984.
- [39] Bodduluru L N, Kasala E R, Barua C C, *et al.* Antiproliferative and antioxidant potential of hesperetin against benzo(a)pyrene-induced lung carcinogenesis in Swiss albino mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, doi: 10.1016/j.cbi.2015.10.020.
- [40] 毛晨梅, 郁丹红, 桂 环. 橙皮素抑制 P-选择素诱导的乳腺癌转移作用机制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 714-721.
- [41] 刘治慧, 杨 巍. 橙皮素对舌癌细胞的生长抑制作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2015, 41(3): 558-562.
- [42] Jung K Y, Park J, Han Y S, *et al.* Synthesis and biological evaluation of hesperetin derivatives as agents inducing apoptosis [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(1): 397-407.
- [43] 赵雨欣, 孙莹茵, 黄 成, 等. 橙皮素衍生物对肝癌细胞 SMMC-7721 的促凋亡作用 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(7): 1003-1007.
- [44] Xue D, Chen E, Zhang W, *et al.* The role of hesperetin on osteogenesis of human mesenchymal stem cells and its function in bone regeneration [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 21031-21043.
- [45] Shimouchi A, Yokota H, Ono S, *et al.* Neuroprotective effect of water-dispersible hesperetin in retinal ischemia reperfusion injury [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2016, 60(1): 51-61.
- [46] Nakazawa Y, Oka M, Tamura H. Effect of hesperetin on chaperone activity in selenite-induced cataract [J]. *Open Med-Warsaw*, 2016, 11(1): 183-189.
- [47] Wang Q Q, Shi J B, Chen C, *et al.* Hesperetin derivatives: Synthesis and anti-inflammatory activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(5): 1460-1465.
- [48] Ding H W, Huang A L, Zhang Y L, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of hesperetin derivatives as potent anti-inflammatory agent [J]. *Fitoterapia*, 2017, doi: 10.1016/j.fitote.2017.07.016.
- [49] Menezes P D, Frank L A, Lima B D, *et al.* Hesperetin-loaded lipid-core nanocapsules in polyamide: A new textile formulation for topical drug delivery [J]. *Int J Nanomed*, 2017, doi: 10.2147/IJN.S124564.
- [50] Mary Lazer L, Sadhasivam B, Palaniyandi K, *et al.* Chitosan-based nano-formulation enhances the anticancer efficacy of hesperetin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107: 1988-1998.