

• 综 述 •

柚皮素纳米制剂的药理作用研究进展

王 锐¹, 王明月¹, 王向涛², 郭一飞^{2*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

摘 要: 柚皮素是一种具有多种生物活性的天然黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用。随着现代分子生物技术和纳米技术的进步, 越来越多的研究对柚皮素进行纳米化处理, 并且在提高溶解度、改善吸收、提高靶向性、提高抗肿瘤活性、降低不良反应等方面取得了一定进展。通过查阅国内外文献, 对柚皮素纳米制剂的药理作用研究进行综述, 为其后续研发提供必要的思路 and 参考。

关键词: 柚皮素; 纳米制剂; 药理作用; 抗炎; 抗氧化; 抗肿瘤

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)09-1923-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.041

Research progress on pharmacological effects of naringenin nanoparticles

WANG Rui¹, WANG Ming-yue¹, WANG Xiang-tao², GUO Yi-fei²

1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

Abstract: Naringenin is a kind of natural flavonoid compound with multiple biological activities and it has the pharmacological effects of anti-inflammatory, antioxidation, antitumor effects and so on. With the progress of modern molecular biotechnology and nanotechnology, more and more researches have been performed on naringenin nano crystallization, and some progress has been made in improving the solubility, absorption and targeting, enhancing anti-tumor activity, reducing adverse reactions. In this paper, we summarized pharmacology of naringenin nanoparticles on the basis of domestic and overseas literature, and provided necessary ideas and references for the future development.

Key words: naringenin; nanoparticles; pharmacological effects; anti-inflammatory; antioxidation; antitumor

柚皮素是一种天然存在的二氢黄酮类化合物, 柚皮苷的苷元^[1], 广泛存在芸香科植物中, 在西柚的质量分数达 0.14~0.53 mg/g^[2], 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化等多种药理活性^[3]。按照生物药剂学分类系统, 柚皮素属于 BCS II 类药物, 即低溶解高渗透类药物。由于柚皮素在水中的溶解性差 (46 μg/mL), 口服后溶出缓慢、生物利用度低 (仅为 5.8%), 限制了其临床应用^[4]。纳米药物递送系统作为一种良好的功能性纳米载体被广泛应用

于制药领域, 可增加难溶性药物的疗效、提高药物的生物相容性和靶向性、降低毒副作用并延长药物在体内的循环时间, 抵抗多药耐药性等^[5]。多种新型纳米药物递送系统如纳米脂质体、纳米粒、纳米乳和纳米晶等已被广泛研究, 一些纳米药物递送系统已用于临床, 特别是癌症的治疗^[6]。本文就近年来柚皮素纳米制剂的药理作用研究进行了归纳总结, 期望能够为柚皮素新型纳米制剂的后续研发和人类大健康保障提供借鉴和参考。

收稿日期: 2020-07-26

基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项 (2018YFC1706700); 黑龙江省自然科学基金资助项目 (H201472)

作者简介: 王 锐, 教授, 博士, 研究方向为中药新药与新剂型。E-mail: wrdx@sina.com

*通信作者 郭一飞, 副研究员, 博士, 从事中药新药与纳米制剂研究。E-mail: 313714284@qq.com

1 抗肿瘤

目前,柚皮素主要通过抑制炎症和生存信号通路(如 NF- κ B、MAPK 和 AKT)降低癌细胞的增殖并诱导细胞凋亡^[7],而纳米药物递送系统可实现在肿瘤中的高渗透、长滞留性(EPR 效应),提高柚皮素的生物利用度和抗肿瘤效应。通过研究,人们发现柚皮素纳米制剂对于乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胰腺癌、肺癌等多种肿瘤均具有很好的疗效。

1.1 结肠癌

Soluthin MD 是一种以麦芽糊精为主要成分的亲水性化合物,具有优异的增溶性、可生物降解性和生物相容性。Chaurasia 等^[8]将柚皮素与 Soluthin MD 偶联制备了柚皮素纳米粒,大鼠药动学实验表明纳米粒口服生物利用度为柚皮素的 116 倍,人结肠癌细胞(Colon-26)体外毒性研究表明纳米粒细胞毒性为柚皮素的 21 倍,半数抑制浓度(IC₅₀)为 0.8 μ g/mL。此外,荷瘤小鼠模型的建立表明 40 mg/kg 柚皮素纳米粒能够明显抑制肿瘤生长,30 d 存活率达 100%。Eudragit E100(EE100)阳离子共聚物可通过静电引力与肿瘤表面大量负电荷作用产生更高的效率。Chaurasia 等^[9]还采用乳化-扩散-蒸发法制备了柚皮素-EE100 阳离子共聚物纳米粒(NRG-EE100-NPs)。体内药动学表明 NRG-EE100-NPs 口服生物利用度为游离柚皮素的 96 倍,体外 Colon-26 细胞毒性为游离柚皮素的 16 倍。体内抗肿瘤研究表明与游离柚皮素相比,NRG-EE100-NPs 能明显抑制肿瘤的生长,40 mg/kg 口服 30 d 生存率为 83.33%,是游离柚皮素的 2.5 倍。这种由纳米粒子介导的被动靶向递送的方法可能会克服“仅注射”结肠癌化疗药物引起的副作用。Gurunathan 等^[10]合成了柚皮素的银纳米粒(AgNPs)。CCK-8 和 BrdU 细胞增殖实验研究显示,5 μ g/mL AgNPs 使人结肠癌细胞(HCT116)线粒体活性下降到 50%,抑制细胞增殖。乳酸脱氢酶释放法表明 AgNPs 剂量相关性增强对 HCT116 细胞的细胞毒作用。AgNPs 使 HCT116 细胞内活性氧含量、丙二醛生成增加,线粒体膜电位下降,线粒体功能障碍受损并减少了 ATP 生成。DNA 片段化分析表明 AgNPs 引起 DNA 片段化,并最终诱导 HCT116 细胞凋亡。RNA 测序分析和生物信息学分析进一步表明 AgNPs 抑瘤作用机制是通过 DNA 损伤诱导细胞凋亡,线粒体功能障碍和 p53 效应蛋白异常调控后的细胞周期阻滞联合介导的。

1.2 胰腺癌

Akhter 等^[11]使用聚乳酸-羟基乙酸共聚物为载体,采用乳化扩散蒸发法制备柚皮素纳米混悬剂。胰腺癌体外细胞毒性显示其在 24、48 h 时的 IC₅₀ 分别为 48.89、44.70 μ g/mL,体外表现出良好的抗肿瘤效果。

1.3 皮肤癌

George 等^[12]制备了纳米水凝胶(HIS-CHGZ),溶胀法载入柚皮素。高浓度柚皮素纳米水凝胶(HIS-CHGZ-NRG)与 L929 细胞的生物相容性表明它们支持正常的细胞存活,人皮肤癌细胞(A431)体外研究显示,与游离药物相比,使用 HIS-CHGZ 递送药物可使细胞毒性提高 15 倍,IC₅₀ 为 35 μ g/mL,该载体形式有望成为有针对性的抗癌应用新型纳米载体。

1.4 乳腺癌

肿瘤细胞中的 P 糖蛋白是主要的外排转运蛋白,可使得肿瘤细胞内药物浓度降低至有效浓度以下导致细胞耐药,TPGS 可抑制 P 糖蛋白的外排转运功能从而将药物转运到 P-gp 介导的多药耐药癌细胞中。Rajamani 等^[13]以 TPGS 为稳定剂制备了柚皮素纳米混悬剂(NRGNS)。体外细胞实验显示 NRGNS 对乳腺癌细胞(MCF-7)的细胞毒性增强,50 μ g/mL 存活率仅为 22.65%。NRGNS 剂量相关性地提高了 MCF-7 细胞内活性氧水平、线粒体膜电位、caspase-3 活性,细胞内脂质过氧化水平升高,谷胱甘肽水平降低,并伴随着明显的凋亡形态学变化(膜起泡、核碎裂),说明氧化应激是诱导细胞损伤的关键机制。此外,NRGNS 口服给药延长了 DLA 肿瘤小鼠的生存期,癌细胞数和肿瘤质量明显降低。基于上述结果,可以得出结论,通过体外和体内模型研究,NRGNS 对 DLA 肿瘤有显著的抗癌活性,但对 MCF-7 乳腺癌的体内抗肿瘤作用并没有报道。Sandhu 等^[14]将柚皮素与肿瘤化疗药物他莫昔芬共载于自乳化纳米乳给药系统(TMx-NRG-SNEDDS)协同治疗乳腺癌,含脂质的 TMx-NRG-SNEDDS 会增加共递送药物的细胞摄取,产生相同的细胞毒性所需的药物剂量大大降低,细胞凋亡率达 84.7%。药动学研究表明最大血药浓度(C_{max})和药时曲线下面积(AUC)分别是游离药物的 7.3、11.4 倍,并伴随吸收速率加快,生物利用度显著提高。模型小鼠体内研究与组织病理学研究发现 TMx-NRG-SNEDDS 明显抑制了肿瘤的生长,存活

率显著提高,生物相容性、安全性良好。

1.5 肺癌

Kumar 等^[15]采用离子凝胶法制备了载柚皮素壳聚糖纳米粒(CS-NPs/NRG)。DPPH、一氧化氮和羟基自由基清除实验表明CS-NPs/NRG具有明显的自由基清除活性;体外细胞实验发现CS-NPs/NRG较高浓度(100 $\mu\text{g/mL}$)时对成纤维细胞(3T3)无毒性,且低浓度(10 $\mu\text{g/mL}$)使得A549细胞活力降低至20%以下,具有一定的抗癌活性。然而,有必要进行动物研究,以明确柚皮素壳聚糖纳米粒体内抗肿瘤作用。CD44细胞黏附因子在肿瘤组织中高表达,而透明质酸可特异性靶向CD44受体,其修饰的药物接近过表达受体时能迅速内化,递送到肿瘤细胞,有效抑制肿瘤生长,常被用于药物载体的表面修饰。Parashar^[16]制备了柚皮素-透明质酸-壳聚糖-聚己内酯聚合物纳米粒(NRG-HA@CH-PCL-NP)。体外细胞研究显示,NRG-HA@CH-PCL-NP对非小细胞肺癌细胞(A549)有明显的毒性($\text{IC}_{50}=1.45 \mu\text{g/mL}$),引起细胞G₂/M期阻滞,细胞生长、分裂受限,且对巨噬细胞作用安全;乌拉坦诱发的大鼠肺肿瘤实验、生化指标评估表明ig NRG-HA@CH-PCL-NP可显著减缓肿瘤的发展,降低氧化应激反应,对肺癌预防和治疗效果显著。

1.6 宫颈癌

Fuster 等^[17]通过分子间相互作用产生物理吸附合成了柚皮素-丝素蛋白纳米粒。体外细胞毒性研究表明,250 $\mu\text{g/mL}$ 柚皮素-丝素蛋白纳米粒可将HeLa细胞活力减低50%,具有一定的抗肿瘤活性,且健康细胞的存活率几乎不受影响。

目前柚皮素抗肿瘤递送系统多是被动靶向递送药物。这种被动靶向制剂容易被巨噬细胞摄取,药物到达特定靶位存在一定困难。而针对性地对载药微粒进行表面修饰的主动靶向制剂则因其连有的特定配体定向运送至不同肿瘤靶区发挥药效。其抗肿瘤作用机制多与纳米药物递送系统增强肿瘤细胞对药物的敏感性、摄取能力,肿瘤靶向性,诱导肿瘤细胞周期阻滞和细胞凋亡有关。

2 抗炎

柚皮素能够抑制环氧化酶2的表达从而减少前列腺素合成,还能减少免疫细胞激活后产生的炎症因子TNF- α 、IL-6、NF- κB ^[18],抑制细胞因子mRNA表达,促进溶酶体依赖性细胞因子蛋白降解^[7]。纳米制剂可进一步增强其抗炎活性,抑制炎症因子上

调和炎症介质释放,靶向定位纳米载药则有望将药物输送到特定部位发挥最大疗效。

Sangpheak 等^[19]将柚皮素与 β -环糊精甲基化衍生物(DM- β -CD)络合形成可溶性络合物(NRG-DM- β -CD)。25、50 $\mu\text{g/mL}$ NRG-DM- β -CD同游离药物组都显著减少了脂多糖刺激的巨噬细胞促炎性因子IL-6的分泌,增强了抗炎活性。Kumar 等^[20]以聚乙烯吡咯烷酮(PVP)为亲水性载体制备了柚皮素纳米粒。大鼠体内毒理学研究表明,50 mg/kg柚皮素纳米粒无肝毒性标记物和血液参数的改变。逆转录-聚合酶链反应中IL-6、IL-1、NF- κB 和TNF- α 炎症因子的标准化mRNA表达证实了柚皮素纳米粒对应激信号级联反应和炎症有一定的调节作用。为使纳米药物更多浓集于血管炎症易感部位,Fuor 等^[21]制备了血管细胞黏附蛋白1(VCAM-1)靶向柚皮素脂质纳米乳(V-NRG/LN)。体外细胞研究表明V-NRG/LN对TNF- α 激活的EA.hy926人脐静脉内皮细胞有更高的靶向性,抑制了人单核细胞(THP-1)的黏附和迁移;实时PCR和免疫印迹实验表明V-NRG/LN使得TNF- α 激活的人内皮细胞炎症因子单核细胞趋化蛋白-1 mRNA表达水平与空白纳米组相比减少1/2,抑制了促炎转录因子NF- κB 的上调。表明柚皮素靶向脂质纳米乳具有更好的抗炎活性。王则涛等^[22]使用静电纺丝技术制备了具有良好生物相容性的聚己内酯/柚皮素纳米纤维膜,增强了软骨细胞的增殖能力;实时定量聚合酶链反应分析显示炎症标志基因MMP3、MMP13、IL-1、IL-6表达明显降低,软骨标志基因COL2a1表达明显增高,对大鼠软骨细胞退行性变有一定的修复作用。

3 抗氧化

抗氧化是抗氧化自由基的简称,抗氧化剂直接作用于自由基或间接消耗掉生成自由基的物质,以防止氧化反应的进一步发生。柚皮素的抗氧化能力归因于其芳香环中的三羟基结构^[20],可减轻小分子淀粉样 β 蛋白诱导的氧化应激^[23]、下调炎症介导的一氧化氮的过量产生^[24]而发挥抗氧化作用。制成纳米制剂后,可增强羟基自由基、DPPH、ABTS自由基清除力,也可与具有抗氧化活性的药物协同作用提高抗氧化能力。

刘艳新等^[25]以纤维素纳米晶体为载体成功制备了柚皮素纳米复合物。当柚皮素浓度为50 $\mu\text{g/mL}$ 时,羟基自由基清除率达44.3%,柚皮素的体外抗

氧化活性显著提高。核壳结构纳米粒将药物包裹在纳米粒的核心,不易于受肠道代谢影响。Maity 等^[26]制备了载有柚皮素的壳聚糖/藻酸盐核壳结构纳米粒。体内毒性研究显示空腹血糖、胆固醇、三酰甘油、血清 ALT、AST 和 ALP 水平变化无显著差异,纳米粒在大鼠肝脏和肠组织无毒。链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠体内研究显示,50 mg/kg 柚皮素纳米粒口服可很好地降低游离铁含量,增强花生四烯酸代谢、脱氧核糖降解,改善氧化应激状态,使血糖标准化,有明显的抗糖尿病效果。Gaba 等^[27]制备了柚皮素纳米乳。多重行为学研究(平衡木测试、肌肉协调试验、握力试验、强迫游泳试验和动作障碍试验)表明柚皮素纳米乳鼻腔给药使得 6-羟基多巴胺诱导的帕金森大鼠运动受损恢复,纳米乳鼻腔给药联合左旋多巴口服给药效果更佳。DPPH 抗氧化研究表明自由基清除效果与抗坏血酸相当;柚皮素纳米乳联合左旋多巴鼻腔给药大鼠脑匀浆血清谷胱甘肽、超氧化物歧化酶水平明显升高,丙二醛水平显著降低。上述实验表明柚皮素纳米乳鼻腔给药有效减轻帕金森大鼠氧化应激损伤。Ahmad 等^[28]制备了柚皮素温敏凝胶。超高效液相色谱-电喷雾飞行时间串联质谱法对血浆和脑内药动学参数定量测定显示 10 mg/kg 鼻腔给药后柚皮素温敏凝胶脑部相对生物利用度是血液的 12 倍。脑缺血大鼠的神经行为(自发活动和握力)明显改善;硫代巴比妥酸反应物显著增高,内源性抗氧化酶显著降低,抗氧化活性提高;梗死体积缩小;脑和鼻黏膜组织微观结构未表现任何毒理学反应,生物安全性良好。Yu 等^[29]以 DPPC 为载体制备了柚皮素二棕榈酰磷脂酰胆碱磷脂复合物干粉吸入剂(NPDPIs)。免疫荧光法表明 NPDPIs 大鼠气管给药(3 mg/只)显著抑制了丝裂原蛋白活化激酶途径中 P38 的磷酸化,NPDPIs 可通过上调超氧化物歧化酶水平、下调总蛋白的浓度,抑制氧化应激,减轻炎症反应;实时 PCR 显示 NPDPIs 可逆转大鼠急性肺损伤导致的环氧化酶-2 和细胞间黏附分子-1 高水平表达。为柚皮素治疗急性肺损伤提供借鉴。Joshi 等^[30]制备了柚皮素聚合物纳米粒,人永生表皮细胞(HaCaT)毒性评价显示 48 h 细胞存活率大于 85%,表明纳米粒无皮肤毒性;体外抗氧化实验表明纳米粒有较强的 ABTS 自由基清除能力($IC_{50}=15.44 \mu\text{g/mL}$);进一步制备成防晒霜,其透皮量、皮肤沉积量分别提高了 1.47、28 倍,显示出聚合物纳米粒涂敷后可保

留在角质层和表皮层,有良好的皮肤渗透性。Wang 等^[31]将 PVP K-17PF 与柚皮素自组装成柚皮素纳米复合物(17PF-NRG)。ABTS 自由基清除实验显示 17PF-NRG 呈剂量和时间相关性提高柚皮素的体外抗氧化活性;体外细胞相容性实验表明 24 h 人角膜上皮细胞活力>97%;体内眼耐受性实验表明眼组织未观察到任何病理性变化,5 mg/mL 17PF-NRG 即表现出很强的抗炎作用。这些结果表明,17PF-NRG 复合眼液具有良好的眼部通透性,提高柚皮素抗氧化性的同时保留了柚皮素的抗炎作用,耐受性良好,眼部药物递送存在巨大的潜力。

4 抗菌

柚皮素能通过改变膜脂肪酸的组成来增加细胞膜的流动性,下调 sigma 因子、rpoS 和 sig B 基因的表达,以沟槽结合的作用模式靶向结合至基因组 DNA 的 A-T 碱基富集区,扰动 DNA 双螺旋结构导致其发生聚集作用,引起细胞死亡^[32]。羟基磷灰石是人骨骼主要成分,可作为抗生素和抗癌药物的生物相容性载体,核壳结构纳米粒具有优良的载药能力,最大程度地减少药物突释,基于以上因素,Padmanabhan 等^[33]制备了以羟基磷灰石为核,以天然无毒的阿拉伯树胶(GA)为壳的核壳结构纳米复合材料,并将柚皮素负载入核壳结构中制成 GA-HAP/N。琼脂孔扩散法中 50 μg GA-HAP/N 即具有良好的抗菌活性,且对金黄色葡萄球菌的抑菌作用强于大肠杆菌。George 等^[12]同法研究了 HIS-CHGZ-NRG 对引起皮肤感染的常见菌金黄色葡萄球菌和红色毛霉菌的抗菌活性,抑菌直径分别为 17.35、17.55 mm,抗菌活性显著。

5 保肝

通常肝脏疾病是由氧化应激和炎症引发的,柚皮素通过抑制 Nrf2 蛋白及其下游抗氧化酶的表达减少氧化应激、阻断转化生长因子- β 信号通路、肝星状细胞分化,抑制胶原合成从而实现肝脏的保护^[34-35]。Wang 等^[36]用磷脂、胆固醇、胆酸钠和肉豆蔻酸异丙酯制备了柚皮素脂质体。药动学研究表明,90 mg/kg 口服给药后,大鼠体内 C_{max} 和 AUC 分别是游离柚皮素的 6.4、6.47 倍,相对生物利用度增加 13.44 倍,说明脂质体口服给药提高了柚皮素在胃肠道中的溶解度,被动靶向增强;组织分布研究进一步表明,柚皮素脂质体可显著提高各组织特别是肝脏的药物浓度,具有潜在的肝脏保护作用。Chen 等^[37]用大豆卵磷脂和胆固醇制备了柚皮

素纳米脂质体,研究其对甲硫氨酸胆碱缺乏(MCD)小鼠非酒精性脂肪肝的影响。药动学研究表明,25 mg/kg 纳米脂质体给药可将柚皮素的 AUC 和 $C_{\max}$ 分别提高 1.9、6.7 倍,口服吸收增强;柚皮素纳米脂质体剂量相关性地显著降低 MCD 饮食引起的丙氨酸转移酶(ALT)和天冬氨酸转移酶(AST)水平,抑制了 MCD 引起的肝脂质过多积累,提高了柚皮素对肝脏的保护作用。潘海华等^[38]制备了柚皮素- β -CD 包合物,对对乙酰氨基酚诱导小鼠急性肝损伤前腹腔注射 1 周,与模型组比较,柚皮素- β -CD 包合物各组的死亡率、肝指数、血清 ALT、AST 活性以及丙二醛含量均明显降低,SOD、GSH-Px 活性明显升高,氧自由基清除能力增强,肝组织病理学结果显示肝损伤程度明显降低,对对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤具有显著保护作用。

6 神经保护

柚皮素可通过激活 PPAR- γ 受体,下调 iNOS、TNF- α 、COX2、NF- κ B、TLR4、CXCL-10、MCP-1 及其相关配体 VLA4 的表达,上调 Nrf2 通路的下游凋亡相关基因及相关蛋白 NQO1、HO-1 等靶向多种治疗靶点和信号通路发挥神经保护作用^[39]。具有生物相容性和可降解性的纳米载体可将药物安全递送至中枢神经系统。Md 等^[40]制备了柚皮素纳米乳,人神经母细胞瘤(SH-SY5Y)细胞实验显示 tau 蛋白磷酸化减弱,tau 蛋白水平降低、淀粉样蛋白刺激产生的 ROS 减少、与阿尔茨海默病相关的 BACE 蛋白水平降低,表明柚皮素纳米乳可抵抗 β 淀粉样蛋白诱导的神经毒性,发挥神经保护作用。Md 等^[41]还制备了柚皮素壳聚糖纳米粒,鼻黏膜渗透率 67.90%。荧光显微镜分析表现出柚皮素壳聚糖纳米粒对 SH-SY5Y 细胞摄取的促进作用,且柚皮素壳聚糖纳米粒使得 SH-SY5Y 中 ROS 水平与阳性对照药物(6-OHDA)比较显著降低,抗氧化能力提高,具有经鼻给药来发挥神经保护作用的潜力。

7 总结与展望

柚皮素药理作用广泛,其纳米药物递送系统使得柚皮素充分纳米化,解决了柚皮素水溶性差、生物利用度低的问题。目前研究表明柚皮素纳米药物递送系统提高了柚皮素的肿瘤靶向性、皮肤渗透性、抗菌、抗炎、抗氧化性。虽然柚皮素纳米制剂靶向性提高,且很多研究表现出对人体正常细胞的安全性,但纳米制剂表面修饰针对特定抗原、增强靶向作用或破坏肿瘤组织微环境、抑制肿瘤恶性表

型等方面研究不多,而这对于疾病预防、肿瘤靶向治疗是十分重要的。体内抗肿瘤实验缺乏与阳性抗肿瘤药物的比较,可能由于现今设计的柚皮素纳米制剂单独抗肿瘤效果并不显著。也许柚皮素作为一种生物安全性的黄酮类药物可以通过与更多的药物协同共递送更好地发挥增效减毒作用,或可以针对人体炎症、肿瘤等微环境预防性设计靶点药物治疗。目前柚皮素纳米制剂研究基本停留在实验室基础研究阶段,针对柚皮素的临床研究也十分有限,成为其纳米制剂商业开发的主要障碍。无论是柚皮素原药还是纳米制剂,都应针对性地展开临床试验,以明确人体给药剂量和有效性。但考虑到已经取得的重大进展和纳米技术的发展,柚皮素纳米制剂多途径或共递送给药减轻以往药物的毒副作用、多靶点治疗多种疾病将指日可待。

参考文献

- [1] 唐 镜,谭若兰,吕中建,等.柚皮素的提取及其抗癌作用研究进展[J].绿色科技,2019(8):240-224.
- [2] Nogata Y, Sakamoto K, Shiratsuchi H, et al. Flavonoid composition of fruit tissues of citrus species [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006, 70(1): 178-192.
- [3] 季 鹏,赵文明,于 桐.柚皮素的最新研究进展[J].中国新药杂志,2015,24(12): 1382-1386, 1392.
- [4] Kanaze F I, Bounartzi M I, Georgarakis M, et al. Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2007, 61(4): 472-477.
- [5] 孙 飘,丁 杨,周建平.铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展[J].中国医药工业杂志,2019,50(12): 1383-1392.
- [6] Ma Q, Cao J, Gao Y, et al. Microfluidic-mediated nano-drug delivery systems: from fundamentals to fabrication for advanced therapeutic applications [J]. *Nanoscale*, 2020, 12: 15512-15527.
- [7] Zeng W, Jin L, Zhang F, et al. Naringenin as a potential immunomodulator in therapeutics [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 135: 122-126.
- [8] Chaurasia S, Patel R R, Vure P, et al. Oral naringenin nanocarriers: Fabrication, optimization, pharmacokinetic and chemotherapeutic efficacy assessments [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2017, 12(11): 1243-1260.
- [9] Chaurasia S, Patel R R, Vure P, et al. Potential of cationic-polymeric nanoparticles for oral delivery of naringenin: *in vitro* and *in vivo* investigations [J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(2): 706-716.

- [10] Gurunathan S, Qasim M, Park C, *et al.* Cytotoxic potential and molecular pathway analysis of silver nanoparticles in human colon cancer cells HCT116 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2269.
- [11] Akhter M H, Kumar S, Nomani S. Sonication tailored enhance cytotoxicity of naringenin nanoparticle in pancreatic cancer: design, optimization, and studies [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(4): 659-672.
- [12] George D, Maheswari P U, Begum K M M S, *et al.* Chitosan-cellulose hydrogel conjugated with L-histidine and zinc oxide nanoparticles for sustained drug delivery: Kinetics and *in-vitro* biological studies [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 236: 116101.
- [13] Rajamani S, Radhakrishnan A, Sengodan T, *et al.* Augmented anticancer activity of naringenin-loaded TPGS polymeric nanosuspension for drug resistive MCF-7 human breast cancer cells [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(11): 1752-1761.
- [14] Sandhu P S, Kumar R, Beg S, *et al.* Natural lipids enriched self-nano-emulsifying systems for effective co-delivery of tamoxifen and naringenin: Systematic approach for improved breast cancer therapeutics [J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(5): 1703-1713.
- [15] Kumar S P, Birundha K, Kaveri K, *et al.* Antioxidant studies of chitosan nanoparticles containing naringenin and their cytotoxicity effects in lung cancer cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 78: 87-95.
- [16] Parashar P, Rathor M, Dwivedi M, *et al.* Hyaluronic acid decorated naringenin nanoparticles: Appraisal of chemopreventive and curative potential for lung cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(1): 33.
- [17] Fuster M G, Carissimi G, Montalbán M G, *et al.* Improving anticancer therapy with naringenin-loaded silk fibroin nanoparticles [J]. *Nanomaterials* (Basel), 2020, 10(4): 718.
- [18] 曾文峰, 张发云, 杜刚军, 等. 柚皮素:新一代免疫调节剂 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45(9): 915-925.
- [19] Sangpheak W, Kicuntod J, Schuster R, *et al.* Physical properties and biological activities of hesperetin and naringenin in complex with methylated β -cyclodextrin [J]. *Beilstein J Org Chem*, 2015, 11: 2763-2773.
- [20] Kumar R P, Abraham A. PVP- coated naringenin nanoparticles for biomedical applications - In vivo toxicological evaluations [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 257: 110-118.
- [21] Fuior E V, Deleanu M, Constantinescu C A, *et al.* Functional role of VCAM-1 targeted flavonoid-loaded lipid nanoemulsions in reducing endothelium inflammation [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(8): 391.
- [22] 王则涛, 谢家丽, 雷丹青. 聚己内酯/柚皮素纳米纤维膜对白介素 1 β 诱导的体外骨关节炎的作用研究 [J]. *蛇志*, 2020, 32(1): 34-37, 50.
- [23] Jin H H, Kim D, Shin S C, *et al.* Effect of antioxidant flavanone, naringenin, from Citrus junoson neuroprotection [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(6): 1520-1525.
- [24] Rehman K, Khan I I, Akash M S H, *et al.* Naringenin downregulates inflammation-mediated nitric oxide overproduction and potentiates endogenous antioxidant status during hyperglycemia [J]. *J Food Biochem*, 2020, undefined: e13422.
- [25] 刘艳新, 李湘洲, 周 军, 等. 纤维素纳米晶体提升柚皮素抗氧化活性的研究 [J]. *中国造纸*, 2019, 38(9): 8-13.
- [26] Maity S, Mukhopadhyay P, Kundu P P, *et al.* Alginate coated chitosan core-shell nanoparticles for efficient oral delivery of naringenin in diabetic animals-An *in vitro* and *in vivo* approach [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 170: 124-132.
- [27] Gaba B, Khan T, Haider M F, *et al.* Vitamin E loaded naringenin nanoemulsion via intranasal delivery for the management of oxidative stress in a 6-OHDA Parkinson's disease model [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2382563.
- [28] Ahmad N, Ahmad R, Ahmad F J, *et al.* Poloxamer-chitosan-based naringenin nanoformulation used in brain targeting for the treatment of cerebral ischemia [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020, 27(1): 500-517.
- [29] Yu Z, Liu X, Chen H, *et al.* Naringenin-loaded dipalmitoylphosphatidylcholine phytosome dry powders for inhaled treatment of acute lung injury [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2020, undefined: undefined.
- [30] Joshi H, Hegde A R, Shetty P K, *et al.* Sunscreen creams containing naringenin nanoparticles: Formulation development and *in vitro* and *in vivo* evaluations [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2018, 34(1): 69-81.
- [31] Wang H, Li X, Yang H, *et al.* Nanocomplexes based polyvinylpyrrolidone K-17PF for ocular drug delivery of naringenin [J]. *Int J Pharm*, 2020, 578: 119133.
- [32] 汪浪红. 柚皮素协同脉冲电场杀灭大肠杆菌和金黄色葡萄球菌机制研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2018.
- [33] Padmanabhan V P, Kulandaivelu R, Nellaippan S N T S, *et al.* New core-shell hydroxyapatite/gum-acacia nanocomposites for drug delivery and tissue engineering applications [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 92: 685-693.
- [34] Hernández-A E, Muriel P, Beneficial effects of naringenin

- in liver diseases: Molecular mechanisms [J]. *World J.Gastroenterol*, 2018, 24(16): 1679-1707.
- [35] Kometsi L, Govender K, Mofo M E P, *et al*. By reducing oxidative stress, naringenin mitigates hyperglycaemia-induced upregulation of hepatic nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protein [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, undefined: undefined.
- [36] Wang Y, Wang S, Firempong C K, *et al*. Enhanced solubility and bioavailability of naringenin via liposomal nanoformulation: Preparation and *in vitro* and *in vivo* evaluations [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(3): 586-594.
- [37] Chen C, Jie X, Ou Y, *et al*. Nanoliposome improves inhibitory effects of naringenin on nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2017, 12(15): 1791-1800.
- [38] 潘海华, 曹 宇, 胡少洋, 等. 柚皮素- β -环糊精包合物对对乙酰氨基酚致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2018, 32(1): 1-4, 6.
- [39] Nouri Z, Fakhri S, El-Senduny F F, *et al*. On the neuroprotective effects of naringenin: Pharmacological targets, signaling pathways, molecular mechanisms, and clinical perspective [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(11): 690.
- [40] Md S, Gan S Y, Haw Y H, *et al*. *In vitro* neuroprotective effects of naringenin nanoemulsion against β -amyloid toxicity through the regulation of amyloidogenesis and tau phosphorylation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118: 1211-1219.
- [41] Md S, Alhakamy N A, Aldawsari H M, *et al*. Neuroprotective and antioxidant effect of naringenin-loaded nanoparticles for nose-to-brain delivery [J]. *Brain Sci*, 2019, 9(10): 275.