

柚皮素治疗炎症性肠病的药理作用研究进展

刘尚尚¹, 高超^{2*}

1. 枣庄市立医院 消化内科, 山东 枣庄 277100

2. 枣庄市立医院 全科医学科, 山东 枣庄 277100

摘要: 炎症性肠病是一组病因尚未完全阐明、以肠道慢性非特异性炎症为核心特征的消化系统疑难疾病, 然而疾病易复发、疗效个体差异大、长期药物使用可能导致耐受性或系统性不良反应。柚皮素可降低氧化损伤, 降低炎症损伤, 降低肠道黏膜细胞凋亡, 降低结肠纤维化, 改善肠道屏障功能, 调控肠道菌群, 纠正血液高凝状态, 发挥防治炎症性肠病的作用。综述了柚皮素治疗炎症性肠病的药理作用研究进展, 为柚皮素的临床运用提供循证支持。

关键词: 柚皮素; 炎症性肠病; 氧化损伤; 炎症损伤; 细胞凋亡; 结肠纤维化; 肠道屏障功能; 肠道菌群; 血液高凝状态

中图分类号: R286.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)06-1817-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.046

Research progress on pharmacological effects of naringenin in treatment of inflammatory bowel disease

LIU Shangshang¹, GAO Chao²

1. Department of Gastroenterology, Zaozhuang Municipal Hospital, Zaozhuang 277100, China

2. Department of General Medicine, Zaozhuang Municipal Hospital, Zaozhuang 277100, China

Abstract: Inflammatory bowel disease is a difficult digestive system disease characterized by chronic non-specific inflammation of the intestine, with an unclear etiology. However, the disease is prone to recurrence, individual efficacy varies greatly, and long-term drug use may lead to tolerance or systemic adverse reactions. Naringin can reduce oxidative damage, inflammatory damage, intestinal mucosal cell apoptosis, and colon fibrosis, improve intestinal barrier function, regulate intestinal microbiota, correct blood hypercoagulability, and play a role in preventing and treating inflammatory bowel disease. This article reviews the pharmacological research progress of naringin in treatment of inflammatory bowel disease, providing evidence-based support for its clinical application.

Key words: naringin; inflammatory bowel disease; oxidative damage; inflammatory damage; cell apoptosis; colon fibrosis; intestinal barrier function; intestinal microbiota; blood hypercoagulability

炎症性肠病是一组病因尚未完全阐明、以肠道慢性非特异性炎症为核心特征的消化系统疑难疾病, 临床不仅包括溃疡性结肠炎、克罗恩病等经典亚型, 同时也涵盖了具有相似炎性特征的结肠炎相关病变, 肠道屏障损伤、肠道微血管内皮细胞功能异常是其重要病理基础^[1]。炎症性肠病的发病率在全球范围内呈现逐年上升趋势, 其流行特征与遗传易感性、免疫异常、肠道微生物失衡、环境因素密切相关。炎症性肠病的病理机制复杂, 主要涉及免疫系统过度活化、肠道屏障功能受损、炎症介质大

量释放和氧化应激增强^[2]。炎症性肠病的常用治疗药物包括氨基水杨酸类(如美沙拉嗪)、糖皮质激素(如泼尼松)、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、环孢素)、生物制剂(如抗肿瘤坏死因子- α 抗体英夫利昔单抗)、小分子靶向药物(如托法替布)等, 然而疾病易复发、疗效个体差异大、长期药物使用可能导致耐受性或系统性不良反应^[3]。柚皮素是存在于柑橘属植物果皮、果实中的黄酮类化合物, 具有显著的抗炎、抗氧化、抗肿瘤、调血脂、调节血糖、改善心血管功能、保护肝脏、保护神经系统的作用^[4]。

收稿日期: 2026-03-06

基金项目: 枣庄市科技创项新工程(科技发展计划)项目(2024NS49)

作者简介: 刘尚尚(1985—), 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向为消化内科。

*通信作者: 高超(1984—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为全科医学、内科学。E-mail: gc1686@163.com

在临床应用上, 柚皮素用于辅助干预代谢性疾病、心脑血管疾病、慢性炎症相关疾病, 其多靶点调节和系统性保护作用为天然活性成分在慢性病防治中的潜在转化应用提供了依据^[5]。柚皮素可降低氧化损伤, 降低炎症损伤, 降低肠道黏膜细胞凋亡, 降低结肠纤维化, 改善肠道屏障功能, 调控肠道菌群, 纠正血液高凝状态, 发挥防治炎症性肠病的作用。本文综述了柚皮素治疗炎症性肠病的药理作用研究进展, 为柚皮素的临床运用提供循证支持。

1 降低氧化损伤

1.1 激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 通路

Nrf2/HO-1 信号通路通过感知并应答肠黏膜氧化应激, 上调抗氧化和细胞保护相关基因表达, 从而减轻炎症性肠病过程中活性氧过度积累所致的上皮损伤, 并维持黏膜屏障稳态^[6]。Li 等^[7]使用 25、50、100 mg/kg 柚皮素自由干预葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d, 发现柚皮素可通过激活 Nrf2/HO-1 通路增强抗氧化能力, 上调 Nrf2、HO-1 和 NAD(P)H 醌脱氢酶 1 (NQO1) 蛋白, 以减轻结肠氧化损伤和 DAI 评分。

1.2 激活 Nrf2/NQO1 信号通路

在炎症性肠病的氧化应激微环境中, Nrf2/NQO1 信号轴可诱导细胞内抗氧化防御与氧化还原稳态调控, 降低自由基介导的黏膜损伤, 从而对肠道炎症进程产生重要保护性影响^[8]。阳忠等^[9]使用 20、200 mg/kg 柚皮素 ig 干预 2,4,6-三硝基苯磺酸 (TNBS) 灌肠法建立的溃疡性结肠炎大鼠 14 d, 发现柚皮素可通过激活 Nrf2/NQO1 信号通路降低丙二醛 (MDA) 水平, 提高超氧化歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶 (CAT) 水平, 减轻黏膜的氧化损伤。

1.3 激活 Nrf2/Keap1 通路

Nrf2/Keap1 调控体系可感应肠道氧化应激水平变化, 动态释放 Nrf2 转录活性, 促进抗氧化基因表达, 从而在炎症性肠病中缓解氧化损伤, 维持肠黏膜稳态^[10]。Wang 等^[11]使用 40 mg/kg 柚皮素自由干预 DSS 诱导溃疡性结肠炎小鼠 7 d, 发现柚皮素可通过激活 Nrf2/Keap1 通路提升谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和 SOD, 降低 MDA 的表达, 并上调抗氧化基因 *SOD1*、*CAT*、*MGST1* 表达, 缓解氧化应激, Luo 等^[12]使用 40 mg/kg 柚皮素 ip 干预脂多糖诱导的肠道屏障损伤小鼠 43 d, 发现柚皮素可通过激活 Nrf2 信号上调 GSH-Px、SOD1、谷胱甘

肽-S-转移酶 (GST)、CAT 蛋白和基因表达, 提高绒毛高度与绒毛深度比值, 降低肠道的氧化损伤。

1.4 调控抗氧化酶活性

炎症性肠病过程中抗氧化酶活性下降或失衡可削弱肠黏膜清除活性氧能力, 加重氧化应激介导的组织损伤, 推动炎症持续存在^[13]。Chauhan 等^[14]使用 30 mg/kg 柚皮素负载微珠 ig 干预乙酸诱导的结肠炎大鼠 21 d, 发现柚皮素可调控抗氧化酶活性, 降低髓过氧化物酶 (MPO) 的水平, 恢复 CAT、SOD 的活性, 发挥结肠保护作用。Hambardikar 等^[15]使用 20、40、80 mg/kg 柚皮素 ig 干预 TNBS 诱发结肠炎大鼠 14 d, 发现柚皮素可升高结肠中过氧化物、谷胱甘肽 (GSH) 和过氧化氢酶水平, 降低 MDA 和 MPO 水平, 显著降低大鼠肠道的氧化损伤, 降低 DAI 评分。Cao 等^[16]使用 25、50、100 mg/kg 柚皮素 ig 干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d, 发现柚皮素可通过剂量相关降低 MDA、提升 GSH 和 SOD, 减少活性氧 (ROS) 积累, 保护结肠细胞免受氧化损伤。

1.5 清除 ROS

在炎症性肠病状态下, ROS 持续过量生成, 可引发氧化应激失控, 导致肠黏膜细胞大分子受损和屏障功能削弱, 从而在疾病进展中发挥关键致损作用^[17]。Fan 等^[18]使用 10 mg/kg 柚皮素 pH 值响应性纳米颗粒 ig 干预溃疡性结肠炎小鼠 7 d, 发现柚皮素可降低 ROS 水平, 阻断 NOD 样受体蛋白 3/半胱天冬酶-1 (NLRP3/Caspase-1) 通路, 减少白细胞介素 (IL) -1 β 成熟, 进一步降低结肠的氧化损伤。

2 降低炎症损伤

2.1 抑制 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 (JAK2/STAT3) 信号通路活化

炎症性肠病中, JAK2/STAT3 信号通路异常激活可介导多种炎症因子转录, 影响免疫细胞功能, 促进肠黏膜炎性反应放大和组织损伤持续发生^[19]。Wu 等^[20]使用 40 mg/kg 柚皮素 ig 干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 10 d, 发现柚皮素可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路活化进一步降低 IL-6 的水平, 减轻炎症细胞的浸润, 降低 DAI 评分。

2.2 抑制 Toll 样受体 4/核因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 通路活化

TLR4/NF- κ B 信号轴在炎症性肠病中感知肠腔刺激, 并驱动炎症相关基因持续转录, 增强免疫应答强度, 从而加重肠黏膜炎症损伤和结构破坏^[21]。

Zhong 等^[22]使用 100 $\mu\text{mol/L}$ 柚皮素干预 TNF- α 诱导的大鼠肠道微血管内皮细胞 24 h, 发现柚皮素可抑制 TLR4/NF- κB 通路活化, 进而减少 MLCK/p-MLC 磷酸化和 NLRP3 炎症小体激活, 降低 IL-6 水平, 减轻细胞炎症损伤。Luo 等^[12]使用 40 mg/kg 柚皮素 ip 干预脂多糖诱导的肠道屏障损伤小鼠 43 d, 发现柚皮素可通过抑制 TLR4/p38 MAPK/NF- κB 信号通路活化降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平, 降低血清二胺氧化酶 (DAO) 活性、D-乳酸 (D-LA)、MDA 水平, 减轻肠道炎症损伤。Li 等^[7]使用 25、50、100 mg/kg 柚皮素自由饮用干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d, 发现柚皮素可抑制 NF- κB 信号通路活化, 下调 TNF- α 和 IL-1 β 表达, 减轻结肠的炎症损伤。阳忠等^[9]使用 20、200 mg/kg 柚皮素 ig 干预 TNBS 灌肠法建立溃疡性结肠炎大鼠 14 d, 发现柚皮素可抑制 NF- κB 介导的炎症反应, 升高血清 IL-10 水平, 降低血清 TNF- α 和 IL-6 水平, 减轻黏膜的炎症损伤, 降低 DAI 评分。Cao 等^[16]使用 25、50、100 mg/kg 柚皮素 ig 干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d, 发现柚皮素可阻断 NF- κB 等炎症通路, 减少促炎细胞因子释放以及结肠和血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平, 从而抑制肠道免疫过度激活。Fan 等^[18]使用 10 mg/kg 柚皮素 pH 响应性纳米颗粒 ig 干预溃疡性结肠炎小鼠 7 d, 发现柚皮素可直接抑制 NF- κB 信号通路活化, 降低血浆 IL-6 和结肠 TNF- α 、IL-1 β mRNA 水平, 缓解小鼠症状, 降低 DAI 症状。吴苗苗等^[23]使用 20、40、60 mg/kg 柚皮素 ig 干预 TNBS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d, 发现柚皮素可抑制 NF- κB /IKK α 信号通路活化, 降低 IL-6、组织因子的水平, 减轻肠道组织的炎症细胞浸润。

2.3 抑制 NLRP3 炎症小体形成

在炎症性肠病发生、发展过程中, NLRP3 炎症小体的过度组装和激活促进 IL-1 β 等促炎介质成熟释放, 放大局部免疫反应, 从而推动肠黏膜炎症损伤持续加重^[24]。Wang 等^[11]使用 40 mg/kg 柚皮素自由饮用干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d, 发现柚皮素可通过抑制 NLRP3 炎症小体减少 IL-1 β 和 IL-18 释放, 减少结肠 F4/80 和 MPO 表达, 进而减轻结肠的炎症损伤。田洪民等^[25]使用 25、100 mg/kg 柚皮素尾 iv 干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎大鼠 4 周, 发现柚皮素可通过上调 miR-22 抑制 NLRP3 炎症小体活化, 减少 IL-1 β 等促炎因子产生, 减轻肠

道的炎症损伤。

2.4 减轻炎症细胞浸润

炎症性肠病中大量炎症细胞浸润肠黏膜可释放多种细胞因子和酶类, 加剧局部组织损伤, 并维持炎症反应的持续性^[26]。El Naggat 等^[27]使用 125 mg/kg 柚皮素优化包衣片剂 ig 干预吡喹酮美辛诱导的结肠炎雄性新西兰兔 5 d, 发现柚皮素可通过局部作用抑制中性粒细胞活化和浸润, 降低血清抗中性粒细胞核周抗体和 TNF- α 表达, 减轻结肠的病理损伤, Chauhan 等^[14]使用 30 mg/kg 柚皮素负载微珠 ig 干预乙酸诱导的结肠炎大鼠 21 d, 发现柚皮素可减轻炎症细胞浸润, 降低 TNF- α 、COX-2 和 IL-1 的分泌, 增强抗炎活性, 恢复黏膜结构。

2.5 激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 信号通路

在炎症性肠病中, PPAR- γ 信号通路调控肠道免疫反应和抑制促炎基因表达, 减轻黏膜炎症反应, 并保护组织结构完整性^[28]。Dong 等^[29]使用 20、40 mg/kg 柚皮素 ip 干预 TNBS 介导的结肠炎小鼠 7 d, 发现柚皮素可激活 PPAR- γ 信号通路, 抑制 NF- κB 炎症通路活化, 降低 MPO 活性和促炎因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ) 水平, 减轻结肠的炎症损伤。

2.6 上调 miR-30a-3p 的表达

miR-30a-3p 在炎症性肠病中通过靶向调控炎症相关信号分子表达抑制过度免疫反应, 对肠黏膜炎症损伤发挥负向调节作用^[30]。陈琼等^[31]使用 50、100、200 mg/kg 柚皮素 ig 干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d, 发现柚皮素可通过上调 miR-30a-3p 表达抑制磷酸酶与张力蛋白同源物基因 (PTEN) 的表达, 平衡 Th1/Th2 细胞因子分泌, 减少促炎因子 IL-4 和 TNF- α 的释放, 进而减轻肠道炎症损伤。

3 降低肠道黏膜细胞凋亡

3.1 激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路

PI3K/Akt 信号通路在炎症性肠病中通过调控上皮细胞存活和凋亡相关蛋白表达影响肠黏膜细胞凋亡水平, 从而参与黏膜屏障损伤和修复的动态平衡^[32]。陈琼等^[31]使用 50、100、200 mg/kg 柚皮素 ig 干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d, 发现柚皮素可通过激活 PI3K/Akt 信号通路下调 PTEN 和 Caspase-3 的表达, 显著降低肠道组织的细胞凋亡。

3.2 激活 PPAR- γ 信号通路

PPAR- γ 信号通路可通过调控凋亡相关基因和

抗炎反应在炎症性肠病中抑制肠上皮细胞过度凋亡,从而维护黏膜屏障的完整性^[33]。Dong 等^[29]使用 20、40 mg/kg 柚皮素 ip 干预 TNBS 介导的结肠炎小鼠 7 d,发现柚皮素可通过激活 PPAR- γ 信号通路下调 cleaved Caspase-3 表达,减轻肠道黏膜的细胞凋亡,保护上皮屏障完整性。

3.3 抑制 NF- κ B 炎症通路活化

NF- κ B 炎症通路活化在炎症性肠病中促进促凋亡因子和炎症介质表达,加剧肠上皮细胞凋亡,加重黏膜损伤^[34]。张伟东等^[35]使用 40 mg/kg 柚皮素 ig 干预 DSS 建立的结肠炎小鼠 7 d,发现柚皮素可通过抑制 NF- κ B 炎症通路活化上调 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 抑制凋亡,减轻结肠黏膜的炎症损伤。

4 降低结肠纤维化

4.1 激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) /Akt/mTOR 通路

在炎症性肠病中, AMPK/Akt/mTOR 通路通过调控肠间质细胞的增殖、凋亡、胶原蛋白等细胞外基质成分合成和降解介导肠黏膜、肠壁的纤维化过程,同时影响炎症环境下组织重塑的动态平衡,从而在疾病进展中发挥关键调控作用^[36]。Wang 等^[11]使用 40 mg/kg 柚皮素自由饮用干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d,发现柚皮素可激活 AMPK/Akt/mTOR 通路,上调人微管相关蛋白轻链 3(LC3) II/I 和 Beclin-1 水平,下调 p62 的水平,促进自噬,抑制 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和 Collagen-I 介导的纤维化。

4.2 抑制内质网应激活化

在炎症性肠病中,内质网应激的激活通过促进纤维化相关因子表达和胶原沉积加速肠黏膜、间质组织的纤维化进程^[37]。Liu 等^[38]使用 20、40、80 mg/kg 柚皮素 ig 干预 TNBS 诱导克罗恩病大鼠 7 d,发现柚皮素可抑制内质网应激活化,阻止蛋白酶激活受体 2 (PAR2) 的活化,降低转录因子 X-框结合蛋白 1 (XBP1) 的表达,阻断上皮-间质转化进程,降低胶原蛋白的沉积,缓解肠道纤维化。

5 改善肠道屏障功能

5.1 促进紧密连接蛋白的分泌

紧密连接蛋白在炎症性肠病中通过维持上皮细胞间屏障完整性,其表达下降或功能受损可导致肠通透性增加,从而加重黏膜炎症和屏障破坏^[39]。Cao 等^[16]使用 25、50、100 mg/kg 柚皮素 ig 干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d,发现柚皮素可

通过增加 ZO-1 和 Occludin 表达抑制 iNOS 和 COX-2 的分泌,增强肠道屏障功能,防止抗原渗漏,改善肠道屏障功能。Wu 等^[20]使用 40 mg/kg 柚皮素 ig 干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 10 d,发现柚皮素可恢复紧密连接蛋白分泌,上调 ZO-1 和 occludin 表达。Zhong 等^[22]使用 100 μ mol/L 柚皮素干预 TNF- α 诱导的大鼠肠道微血管内皮细胞 24 h,发现柚皮素可调控紧密连接蛋白的分泌,上调 ZO-1、occludin、claudin-1/2 的表达,恢复肠道血管的屏障功能。田洪民等^[25]使用 25、100 mg/kg 柚皮素 iv 干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎大鼠 4 周,发现柚皮素可促进紧密连接蛋白表达,增强 ZO-1、occludin 和 claudin-1 表达,维护肠屏障完整性,从而保护肠屏障功能。

5.2 修复肠道屏障功能

肠道屏障功能的修复通过恢复上皮完整性和抑制异常免疫反应在炎症性肠病中减轻黏膜炎症,并阻断病理进程的进一步恶化^[40]。Wang 等^[11]使用 40 mg/kg 柚皮素自由饮用干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d,发现柚皮素可增加杯状细胞数量和 Muc2 表达,并上调 ZO-1、occludin、claudin-1 和 claudin-7 蛋白的表达,减少脂多糖和 D-LA 渗漏,修复肠道屏障功能,防止细菌易位。

6 调控肠道菌群

在炎症性肠病中,肠道菌群结构失衡可导致有益菌减少、有害菌增多,这种微生物群落变化通过破坏上皮屏障、调控免疫细胞活性、促炎细胞因子分泌促进肠道慢性炎症的发生和维持,从而在疾病发展和黏膜损伤中发挥核心作用^[41]。Cao 等^[16]使用 25、50、100 mg/kg 柚皮素 ig 干预 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d,发现柚皮素可通过调节肠道微生物组成,促进有益菌厚壁菌门细菌增殖,抑制有害菌拟杆菌门细菌,恢复厚壁菌门/拟杆菌门比例,维持肠道稳态。Fan 等^[18]使用 10 mg/kg 柚皮素 pH 响应性纳米颗粒 ig 干预溃疡性结肠炎小鼠 7 d,发现柚皮素可调控肠道菌群,恢复厚壁菌门/拟杆菌门比例,提高瘤胃球菌科丰度,调节肠道稳态。张伟东等^[35]使用 40 mg/kg 柚皮素 ig 干预 DSS 建立的结肠炎小鼠 7 d,发现柚皮素可调节肠道菌群多样性,促进有益菌恢复。

7 纠正血液高凝状态

在炎症性肠病中,血液高凝状态表现为血小板活化增加、凝血因子水平升高,纤溶功能下降,这

种凝血倾向通过促进肠道微血管血栓形成和局部循环障碍加剧黏膜缺血缺氧,进而强化炎症因子释放和免疫细胞浸润,从而推动肠黏膜损伤和疾病进展^[42]。吴苗苗等^[23]使用 20、40、60 mg/kg 柚皮素 ig 干预 TNBS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 7 d,发现柚皮素可通过调节组织因子/血管内皮生长因子 A (VEGFA)/低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 轴下调组织因子、VEGFA、HIF-1 α 的表达,改善血液凝固性和肠道缺氧,改善血液高凝状态,降低 DAI 评分,发挥保护肠组织的作用。

8 结语

柚皮素可通过降低氧化损伤,降低炎症损伤,降低肠道黏膜细胞凋亡,降低结肠纤维化,改善肠道屏障功能,调控肠道菌群,纠正血液高凝状态多途径、多靶点发挥防治炎症性肠病的作用。然而现有研究多集中于小鼠急性或慢性结肠炎模型,与人类炎症性肠病复杂的病理生理过程尚有差距,在人体的疗效、安全性尚不明确。柚皮素存在疏水性强、溶解度差的问题,导致其在体内的生物利用度较低,需经肠道微生物转化方能被吸收,增加了药效的不确定性。未来应从动物实验向临床验证转化,评估柚皮素作为炎症性肠病长期辅助治疗药物的安全性和有效性。开发能够跨越肠道屏障、提高溶解度的新型载体或前药,以增强柚皮素在受损肠黏膜部位的富集和利用。利用转录组学等手段挖掘柚皮苷的多靶点协同效应,为开发基于天然黄酮的新型炎症性肠病治疗策略提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gordon H, Burisch J, Ellul P, *et al.* ECCO guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2024, 18(1): 1-37.
- [2] Kaplan G G. The global burden of inflammatory bowel disease: from 2025 to 2045 [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 22(10): 708-720.
- [3] Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, *et al.* Pathophysiology of inflammatory bowel disease: Innate immune system [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1526.
- [4] 陈孟瑶, 乐音子, 颜帅. 柚皮素治疗消化系统疾病的药理作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(13): 4622-4632.
- [5] 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.
- [6] Yuan L, Wang Y, Li N, *et al.* Mechanism of action and therapeutic implications of Nrf2/HO-1 in inflammatory bowel disease [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(8): 1012.
- [7] Li J X, Hua L, Hu M C, *et al.* The protective effect of naringenin on ulcerative colitis in mice through increasing Nrf2 pathway activity: Naringenin protects mice with ulcerative colitis by increasing Nrf2 pathway activity [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2025, 57(7): 1068.
- [8] Wen H, Zhang X, Li Q, *et al.* Ruscogenins improve CD-like enteritis by inhibiting apoptosis of intestinal epithelial cells and activating Nrf2/NQO1 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022(1): 4877275.
- [9] 阳忠, 雍铁山, 范新萍, 等. 基于 Nrf2/NQO1 信号通路探讨柚皮素对溃疡性结肠炎大鼠的影响 [J]. *中华普通外科杂志*, 2025, 40(4): 303-305.
- [10] Geertsema S, Bourgonje A R, Fagundes R R, *et al.* The NRF2/Keap1 pathway as a therapeutic target in inflammatory bowel disease [J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(10): 830-842.
- [11] Wang K Y, Huang C X, Hu X J, *et al.* Naringenin alleviates the autophagy-associated AMPK-Akt/mTOR pathway to regulate inflammation and barrier function, decreasing DSS-induced intestinal fibrosis [J]. *ACS Omega*, 2025, 10(36): 40981-40994.
- [12] Luo D Y, Huang Z Q, Jia G, *et al.* Naringin mitigates LPS-induced intestinal barrier injury in mice [J]. *Food Funct*, 2023, 14(3): 1617-1626.
- [13] Sahoo D K, Heilmann R M, Paital B, *et al.* Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1217165.
- [14] Chauhan S, Harwansh R K, Mazumder R. Development of colon-targeted naringin-loaded microbeads in acetic acid-induced colitis model in rats for the management of inflammatory bowel disease [J]. *J Pharm Innov*, 2025, 20(2): 36.
- [15] Hambardikar V R, Mandlik D S. Protective effect of naringin ameliorates TNBS-induced colitis in rats via improving antioxidant status and pro-inflammatory cytokines [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(3): 373-386.
- [16] Cao R, Wu X, Guo H, *et al.* Naringin exhibited therapeutic effects against DSS-induced mice ulcerative colitis in intestinal barrier-dependent manner [J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6604.
- [17] Wan X, Zhang C, Lei P, *et al.* Precision therapeutics for inflammatory bowel disease: Advancing ROS-responsive nanoparticles for targeted and multifunctional drug delivery [J]. *J Mater Chem B*, 2025, 13(10): 3245-3269.
- [18] Fan S L, Zhao Y, Yao Y L, *et al.* Oral colon-targeted pH-responsive polymeric nanoparticles loading naringin for

- enhanced ulcerative colitis therapy [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 878.
- [19] Calviño-Suárez C, Durán-Rubí M, Brea J, *et al.* Exploration of JAK/STAT pathway activation in ulcerative colitis reveals sex-dependent activation of JAK2/STAT3 in the inflammatory response [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1609740.
- [20] Wu M M, An Y, Li Y, *et al.* Naringin ameliorates intestinal injury in ulcerative colitis model mice by modulating the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2026, 33(3): 1-12.
- [21] Yu C, Wang D, Yang Z, *et al.* Pharmacological effects of polyphenol phytochemicals on the intestinal inflammation via targeting TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6939.
- [22] Zhong J, Yu R, Zhou Q, *et al.* Naringenin prevents TNF- α -induced gut-vascular barrier disruption associated with inhibiting the NF- κ B-mediated MLCK/p-MLC and NLRP3 pathways [J]. *Food Funct*, 2021, 12(6): 2715-2725.
- [23] 吴苗苗, 武彩霞, 刘重洋, 等. 柚皮素对 TNBS 致溃疡性结肠炎小鼠炎症损伤及血液高凝的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(11): 47-52.
- [24] Zhang J, Zeng S, Wang P, *et al.* NLRP3: A promising therapeutic target for inflammatory bowel disease [J]. *Curr Drug Targets*, 2023, 24(14): 1106-1116.
- [25] 田洪民, 王淑屏, 王鸿雁, 等. 柚皮素调控 NLRP3 炎性小体对坏死性小肠结肠炎新生小鼠肠道的保护作用研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(10): 1196-1200.
- [26] Zheng M, Han R, Yuan Y, *et al.* The role of *Akkermansia muciniphila* in inflammatory bowel disease: Current knowledge and perspectives [J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1089600.
- [27] El Naggar E E, Mohamed E A, Borg T M, *et al.* Colon targeting of naringin for enhanced cytoprotection against indomethacin-induced colitis in rabbits [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020: 677-696.
- [28] Pompili S, Vetusch A, Latella G, *et al.* PPAR- γ orchestrates EMT, AGE, and cellular senescence pathways in colonic epithelium and restrains the progression of IBDs [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8952.
- [29] Dong J, Chen Y, Yang F, *et al.* Naringin exerts therapeutic effects on mice colitis: A study based on transcriptomics combined with functional experiments [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 729414.
- [30] Boros E, Hegedüs Z, Kellermayer Z, *et al.* Global alteration of colonic microRNAome landscape associated with inflammatory bowel disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 991346.
- [31] 陈琼, 梅红, 王宝香, 等. 柚皮素对溃疡性结肠炎小鼠肠组织中 miR-30a-3p/PTEN 信号轴表达的影响 [J]. *西部医学*, 2022, 34(7): 960-965.
- [32] Zhang J, Cen L, Zhang X, *et al.* MPST deficiency promotes intestinal epithelial cell apoptosis and aggravates inflammatory bowel disease via AKT [J]. *Redox Biol*, 2022, 56: 102469.
- [33] Cheng S, Chen W, Guo Z, *et al.* Paeonol alleviates ulcerative colitis by modulating PPAR- γ and nuclear factor- κ B activation [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 18390.
- [34] Laurindo L F, Santos A R O, Carvalho A C A, *et al.* Phytochemicals and regulation of NF- κ B in inflammatory bowel diseases: An overview of *in vitro* and *in vivo* effects [J]. *Metabolites*, 2023, 13(1): 96.
- [35] 张伟东, 徐阳, 郑路, 等. 柚皮苷对 DSS 诱导结肠炎小鼠肠道菌群的影响 [J]. *实验动物科学*, 2021, 38(6): 5-10.
- [36] Yuan Y, Wang F, Liu X, *et al.* The role of AMPK signaling in ulcerative colitis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023: 3855-3875.
- [37] Tan Y R, Shen S Y, Shen H Q, *et al.* The role of endoplasmic reticulum stress in regulation of intestinal barrier and inflammatory bowel disease [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 424(1): 113472.
- [38] Liu J G, Xu L, Wang L, *et al.* Naringin alleviates intestinal fibrosis by inhibiting ER stress-induced PAR2 activation [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2024, 30(11): 1946-1956.
- [39] Mauduit A, Mas E, Solà-Tapias N, *et al.* Main genetic factors associated with inflammatory bowel diseases and their consequences on intestinal permeability: Involvement in gut inflammation [J]. *J Gastroenterol*, 2025, 60(11): 1323-1338.
- [40] Dunleavy K A, Raffals L E, Camilleri M. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel disease: Underpinning pathogenesis and therapeutics [J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(12): 4306-4320.
- [41] 谢译莹, 魏雪梅, 杨洋, 等. 基于肠道菌群-胆汁酸轴探讨中药治疗炎症性肠病的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(22): 8403-8413.
- [42] Kim D S, Moon W. Coagulopathy and platelet abnormalities in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Korean J Intern Med*, 2025, 40(6): 866.