

## 基于 CiteSpace 的柚皮苷研究现状及热点可视化分析

胡 隽<sup>1</sup>, 要 辉<sup>2</sup>, 莫郑波<sup>3</sup>, 张 波<sup>1</sup>, 瞿领航<sup>4\*</sup>

1. 江汉大学附属医院 武汉市第六医院 中药剂科, 湖北 武汉 430015

2. 湖北科技学院 药学院, 湖北 咸宁 437100

3. 江汉大学附属医院 武汉市第六医院 中医科, 湖北 武汉 430015

4. 湖北中医药大学 药学院, 湖北 武汉 430065

**摘要:**目的 对近 20 年柚皮苷相关研究的现状及热点进行可视化分析, 为该领域后续研究的开展及理论体系的完善提供参考依据。方法 采用高级检索策略, 分别在中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang)及 Web of Science (WOS)、PubMed、Scopus 数据库中, 系统筛选柚皮苷相关中、英文文献; 运用 CiteSpace 6.4.R1 软件对筛选后的文献进行可视化分析, 分析内容涵盖发文量变化趋势、作者/机构/国家合作网络、关键词时间线、关键词聚类、关键词突现、关键词共现及高被引文献等核心维度。结果 共检索获得柚皮苷中文文献 2 135 篇、英文文献 2 151 篇; 中文文献发文量呈现“先上升后平稳”的发展态势, 英文文献发文量则持续保持上升趋势。英文文献发文量占比位居前列的国家为中国、印度、美国, 且排名前 10 的国家间存在一定的合作关联; 英文文献研究机构间合作紧密, 而中文文献发文机构间合作相对松散。中、英文文献核心研究团队包括陈丹团队、苏薇薇团队及 Ahmed、Osama M 团队。全球范围内柚皮苷相关研究主要聚焦于提取工艺、质量控制、药理活性及作用机制等核心方向。结论 近 20 年来柚皮苷研究热度始终居高不下, 研究重点集中于其抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗骨质疏松及促成骨作用、代谢调节等药理活性, 以及质量评价相关研究, 为后续研究的深入开展奠定了基础。

**关键词:** 柚皮苷; 文献计量学; 可视化分析; CiteSpace; 药理活性; 质量评价

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376(2026)05 - 1745 - 21

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.024

## Visualization analysis of current situation and research hotspots of naringin based on CiteSpace

HU Jun<sup>1</sup>, YAO Hui<sup>2</sup>, MO Zhengbo<sup>3</sup>, ZHANG Bo<sup>1</sup>, QU Linghang<sup>4</sup>

1. Department of Traditional Chinese Pharmacy, The Sixth Hospital of Wuhan, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan 430015, China

2. School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine, The Sixth Hospital of Wuhan, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan 430015, China

4. School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

**Abstract: Objective** To conduct a visual analysis of the current status and hotspots of naringin-related research over the past 20 years, providing a reference basis for the subsequent research and theoretical system improvement in this field. **Methods** An advanced search strategy was adopted to systematically screen Chinese and English literature related to naringin from the China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP Database, Wanfang Database, Web of Science (WOS), PubMed, and Scopus. CiteSpace 6.4.R1 software was used to conduct a visual analysis of the screened literature, covering core dimensions such as the trend of publication volume, author/institution/country collaboration networks, keyword timelines, keyword clustering, keyword bursts, keyword co-

收稿日期: 2026-01-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(82304722); 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号); 湖北省中医药联合基金项目(ZY2025L022); 湖北省自然科学基金咸宁创新发展联合基金项目(2025AFD390)

作者简介: 胡 隽(1994—), 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为中药新制剂与新剂型。E-mail: 591542698@qq.com

\*通信作者: 瞿领航, 副教授, 研究方向为中药炮制。E-mail: qulinghang@163.com

occurrence, and highly cited literature. **Results** A total of 2 135 Chinese and 2 151 English literature on naringin were retrieved. The publication volume of Chinese literature showed a development trend of “first rising and then stabilizing”, while the publication volume of English literature continued to increase. The top countries in terms of the proportion of English literature publication volume were China, India, and the United States, and there was a certain degree of cooperation among the top 10 countries. The research institutions of English literature had close cooperation, while the cooperation among the institutions publishing Chinese literature was relatively loose. The core research teams in both Chinese and English literature included the Chen Dan team, Su Weiwei team, and Ahmed, Osama M team. Globally, the research on naringin mainly focused on core directions such as extraction technology, quality control, pharmacological activity, and mechanism of action. **Conclusion** The research on naringin has remained highly popular over the past 20 years, with research focuses concentrated on its anti-tumor, anti-inflammatory, antioxidant, anti-osteoporosis and osteogenic effects, and metabolic regulation, as well as quality evaluation-related research, laying a foundation for the in-depth development of subsequent research.

**Key words:** naringin; bibliometrics; visual analysis; CiteSpace; pharmacological activity; quality evaluation

柚皮苷是一种天然黄酮类化合物<sup>[1]</sup>, 主要存在于柚子、橙子等柑橘类水果的果皮、果肉及种子中, 同时也是芸香科植物枳壳、化橘红、香橼, 以及水龙骨科植物骨碎补的有效成分<sup>[2-5]</sup>。该化合物具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗骨质疏松、代谢调节等多种显著生物活性<sup>[6-11]</sup>, 在医药、食品等领域展现出广阔的应用前景。

随着柚皮苷的应用场景不断拓展, 相关研究也逐步向深度和广度推进。为全面把握柚皮苷研究领域的整体面貌与演进脉络, 精准识别研究热点及前沿发展趋势, 科学评估该领域的学术影响力与核心研究力量, 采用文献计量学方法, 为柚皮苷研究领域构建系统、完整的知识体系。文献计量学以数学与统计学为核心方法, 聚焦文献情报的数量关系、分布结构、相互作用及变化规律, 是科研评价、学科规划及科技政策制定中的重要工具。本研究借助 CiteSpace 等分析软件, 运用文献计量学方法, 对中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普数据库 (VIP)、万方数据库 (Wanfang) 3 大中文数据库, 以及 Web of Science (WOS)、PubMed、Scopus 3 大英文数据库中的相关文献进行系统筛选与分析, 全面梳理柚皮苷在医药领域的研究现状与发展趋势, 为该领域未来的研究方向提供科学思路与参考。

## 1 数据来源与方法

### 1.1 数据来源

中文文献来源于 CNKI、维普、万方数据库。采用高级检索模式, 设定主题为柚皮苷或者柚苷, 时间范围设定为 2005 年 1 月 1 日—2025 年 12 月 31 日。剔除掉会议论文、报纸、新闻等, 范围选择学术期刊。检索出的文献经筛选后纳入分析的数据样本中。

英文文献来源于 WOS、PubMed、Scopus 数据库。采用高级检索模式, 设定主题为 naringin, 时间范围设定为 2005 年 1 月 1 日—2025 年 12 月 31 日。检索出的文献除去会议论文、报纸、新闻等, 选择论文以及综述。检索出的文献经过筛选后纳入分析的数据样本中。

### 1.2 数据处理

在 CNKI、万方、维普 3 大中文数据库中初步检索得到 4 871 条中文文献, 经过剔除不相关文献及重复文献后, 筛选出医药领域相关文献 2 135 篇, 构建柚皮苷中文文献数据集, 并将该数据集导入 CiteSpace 软件备用; 在 WOS、PubMed、Scopus 3 大英文数据库中初步检索得到 3 843 条英文文献, 采用相同的筛选标准剔除不相关文献后, 筛选出医药领域相关文献 2 151 篇, 构建柚皮苷英文文献数据集, 同样导入 CiteSpace 软件。基于文献计量学相关理论与方法, 对上述收集并筛选后的中、英文文献数据集进行多层次计量分析, 重点探究柚皮苷在医药领域的发文趋势、研究机构/作者/国家的合作网络关系, 以及关键词共现特征、聚类分析、突现分析、关键词时间线演变规律及高被引文献分布等核心内容, 为后续研究奠定数据基础。

## 2 结果

### 2.1 发文趋势分析

基于 2005—2025 年的相关文献资料分析, 柚皮苷研究领域的发展呈现出“三段式”演进路径, 并伴随一次重要的“语言转向”。这一演进过程不仅直观体现了研究规模的持续扩大, 更深刻反映了研究领域的核心发展方向与格局变化。

如图 1 所示, 研究演进的第 1 阶段 (2005—2010 年) 为“本土化启动期”。该阶段年发文量从 59 篇

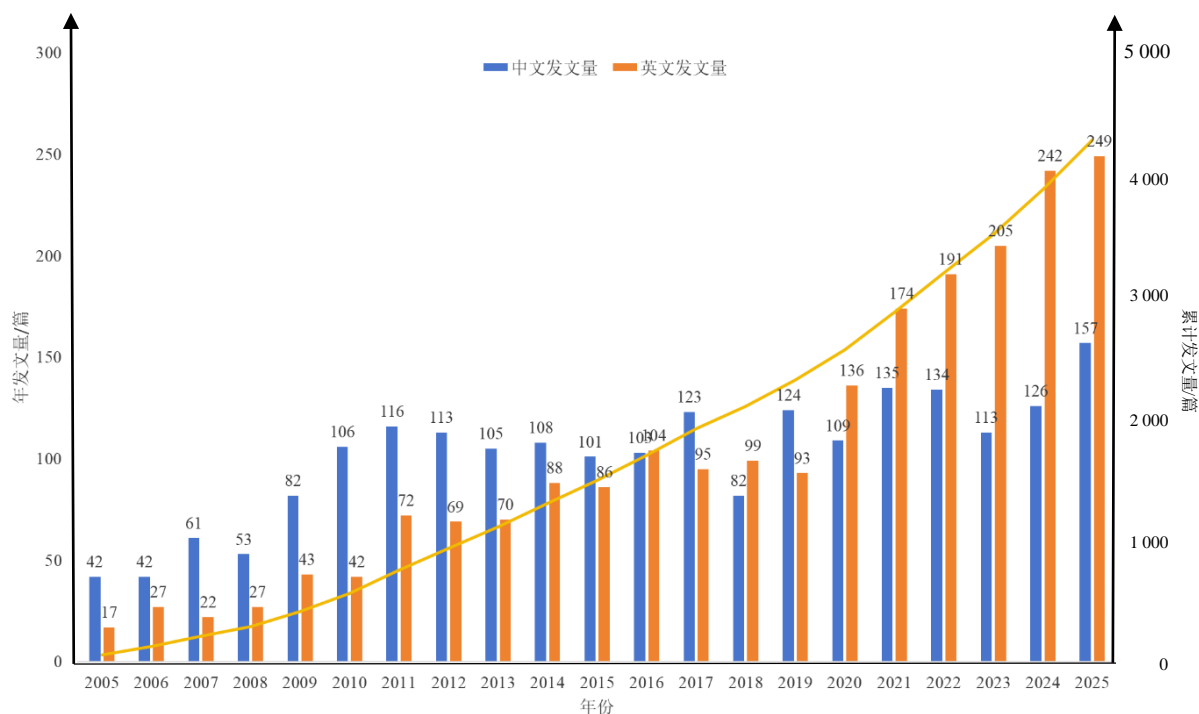


图 1 中、英文文献年度发文趋势

Fig. 1 Annual publication trends of Chinese and English literature

稳步增长至 148 篇，整体呈平稳上升态势，且中文文献在该阶段占据绝对主导地位。这一发展特征的形成，推测与国内特定需求的驱动、研究基础的初步构建，以及政策资源的初期集中投入密切相关。此阶段的研究主体以国内团队为主，研究者核心目标聚焦于解决本土化研究问题，逐步搭建柚皮苷研究的基础知识体系。

第 2 阶段（2011—2020 年）为“波动增长与语言转向期”。与第一阶段相比，该阶段发文量增速有所放缓，但整体仍保持上升趋势，标志着柚皮苷研究已进入常态化的学科发展阶段。这一时期，中文发文量增长趋于平缓，而英文发文量则从 72 篇持续攀升至 136 篇，其中 2016 年英文发文量（104 篇）首次超过中文发文量（103 篇），实现了历史性反超，此后英文发文量占比持续稳步提升。该阶段最显著的特征是发生了深刻的“语言转向”，研究成果的发表重心从中文逐步向英文转移。这一转变表明，研究者已不再局限于本土化学术讨论，而是主动与国际学术界开展深度对话，研究质量与国际化视野均得到显著提升。

第 3 阶段（2021—2025 年）为“国际化加速期”。该阶段年发文总量从 309 篇跃升至 406 篇，年均增量接近 24 篇，研究规模进入高速增长通道。

此阶段的核心发展特征是研究规模的快速扩张与国际化程度的显著提升，形成了中、英文献并重，且英文文献占主导的全新研究格局。这一格局的形成，一方面得益于国内柚皮苷研究水平的高质量发展，使得相关研究成果能够持续冲击国际顶尖期刊；另一方面，全球性议题的深度融合，也要求柚皮苷研究必须置于国际学术语境下开展，进一步推动了研究的国际化进程。

综上，在 20 年的发展历程中，柚皮苷研究领域完整实现了从“本土引入”到“国际参与”，再到“国际引领”的跨越式发展，其演进路径与语言转向共同构成了该领域的核心发展特征。

## 2.2 发文期刊分析

对发表柚皮苷的相关文献期刊进行分析，得出发文量前 10 位的中、英文文献期刊，如表 1 所示。其中中文文献期刊中位于榜首的是《中成药》（116 篇），其次为《中草药》（104 篇）。这些期刊主要研究柚皮苷相关中药的药理活性，以及其相关中药制剂的制备工艺，含量测定，质量标准建立等。英文文献期刊中发文最多的是 *Molecules*（52 篇），其次为 *Food Chemistry*（46 篇）。英文期刊的研究主题则包含了柚皮苷在疾病应用中的分子作用机制、网络药理学，以及柑橘类黄酮的各个结构因子与药理活

表 1 中、英文发文量排名前 10 位的期刊

Table 1 Top 10 journals in terms of number of articles published in Chinese and English

序号	中文文献		英文文献	
	期刊	发文量/篇	期刊	发文量/篇
1	中成药	116	<i>Molecules</i>	52
2	中草药	104	<i>Food Chemistry</i>	46
3	中国实验方剂学杂志	87	<i>Frontiers in Pharmacology</i>	33
4	药物分析杂志	62	<i>Journal of Ethnopharmacology</i>	32
5	中国药房	58	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i>	30
6	中国药业	56	<i>Phytomedicine</i>	26
7	中药材	48	<i>Biomedicine &amp; Pharmacotherapy</i>	24
8	中国中药杂志	36	<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	21
9	中国药师	36	<i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i>	20
10	中药新药与临床药理	32	<i>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine</i>	19

性之间的关系。

### 2.3 英文文献发文国家分析

对英文文献的发文国家进行统计分析,可清晰呈现柚皮苷领域研究的国家贡献分布格局。由图 2-A 可见,中国在该领域的贡献最为突出,发文量占比达 33.6%,这一数据充分体现了我国对柚皮苷研究的高度重视,以及国内科研工作者在该领域的高涨研究热情与活跃态势。排名第 2 的是印度,发文量占比为 11.8%;美国紧随其后,以 5.2% 的占比位居第 3,表明这 2 个国家在柚皮苷相关研究领域同样具备深厚的研究基础和显著的研究成果。图 2-B 进一步显示,发文量不少于 30 篇的国家之间均存在密切的学术关联与合作。例如,中国与印度研究者合作开展研究,评估了柚皮苷对喹啉酸(QA)诱导的大鼠神经毒性的影响<sup>[12]</sup>,研究发现,柚皮苷可通过调节氧化亚硝基应激、神经炎症、凋亡标志物及线

粒体复合体活性,对 QA 诱导的神经毒性发挥显著的神经保护作用,这一发现有望为亨廷顿病样症状的临床管理提供更优的治疗替代方案。此外,中国与美国研究者联合探究了柚皮苷对大鼠成骨细胞分化、增殖的影响及其在骨质疏松疾病治疗中的作用<sup>[13]</sup>,结果表明,柚皮苷能够有效促进大鼠骨髓间充质干细胞的增殖与分化,上调骨钙素表达,进而逆转卵巢切除术引发的骨质疏松。综上,各国之间常态化的学术交流与深度合作,有效整合了全球科研资源,持续推动柚皮苷领域研究向更深层次、更广泛方向发展,为该领域的理论创新与临床应用奠定了坚实基础。

### 2.4 发文机构分析

采用 CiteSpace 软件对柚皮苷相关中、英文文献的发文机构进行分析,可生成机构间合作网络图。图 3 直观呈现了各机构的合作关联情况,为研究者挖掘

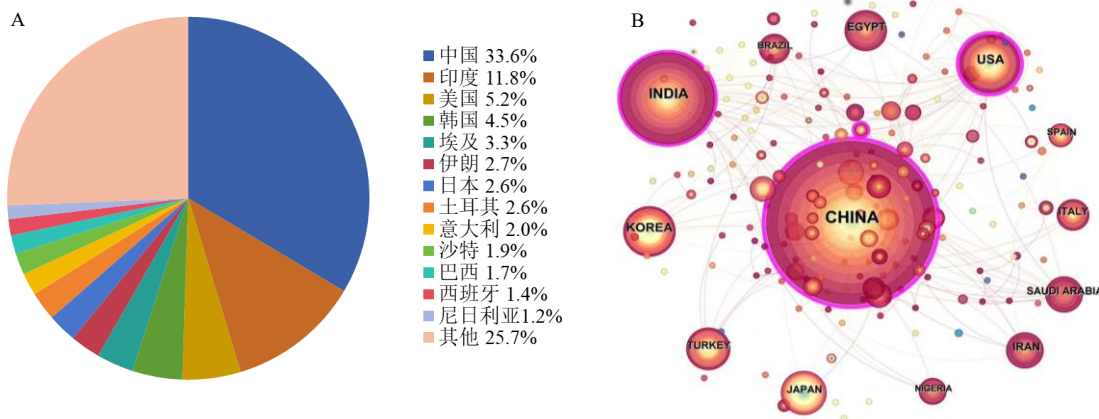


图 2 英文文献国家发文量百分比及国家合作关系网络

Fig. 2 Percentage of national publications and national cooperation network based on English literature



图 3 中文 (A) 和英文 (B) 发文机构合作网络

Fig. 3 Collaboration network of Chinese (A) and English (B) publishing institutions

潜在研究合作机会提供了重要参考。其中,中文文献发文机构合作网络图的密度为 0.001 9,表明中文发文机构间的合作关系较为松散,亟需加强各机构间的学术交流与协同合作;英文文献发文机构合作网络图的密度为 0.002 7,相较于中文文献,英文发文机构间的合作相对紧密,形成了较为完善的学术合作网络。

中文文献的发文机构共计 562 个,英文文献的发文机构共计 557 个,两类文献中发文量排名前 10 的机构见表 2。在中文文献发文机构中,广州中医药大学以 66 篇的发文量位居首位,其研究重点集中于含柚皮苷中药复方制剂的质量控制,以及含柚皮苷中药材在骨科疾病中的药理活性及作用机制研究。例如,程玉钊等<sup>[14]</sup>采用一测多评法,建立了调脾和中颗粒中 6 种有效成分的含量测定方法,为该制剂的质量控制提供了科学依据;刘博等<sup>[15]</sup>深入探讨了骨碎补及其活性成分(含柚皮苷)防治骨质疏松症的作用机制,为骨科疾病的临床治疗提供了新的思路。发文量排名第 2 的中文文献机构为江西中医药大学,

共计发表 52 篇相关论文,其研究方向主要聚焦于含柚皮苷中药材的质量标准研究,尤其侧重于江西道地药材枳壳等的质量控制与评价<sup>[16-17]</sup>,为道地药材的规范化种植与应用提供了技术支撑。

在英文文献发文机构中,埃及知识库(Egyptian Knowledge Bank, EKB)以 65 篇的发文量排名第 1,其研究内容主要围绕柚皮苷的抗炎、抗氧化等药理活性及相关作用机制展开。例如, Ahmad 等<sup>[18-20]</sup>通过角叉菜胶诱导的急性炎症模型,系统研究了柚皮苷的抗炎作用机制,结果表明,角叉菜胶处理会显著升高核因子  $\kappa$ B、转录激活因子 3 及诱导型环氧化酶同工酶的蛋白表达水平,同时上调促炎介质的 mRNA 表达、下调抗炎介质的 mRNA 表达,而柚皮苷可逆转上述异常变化,发挥显著的抗炎效应;Feng 等<sup>[21]</sup>研究发现,柚皮苷可通过减轻过度线粒体自噬,对脑缺血再灌注损伤起到保护作用,有望成为预防该类损伤的潜在治疗药物。英文文献发文量排名第 2 的机构为中山大学(Sun Yat Sen University),共计发表 32 篇论文,其研究覆盖面较

表 2 中、英文发文量排名前 10 位的机构

Table 2 Top 10 institutions in terms of number of articles published in Chinese and English

序号	中文文献		英文文献	
	发文机构	发文量/篇	发文机构	发文量/篇
1	广州中医药大学	66	Egyptian Knowledge Bank (EKB)	65
2	江西中医药大学	52	Sun Yat Sen University	32
3	南京中医药大学	49	Beijing University of Chinese Medicine	21
4	福建中医药大学	34	Dalian Medical University	18
5	北京中医药大学	33	Beni Suf University	18
6	沈阳药科大学	30	Shandong University	17
7	中山大学	29	King Saud University	17
8	广西中医药大学	26	Zhejiang Chinese Medical University	17
9	湖南中医药大学	20	Nanchang University	16
10	天津中医药大学	20	Shandong University of Traditional Chinese Medicine	16

广，主要涉及柚皮苷在心血管疾病、肺损伤、脑缺血再灌注损伤等多种疾病中的应用及作用机制研究。

### 2.5 核心作者及合作网络分析

中文文献与英文文献的作者数量分别为 814 位和 1 069 位。依据普赖斯定律<sup>[22]</sup>计算，中文文献核心作者阈值 ( $N$ ) = 3.81，即发文量  $\geq 4$  篇为核心作

者；英文文献核心作者  $N=4.30$ ，即发文量  $\geq 5$  篇为核心作者。结果显示，中文文献共识别出核心作者 97 名，累计发文 580 篇，占中文文献总发文量的 27.2%；英文文献共识别出核心作者 98 名，累计发文 748 篇，占英文文献总发文量的 34.8%。中、英文文献发文量排名前 10 位的作者信息见表 3。

表 3 中、英文文献发文量排名前 10 位的作者

Table 3 Top 10 authors in Chinese and English literature

序号	中文文献		英文文献	
	作者	发文量/篇	作者	发文量/篇
1	陈丹	26	Su Weiwei	33
2	苏薇薇	19	Wu Hao	24
3	林励	17	Li Peibo	18
4	吴铿	14	Ahmed Osama M	17
5	杨武亮	12	Kumar Anil	13
6	彭维	11	Kandhare Amit D	13
7	张宁	11	Liu Shucheng	13
8	程清	10	Bodhankar Subhash L	13
9	游琼	10	Jung Un Ju	11
10	李沛波	9	Acar Gozde	11

运用 CiteSpace 软件构建作者合作网络图。由图 4-A 可见，中文文献作者中，福建中医药大学陈丹发文量居首，其核心合作作者包括程清、黄庆德、曾华平等。该团队主要围绕柚皮苷相关中药材制剂的质量标准及药理学开展研究<sup>[23-24]</sup>，例如采用一测多评法同时测定玳玳果黄酮滴丸中 4 种活性成分含量<sup>[25]</sup>，并建立大鼠外翻肠囊模型探讨玳玳果总黄酮自微乳的大鼠肠吸收机制等<sup>[26-27]</sup>。发文量次之的为中山大学苏薇薇，合作作者主要有李沛波、王永刚等，团队研究聚焦于柚皮苷的药理活性及其作用机制，如考察柚皮苷与柚皮素对人肝癌细胞 HepaRG 模型中孕烷 X 受体 (PXR)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )、芳香烃受体 (AhR) 及组成型雄甾烷受体 (CAR) 的调控作用<sup>[28-29]</sup>，并运用 iTRAQ 技术分析柚皮苷对烟熏诱导急性肺部炎症小鼠肺组织蛋白表达的影响<sup>[30]</sup>。此外，林励团队、吴铿团队及杨武亮团队在柚皮苷研究领域亦产出了大量文献成果。

由图 4-B 可见，英文文献作者中 Su Weiwei (苏薇薇) 发文量最高，在排名前 10 位的作者里，Li Peibo、Wu Hao 与 Su Weiwei (苏薇薇) 构成稳定合作团队。该团队不仅在国内发文量突出，在国际柚皮苷研究领域同样贡献显著。除此之外，Ahmed

Osama M 发文量亦位居前列，发表多篇高被引论文，研究成果具有较高学术价值，其方向主要集中于柚皮苷在糖尿病、肝病、肾病等疾病中的应用。例如，该团队评估了柚皮苷对对乙酰氨基酚诱导的雄性 Wistar 大鼠肝毒性的预防作用，以及对高脂饮食诱导糖尿病大鼠高血糖相关氧化损伤的干预效应<sup>[31-32]</sup>。结果表明，柚皮苷可通过增强机体抗氧化防御系统、抑制炎症反应与细胞凋亡发挥肝保护作用；在 2 型糖尿病大鼠模型中，柚皮苷同样可通过抗氧化及抑制促炎因子生成，实现抗糖尿病效应。

### 2.6 关键词分析

**2.6.1 关键词共现分析** 采用 CiteSpace 软件对中、英文文献进行关键词共现分析。当  $N$  设为 50 时，中文文献共得到关键词 1 287 个，英文文献 1 743 个。进一步筛选高频关键词：中文文献设定关键词出现频次  $\geq 34$ ，英文文献设定频次  $\geq 45$ ，高频关键词统计结果见表 4，关键词共现网络见图 5。图中节点代表关键词，节点大小与关键词频次呈正相关；节点间连线表示关键词存在共现关联。其中，中文关键词共现图谱 (图 5-A) 共现连线 4 632 条，网络密度 0.005 6；英文关键词共现图谱 (图 5-B) 共现连线 6 809 条，网络密度 0.004 5。

结合图 5-A 与表 4 可见，中文文献研究主要聚

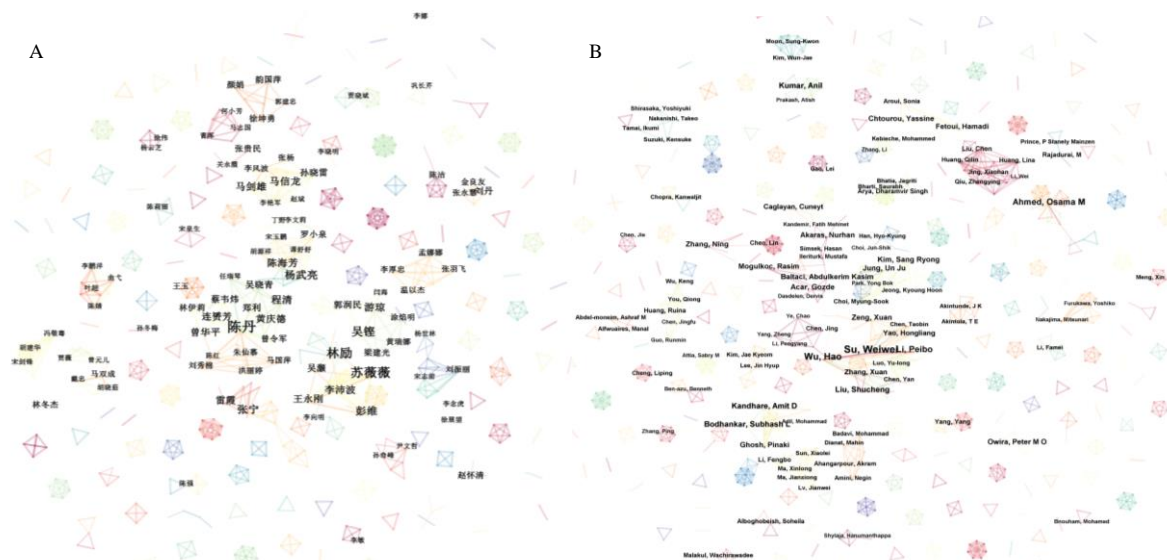


图 4 中文 (A) 和英文 (B) 文献作者合作网络

Fig. 4 Cooperation network of authors of Chinese (A) and English (B) literature

表 4 中、英文文献排名前 20 位的高频关键词

Table 4 Top 20 frequently used keywords in both Chinese and English literature

序号	中文文献			英文文献		
	关键词	频数	中介中心性	关键词	频数	中介中心性
1	柚皮苷	1 274	0.48	oxidative stress	390	0.02
2	新橙皮苷	306	0.08	flavonoids	147	0.02
3	橙皮苷	275	0.12	expression	147	0.07
4	含量测定	237	0.14	inhibition	128	0.02
5	枳壳	99	0.15	activation	122	0.03
6	质量标准	75	0.07	apoptosis	100	0.07
7	指纹图谱	74	0.08	inflammation	95	0.07
8	骨碎补	71	0.15	molecular docking	89	0.02
9	枳实	67	0.06	cells	89	0.05
10	化橘红	64	0.09	mechanisms	83	0.02
11	芍药苷	63	0.06	NF-κB	76	0.04
12	正交试验	55	0.07	antioxidant activity	72	0.14
13	黄芩苷	51	0.03	rats	66	0.03
14	提取工艺	50	0.05	antioxidant	63	0.07
15	柚皮素	50	0.11	<i>in vitro</i>	58	0.10
16	质量控制	50	0.06	mice	56	0.05
17	甘草苷	40	0.05	metabolism	53	0.07
18	淫羊藿苷	36	0.05	dysfunction	49	0.02
19	辛弗林	35	0.03	extract	49	0.05
20	色谱法	34	0.02	quercetin	45	0.04

焦于应用含量测定(频次 237)、指纹图谱(频次 74)、色谱法(频次 34)等分析技术,建立柚皮苷相关制剂的质量标准(频次 75),并开展质量控制(频次 50)与方法优化研究。同时,以正交试验(频次 55)优化柚皮苷提取工艺为另一研究热点,涉及枳壳

(频次 99)、骨碎补(频次 71)、枳实(频次 67)、化橘红(频次 64)等中药材及其他柑橘类植物资源。此外,部分文献还探讨了柚皮苷的生物活性及其相关中药复方制剂的开发。

由图 5-B 与表 4 可知,英文文献更侧重柚皮苷

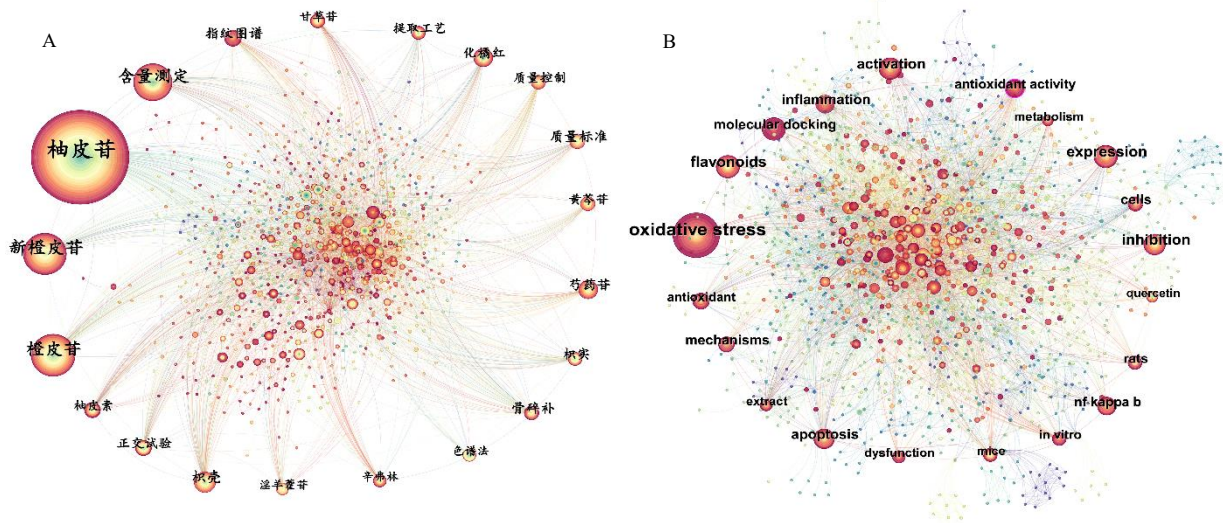


图 5 中文 (A) 英文 (B) 关键词共现图

Fig. 5 Co-occurrence graph of keywords in Chinese (A) and English (B) literature

的药理活性研究，核心包括 antioxidant activity（抗氧化活性，频次 72）、抗炎、抗肿瘤等作用。柚皮苷作为 antioxidant（抗氧化剂，频次 63）缓解 oxidative stress（氧化应激，频次 390），以及通过 NF-κB（核因子-κB，频次 76）信号通路调控 inflammation（炎症，频次 95）以干预炎症性疾病、调控细胞凋亡实现抗癌作用等 mechanisms（机制，频次 83）均为研究热点。高频关键词如 rats（大鼠，频次 66）、mice（小鼠，频次 56）、cells（细胞，频次 89）、in vitro（体外，频次 58）表明，相关研究多基于细胞与动物水平的临床前模型开展。同时，molecular docking（分子对接，频次 89）被广泛用于模拟分子间相互作用，实现药物活性预测、有效成分筛选及新靶点发现。

综上，中、英文文献围绕柚皮苷形成了互补的研究体系，均涵盖其基础资源开发与临床应用相关内容。其中，中文文献侧重柚皮苷的中药材资源挖掘、成分提取分离及质量控制等物质基础研究；英文文献则聚焦于柚皮苷的药理活性、分子作用机制及疾病模型等生物医学领域研究。

**2.6.2 关键词聚类分析** 运用 CiteSpace 软件对关键词进行聚类分析，其中序号越小、节点数量越多，代表该关键词的研究热度越高。模块值 ( $Q$ ) 与平均轮廓值 ( $S$ ) 是衡量聚类效果的核心指标，具体判定标准为： $Q > 0.3$  表明聚类结构具有显著性； $S > 0.5$  说明聚类结果具有合理性，若  $S \geq 0.7$  则表明聚类效果高效且可信度高。中文文献关键词聚类分析结果

如图 6-A 所示，其连线密度为 0.005 7，共包含 1 287 个节点、4 632 条连线，计算得到  $Q$  值为 0.608 5 ( $> 0.3$ )， $S$  值为 0.854 3 ( $> 0.7$ )，说明中文文献关键词聚类结构具有显著性，且聚类结果高效、可信度高。英文文献关键词聚类分析结果如图 6-B 所示，其连线密度为 0.004 5，共包含 1 743 个节点、6 809 条连线， $Q$  值为 0.727 8 ( $> 0.3$ )， $S$  值为 0.893 1 ( $> 0.7$ )，表明英文文献关键词聚类同样具有显著的结构特征和较高的可信度。

中文文献的聚类结果及其核心关键词分析见表 5。其中，聚类#0 柚皮苷、#5 枳壳、#7 骨碎补、#9 橙皮苷的研究核心为富含柚皮苷的中药资源发掘与特性解析；聚类#2 厚朴酚、#6 虎杖苷、#10 质量标准、#11 含量测定聚焦于柚皮苷及其关联成分的定性定量分析技术，以及柚皮苷相关药材与制剂的质量标准体系构建；聚类#8 甘草苷、#3 提取工艺主要围绕含柚皮苷中药材的炮制工艺优化，以及含柚皮苷中药复方制剂的生产工艺改进展开研究；聚类#1 增殖、#12 活性成分的研究重点为柚皮苷在细胞与动物模型中的药理活性及作用机制，尤以抗炎、促成骨作用为核心方向；聚类#4 柚皮素、#13 生物转化则致力于柚皮苷代谢产物、结构类似物的挖掘，以及借助现代生物技术提升柚皮苷生物利用度的探索，旨在为柚皮苷相关新药研发提供坚实的理论支撑。

英文文献的聚类结果及其主要关键词分析如表 6 所示。其中，聚类#0 naringin（柚皮苷）、#6

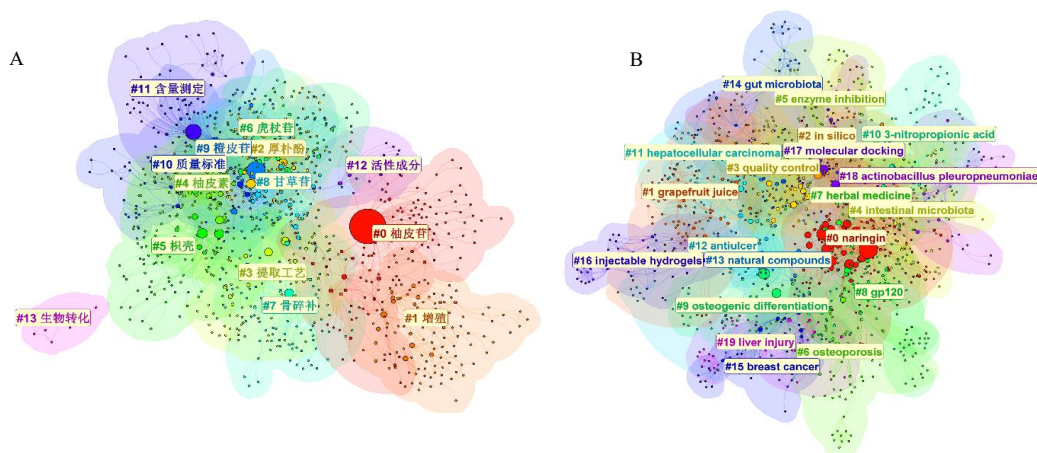


图 6 中文 (A) 和英文 (B) 文献关键词聚类图

Fig. 6 Keywords Clustering diagram of Chinese (A) and English (B) literature

表 5 中文文献关键词聚类信息

Table 5 Clustering information of keywords in Chinese literature

聚类名称	节点数	S	年份	主要关键词
#0 柚皮苷	129	0.896	2013	柚皮苷、大鼠、小鼠、骨关节炎、软骨细胞、糖尿病、荧光光谱、化州柚、吸收、实验研究
#1 增殖	117	0.911	2017	成骨细胞、氧化应激、凋亡、增殖、炎症、骨质疏松、细胞凋亡、破骨细胞、成骨分化、炎症反应
#2 厚朴酚	112	0.834	2014	指纹图谱、芍药苷、黄芩苷、质量控制、阿魏酸、厚朴酚、绿原酸、和厚朴酚、大黄酚、甘草
#3 提取工艺	109	0.832	2014	化橘红、正交试验、提取工艺、总黄酮、正交设计、药理作用、研究进展、响应面法、炮制工艺、挥发油
#4 柚皮素	103	0.903	2017	柚皮素、川陈皮素、野漆树苷、橙皮素、一测多评、衢枳壳、分子对接、橘皮素、木犀草素、圣草次苷
#5 枳壳	99	0.781	2014	枳壳、枳实、特征图谱、黄酮、含量、正交实验、麸炒枳壳、炮制品、提取方法、黄酮苷类
#6 虎杖苷	98	0.846	2016	淫羊藿苷、质量评价、芦丁、丹酚酸 B、聚类分析、槲皮素、大黄素、高效液相、苦杏仁苷、虎杖苷
#7 骨碎补	91	0.783	2014	骨碎补、薄层色谱、提取、测定、鉴别、炮制、质量、稳定性、生物活性、多糖
#8 甘草苷	78	0.855	2016	甘草苷、辛弗林、甘草酸、制备工艺、栀子苷、陈皮、四逆散、甘草酸铵、黄芪甲苷、温胆汤
#9 橙皮苷	78	0.813	2012	新橙皮苷、橙皮苷、化学成分、胃苏颗粒、溶出度、酸橙、枳属苷、朝藿定 c、枳壳饮片、组织分布
#10 质量标准	68	0.901	2014	质量标准、色谱法、高压液相、黄酮类、采收期、佛手、薄层鉴别、类黄酮、薄层、胃痛丸
#11 含量测定	54	0.837	2014	含量测定、特女贞苷、橘红颗粒、胃复春片、朝藿定 B、马钱苷、补骨脂素、玳玳花、定性鉴别、质量分析
#12 活性成分	17	0.951	2013	活性成分、牙周炎、蛇床子素、荆防颗粒、大孔树脂、香精油、贝尼地平、新药创制、牙槽骨、粉碎粒度
#13 生物转化	7	0.996	2017	生物转化、柚苷酶、异红花素、日本曲霉、普鲁宁、红花素、蜂胶黄酮

osteoporosis (骨质疏松症)、#7 herbal medicine (草药)、#8 (gp120)、#9 osteogenic differentiation (成

骨分化), 主要聚焦于柚皮苷的核心药理作用及作用机制, 具体包括其抗氧化、抗炎、抗凋亡等生物

表 6 英文文献关键词聚类信息

Table 6 Clustering information of keywords in English literature

聚类名称	节点数	S	年份	主要关键词
#0 naringin	168	0.733	2012	oxidative stress, flavonoids, expression, activation, apoptosis, mechanisms, rats, antioxidant, mice, metabolism
#1 grapefruit juice	108	0.903	2010	p glycoprotein, citrus fruits, caco-2 cells, drug, oral bioavailability, p-glycoprotein, intestinal absorption, transport, oral availability, efficacy
#2 in silico	105	0.844	2012	antioxidant activity, <i>in vitro</i> , in silico, diabetes mellitus, mechanism, tissue, nlrp3 inflammasome, polyphenols, up-regulation, fruit
#3 quality control	94	0.859	2012	citrus flavonoids, hesperidin, identification, metabolic syndrome, plasma, bioactive compounds, constituents, quality control, rat plasma, naringenin
#4 intestinal microbiota	81	0.95	2010	disease, da-cheng-qi decoction, liver, <i>in vivo</i> , non-alcoholic fatty liver disease, coronary heart disease, intestinal microbiota, hepatic steatosis, flavonoid glycosides, memory impairment
#5 enzyme inhibition	79	0.868	2010	phenolic compounds, performance liquid chromatography, antioxidant capacity, traditional Chinese medicine, purification, quantitative analysis, enzyme inhibition, extracts, grapefruit, fatty acids
#6 osteoporosis	71	0.897	2011	acid, differentiation, bone tissue engineering, rheumatoid arthritis, intervertebral disc degeneration, rabbits, mellitus, bone formation, type 1 diabetes, boronate affinity
#7 herbal medicine	71	0.855	2015	toxicity, nitric oxide, insulin resistance, stress, <i>in-vivo</i> , activated protein kinase, high-fat diet, herbal medicine, skeletal muscle, ischemia/reperfusion injury
#8 gp120	70	0.908	2011	inflammation, naringin, receptor, insulin-resistance, glucose, lipid peroxidation, ppar gamma, type 2 diabetes, type 2 diabetes mellitus, tnf-alpha
#9 osteogenic differentiation	70	0.962	2011	inhibition, cells, osteogenic differentiation, mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, cell death, osteoporosis, therapy, gene, bone
#10 3-nitropropionic acid	65	0.903	2011	induced oxidative stress, signaling pathways, glutathione, prevention, 3-nitropropionic acid, huntingtons disease, induced nephrotoxicity, stroke, kidney histopathology, renal toxicity
#11 hepatocellular carcinoma	63	0.93	2011	pharmacokinetics, nanoparticles, orange juice, drug delivery, absorption, formulation, drug-interactions, hepatocellular carcinoma, delivery, chronic obstructive pulmonary disease
#12 antiulcer	53	0.926	2009	bioavailability, natural products, involvement, antitumor activity, doxorubicin, vegf, cell cycle, bone mineral density, genistein, pluronic f68
#13 natural compounds	53	0.879	2011	growth, ulcerative colitis, natural compounds, obesity, glycosides, response surface methodology, polymeric micelles, er stress, adipogenesis, pathogenesis
#14 gut microbiota	53	0.921	2011	gut microbiota, spinal cord injury, parkinsons disease, neurodegenerative diseases, antioxidant enzyme activity, neurons, low density lipoprotein, bone repair, short-chain fatty acids, neurotrophic factor
#15 breast cancer	50	0.96	2012	breast cancer, lung cancer, angiogenesis, modulation, colorectal cancer, binding, chemotherapy, ovarian cancer, hypoxia-inducible factor, mcf-7 cell line
#16 injectable hydrogels	50	0.937	2010	mesenchymal stem cells, protein, inflammatory response, fruit juices, behavior, cervical cancer, microspheres, enhance, insights, intercalation
#17 molecular docking	50	0.893	2017	molecular docking, nf kappa b, acute lung injury, molecular dynamics, nitric-oxide, molecular dynamic simulation, lipopolysaccharide, irritable bowel syndrome, drug safety, functional food
#18 actinobacillus pleuropneumoniae	50	0.92	2013	naringin (nar), cognitive impairment, anti-inflammatory mechanism, deficits, oxidative damage, actinobacillus pleuropneumoniae (app), curcumin, induced neurotoxicity, pentylenetetrazole (ptz), phosphorylation
#19 liver injury	47	0.964	2010	liver injury, antiinflammatory activity, citri reticulatae pericarpium, secretion, cyclooxygenase 2 expression, synthase

活性, 以及对相关信号通路的调控机制; 聚类#10 3-nitropropionic acid (3-硝基丙酸)、#12 antiulcer (抗溃疡)、#15 breast cancer (乳腺癌)、#18 actinobacillus pleuropneumoniae (胸膜肺炎放线杆菌)、#19 liver injury (肝损伤), 重点探讨柚皮苷在疾病治疗中的应用价值, 以及其在特定疾病模型中的干预效果, 研究范围涵盖神经毒性、肾毒性、癌症、溃疡等相关领域; 聚类#1 grapefruit juice (葡萄柚汁)、#11 hepatocellular carcinoma (肝细胞癌)、#16 injectable hydrogels (可注射水凝胶), 主要围绕柚皮苷的药理学特征及药物递送系统展开研究; 聚类#4 intestinal microbiota (肠道微生物群)、#13 natural compounds (天然化合物)、#14 gut microbiota (肠道微生物群), 侧重研究柚皮苷与肠道微生物群之间的相互作用及其代谢调控机制; 聚类#2 in silico (计算机模拟)、#3 quality control (质量控制)、#5 enzyme inhibition (酶抑制)、#17 molecular docking (分子对接), 则主要涉及柚皮苷及其相关成分的鉴定、定量分析以及作用机制的预测研究。

中、英文文献对于柚皮苷的研究重点各异, 但核心方向是柚皮苷的药理机制、柚皮苷在疾病治疗中的应用以及含柚皮苷中药材以及中药制剂的质

量评价。

**2.6.3 关键词时间线图分析** 关键词的时间线图是一种将关键词的生命周期、相互关系及其在不同时间点的演变历程可视化的图谱。它揭示学科演进脉络, 不同时期的研究重点, 能帮助研究者抓住当前该领域最活跃、最受关注的方向, 也能从整体展示发展趋势。

如图 7 所示, 中文文献中, #0 柚皮苷、#1 增殖、#3 提取工艺、#4 柚皮素、#5 枳壳、#6 虎杖苷、#9 橙皮苷、#10 质量标准等主题在 2005—2025 年间持续为关键词热点, 表明上述方向是柚皮苷相关研究的核心领域, 即黄酮类化合物 (以柚皮苷为代表) 的资源利用、生物活性机制及质量标准。#7 骨碎补与#11 含量测定在研究初期热度较高, 但 2024 年之后新增关键词较少, 研究热度有所回落。#2 厚朴酚与#8 甘草苷自 2006 年起逐步兴起, 后续热点持续涌现, 而#2 厚朴酚近年关注度有所下降。聚类#12 活性成分自 2008 年起研究日趋活跃, 但 2023 年之后研究力度有所减弱。#13 生物转化作为新兴主题, 旨在研究包含柚皮苷在内的黄酮类化合物的生物转化与活性衍生物生成。2022 年以来热度下降, 仍有待进一步深入挖掘。

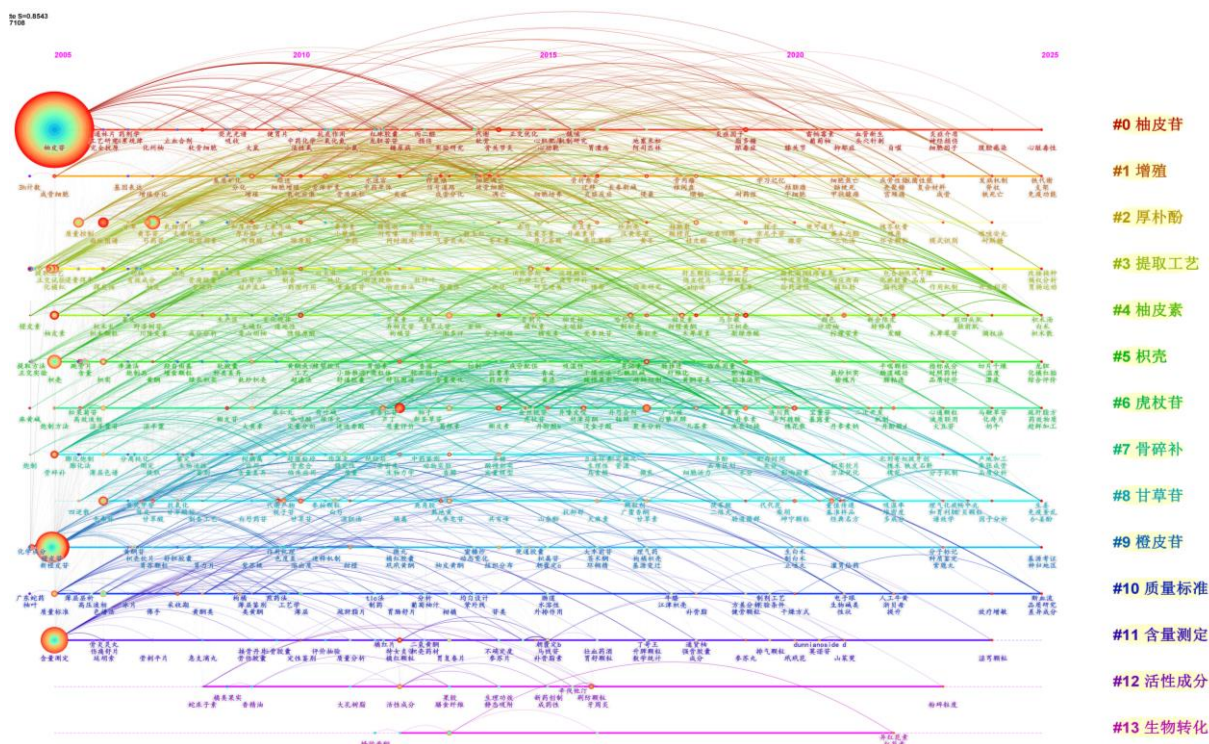


图 7 中文文献关键词时间线图

Fig. 7 Timeline graph of keywords in Chinese literature

如图 8 所示，英文文献中，#0 naringin（柚皮苷）、#2 in silico（计算机模拟）、#3 quality control（质量控制）、#7 herbal medicine（草药）、#8 gp120、#9 osteogenic differentiation（成骨分化）、#10 3-nitropropionic acid（3-硝基丙酸）、#13 natural compounds（天然化合物）、#14 gut microbiota（肠道微生物群）、#15 breast cancer（乳腺癌）、#16 injectable hydrogels（可注射水凝胶）、#17 molecular docking（分子对接）等方向于 2005—2006 年兴起，并在 2025 年之前始终保持关键词热点，是柚皮苷领域的核心研究主题。该主题包含了基于分子模拟与质量控制的柚皮苷药理机制及其肠道微生物代谢，药物递送系统等。#19 liver injury（肝损伤）自 2006 年兴起，整体关注度一般，2013 年之后无新增关键词出现，研究持续时间较短，仍存在进一步探索空间。#12 antiulcer（抗溃疡）自 2021 年起无新增关键词，#1 grapefruit juice（葡萄柚汁）自 2022 年起关注度下降，研究投入不足。此外，#4 intestinal microbiota（肠道微生物群）、#5 enzyme inhibition（酶抑制）、#6 osteoporosis（骨质疏松症）、#11 hepatocellular carcinoma（肝细胞癌）在 2023—2024 年热度逐步降低，研究活力有所减弱。#18 actinobacillus pleuropneumoniae（胸膜肺炎放线杆菌）自 2010 年兴起，作为新兴方向整体关注度一般，但研究持续至今，具备一定研究价值，不过 2024 年以来热度有所回落。上述关于柚皮苷在疾病应用中的研究主题近年热度偏低，仍有待研究者进一步填补研究空白。

对比中、英文文献关键词时间线图可见，英文文献关键词聚类数量更多，体现出研究方向更为多样、主题创新性更强、发展层次更为丰富，但各主题整体关注度相对有限；中文文献关键词聚类则整体研究力度更高，表明对核心主题的挖掘更为深入。

2.6.4 关键词突现分析 关键词在不同时间段的情况不同，而其中频次变化快、增长迅速则为突现词。一个突现的关键词展示了研究领域出现的新现象。对关键词突现的分析能得出这个研究领域的热点随时间的演进历程，同时也展现了最近几年的研究趋势，为未来的研究方向提供借鉴。当 strength（强度）大于 2 时，关键词可称为突现词，而当强度大于 3 时关键词为较好的突现词。运用 CiteSpace 软件进行突现词分析。

中文文献关键词突现图谱如图 9-A 所示，2005—2013 年，柚皮苷领域的研究重点集中于中药材中柚皮苷成分的提取、工艺优化及含量测定。2013—2017 年，该领域未出现明显的关键词突现。

中文文献关键词突现图谱如图 9-A 所示，2005—2013 年，柚皮苷领域的研究重点集中于中药材中柚皮苷成分的提取、工艺优化及含量测定。2013—2017 年，该领域未出现明显的关键词突现。

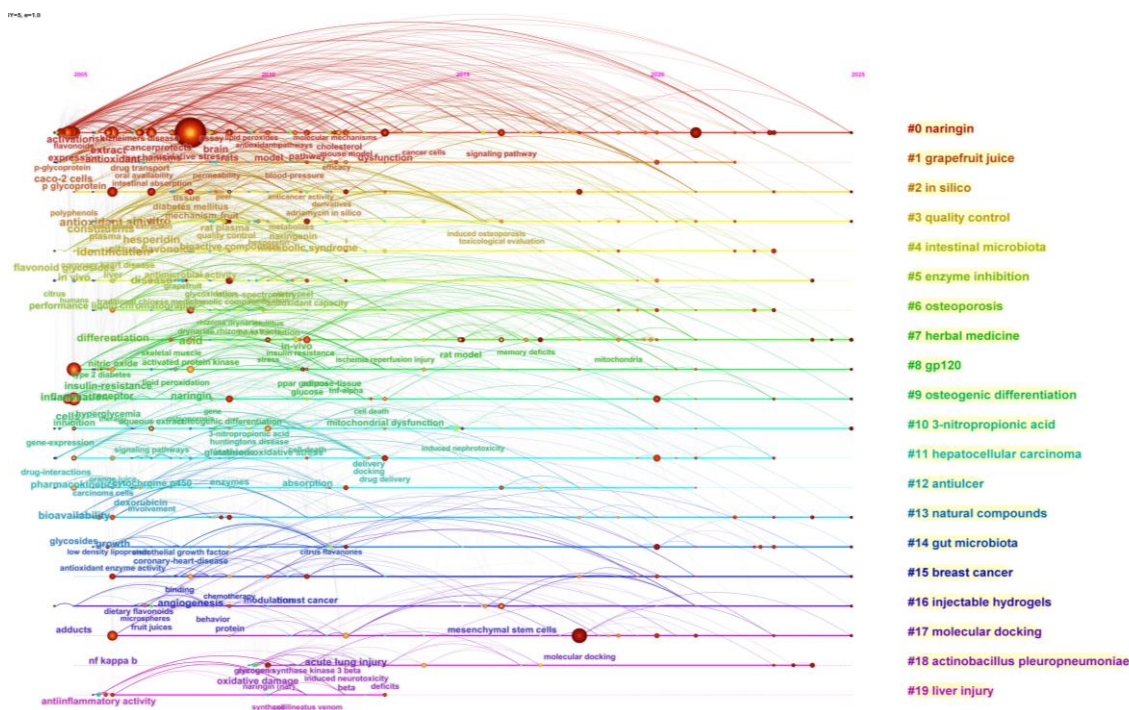


图 8 英文文献关键词时间线图

Fig. 8 Timeline graph of keywords in English literature

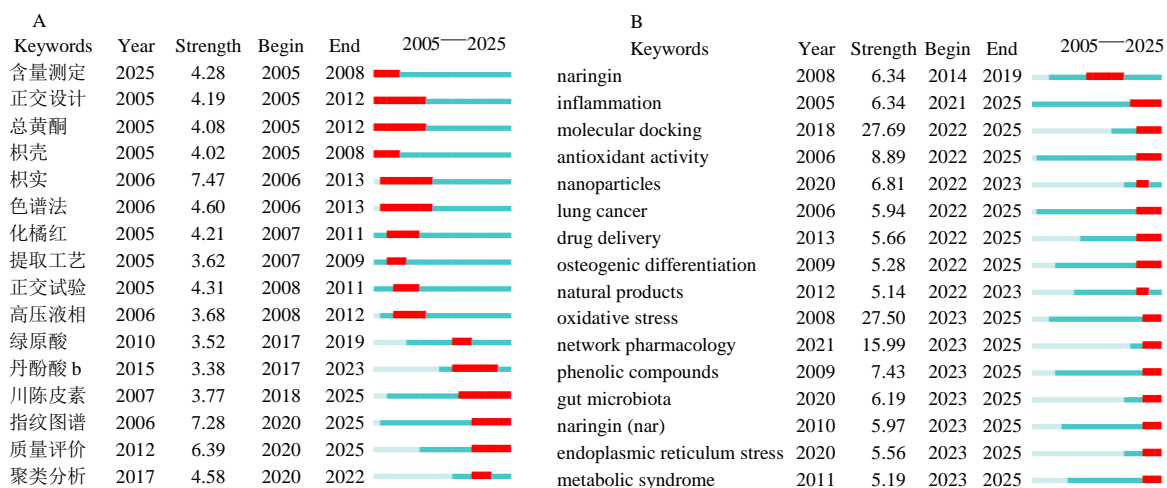


图 9 中文 (A) 和英文 (B) 文献关键词突现图

Fig. 9 Emergence diagrams of keywords in Chinese (A) and English (B) literature

2017—2025 年, 研究热点转向中药复方制剂的质量标准与控制, 其中“指纹图谱”和“质量评价”为该阶段强度较高的突现词, 这表明运用中药指纹图谱对含柚皮苷的中药材及中药制剂进行质量评价, 是近年来该领域最受关注的研究方向。

英文文献关键词突现图谱如图 9-B 所示, 2005—2013 年无关键词突现; 2014—2019 年, 研究焦点集中于柚皮苷本体特性的探索。2021 年, 柚皮苷的抗炎作用成为新的研究热点; 自 2022 年起, 该领域突现词数量大幅增加, 研究热点呈现井喷式发展, 涉及的研究主题趋于多元化, 包括柚皮苷的药理活性、分子作用机制、疾病模型、药物递送系统以及微生态与代谢等多个方面。近年来, “分子对接”和“网络药理学”是强度最高的突现词, 提示

当前柚皮苷研究领域的核心关注点, 是借助现代计算技术, 系统性揭示其分子机制、作用靶点及在复杂疾病网络中的调控规律。

## 2.7 高被引文献分析

被引次数是衡量论文学术影响力的重要指标, 被引次数高表明该论文在相关研究领域内认可度高、影响力显著, 对后续学术研究的开展具有重要推动作用。同时, 高被引论文的研究内容能够直观反映当前该领域的科研热点与发展状态, 为后续研究方向的拓展提供重要思路与参考。中文文献中, 柚皮苷相关研究被引量排名前 10 的文献见表 7。被引量最高的文献为发表于《中药新药与临床药理》期刊的“枳实黄酮对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响”, 其被引次数达 279 次。该文献研究发现,

表 7 排名前 10 位的高被引中文文献

Table 7 Top 10 highly cited Chinese literature

序号	中文文献	第一作者	期刊	年份	被引次数
1	枳实黄酮对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响 <sup>[33]</sup>	黄爱华	中药新药与临床药理	2012	276
2	枳实及其主要活性成分促进脾虚模型大鼠胃肠运动的机制研究 <sup>[34]</sup>	胡源祥	中国药房	2017	203
3	柚皮苷及柚皮素的生物活性研究 <sup>[35]</sup>	杨宏亮	中药材	2007	150
4	骨碎补化学成分和药理作用研究进展 <sup>[36]</sup>	钱茜	中国生化药物杂志	2015	144
5	枳实提取物的体外抗氧化作用研究 <sup>[37]</sup>	焦士蓉	中药材	2008	132
6	枳壳及其主要活性成分对脾虚模型大鼠血清胃泌素、血浆乙酰胆碱、胃动素、P 物质和血管活性肠肽的影响 <sup>[38]</sup>	谭舒舒	时珍国医国药	2017	104
7	化橘红的研究进展 <sup>[39]</sup>	王艳慧	世界科学技术—中医药现代化	2017	100
8	柚皮苷抗炎镇痛作用的实验研究 <sup>[40]</sup>	谢仁峰	湖南师范大学学报 (医学版)	2011	100
9	高效液相色谱-电喷雾质谱法测定枳壳中黄酮苷类化合物 <sup>[41]</sup>	周大勇	分析化学	2006	95
10	响应面法优化微波辅助提取枳壳中总黄酮工艺 <sup>[42]</sup>	邹建国	食品科学	2012	85

枳实中含有的柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷 3 种成分，均能有效促进功能性消化不良大鼠的胃排空及小肠推进功能；但研究同时表明，这 3 种成分均无法降低大鼠体内血管活性肠肽水平，由此可推断，黄酮类成分促进胃肠动力的作用机制并非通过减少血管活性肠肽的分泌实现。被引量排名第 2 的“枳实及其主要活性成分促进脾虚模型大鼠胃肠运动的机制研究”与排名第 6 的“枳壳及其主要活性成分对脾虚模型大鼠血清胃泌素、血浆乙酰胆碱、胃动素、P 物质和血管活性肠肽的影响”，均聚焦于含柚皮苷中药在脾虚大鼠模型中的作用机制研究。这 2 篇文献提出，柚皮苷可能通过抑制血浆乙酰胆碱、血管活性肠肽的分泌，同时促进 P 物质及血清胃泌素的分泌，从而实现对胃肠运动的调节。上述文献结论存在差异，表明目前关于柚皮苷对胃动力影响的具体作用

机制仍存在争议，相关研究有待进一步深入探究。被引量排名第 3 的文献为《中药材》期刊发表的“柚皮苷及柚皮素的生物活性研究”，该论文系统梳理并阐述了柚皮苷的多种生物活性，包括抗炎、抗氧化、提高其他药物生物利用度等，为柚皮苷的多领域应用研究提供了重要理论支撑。被引量排名第 4、5、8 的论文，重点探讨了含柚皮苷中药的药理活性，例如骨碎补总黄酮可通过显著提高血钙、血磷水平发挥抗骨质疏松作用，而骨碎补中的柚皮苷则具有调节血脂的功效。排名第 7、9、10 的文献则主要围绕相关中药中黄酮类成分的提取工艺、含量测定、结构鉴定等基础研究展开，为柚皮苷的分离纯化、质量控制及后续应用研究奠定了技术基础。

英文文献中被引频次排名前 10 的柚皮苷相关研究见表 8。被引频次最高的文献为发表在 *Journal*

表 8 排名前 10 位的高被引英文文献  
Table 8 Top 10 highly cited English literature

序号	英文文献	第一作者	期刊	年份	被引次数
1	Update on uses and properties of <i>Citrus</i> flavonoids: New findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity <sup>[43]</sup>	Benavente Garcia	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i>	2008	916
2	The Therapeutic Potential of Naringenin: A Review of Clinical Trials <sup>[44]</sup>	Salehi B	<i>Pharmaceuticals</i>	2019	581
3	Effect of Citrus Flavonoids, Naringin and Naringenin, on Metabolic Syndrome and Their Mechanisms of Action <sup>[45]</sup>	Alam MA	<i>Advances in Nutrition</i>	2014	575
4	Phenolic composition, antioxidant potential and health benefits of citrus peel <sup>[46]</sup>	Singh B	<i>Food Research International</i>	2020	440
5	Antioxidant properties, radical scavenging activity and biomolecule protection capacity of flavonoid naringenin and its glycoside naringin: a comparative study <sup>[47]</sup>	Cavia-Saiz M	<i>Journal of the Science of Food and Agriculture</i>	2010	349
6	Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice <sup>[48]</sup>	Jung Un Ju	<i>International Journal of Biochemistry &amp; Cell Biology</i>	2006	315
7	Therapeutic potential of naringin: an overview <sup>[49]</sup>	Chen R	<i>Pharmaceutical Biology</i>	2016	306
8	Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects <sup>[50]</sup>	Kanaze FI	<i>European Journal of Clinical Nutrition</i>	2007	303
9	Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats <sup>[31]</sup>	Mahmoud AM	<i>Journal of Diabetes and its Complications</i>	2012	300
10	Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) in grapefruit juice <sup>[51]</sup>	Bailey DG	<i>Clinical Pharmacology &amp; Therapeutics</i>	2007	246

of *Agricultural and Food Chemistry* 上的 Update on uses and properties of *Citrus flavonoids: New findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity*, 被引量高达 916 次。该论文综述了以柚皮苷为代表的柑橘类黄酮在应用与特性方面的最新研究进展, 阐明了柑橘类黄酮的结构特征与其抗癌、抗炎及心血管保护活性的关联, 并探讨了其在退行性疾病中的作用。被引频次位居第 2 的文献为 *The therapeutic potential of naringenin: A review of clinical trials*, 该文系统综述了柚皮苷的临床试验进展。研究证实, 柚皮苷改善内皮功能的作用已得到充分验证; 但仍需进一步开展药动学与药效学研究, 优化现有制备工艺及给药途径, 方可开发出具备临床应用可行性的柚皮苷制剂。排名第 3、6 位的文献聚焦柚皮苷调控代谢的作用机制。结果表明, 橙皮苷与柚皮苷均可显著上调葡萄糖激酶 mRNA 表达水平, 下调肝脏中磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶及葡萄糖-6-磷酸酶的 mRNA 表达; 同时有效降低血浆游离脂肪酸含量及血浆、肝脏三酰甘油水平, 抑制肝脏脂肪酸氧化与肉碱棕榈酰转移酶活性。由此可见, 橙皮苷与柚皮苷可通过部分调控脂肪酸及胆固醇代谢、影响葡萄糖代谢相关酶的基因表达, 改善 2 型糖尿病模型动物的高脂血症与高血糖症。柚皮苷等黄酮类化合物对肥胖、糖尿病、高血压及代谢综合征具有潜在治疗价值, 其多条分子作用通路已被阐明; 但受限于临床研究证据不足, 该类黄酮成分的临床治疗应用仍存在局限, 这也为后续柚皮苷相关研究指明了方向。排名第 4、5、9 位的文献围绕柚皮苷的抗氧化活性展开研究。研究显示, 柑橘果皮中的柚皮苷等多酚类物质可通过提供质子或电子发挥抗氧化作用, 保护细胞免受自由基损伤, 进而降低多种慢性疾病的发生风险, 因此柑橘果皮作为功能性食品原料的开发价值仍有待进一步挖掘。排名第 8、10 位的文献探究了柚皮苷口服给药后的人体药动学特征。结果证实, 柚皮苷具备良好的安全性、特异性与灵敏度, 可作为临床研究中人体肠道有机阴离子转运多肽 (OATP) 1A2 抑制剂的探针底物。

### 3 讨论

#### 3.1 研究现状

近 20 年来, 柚皮苷相关研究逐步实现了从“本土引入”到“国际参与”、再到“国际引领”的跨越式发展。国内研究主要聚焦于柚皮苷相关中药材资

源挖掘、成分提取分离及质量控制等物质基础领域, 其中“指纹图谱”与“质量评价”方向研究热度居高不下, 据此可预测, 后期柚皮苷相关药物及制剂的质量评价将突破单一成分指标的局限, 转向从整体视角考察多成分间的协同作用机制。国外研究则重点围绕柚皮苷的药理活性、分子作用机制及疾病模型构建等生物学层面展开, “分子对接”与“网络药理学”是其研究热点, 未来柚皮苷的分子作用机制解析及作用靶点筛选有望成为该领域的核心研究方向。中外研究虽侧重点各异, 但二者相辅相成、互为补充, 共同构建起柚皮苷从基础资源开发到临床应用转化的完整研究体系。

#### 3.2 研究热点

**3.2.1 抗肿瘤作用** 柚皮苷可有效抑制乳腺癌细胞增殖并诱导细胞凋亡<sup>[52]</sup>。研究表明, 柚皮苷可通过环鸟苷酸-腺苷酸合酶-干扰素基因刺激因子 (cGAS-STING) 信号通路增强机体免疫功能, 进而发挥抗乳腺癌作用<sup>[53]</sup>; 另有研究<sup>[54-55]</sup>证实, 柚皮苷可激活 cGAS-STING 通路, 抑制 MDA-MB-231 细胞增殖并逆转其免疫逃逸, 提示柚皮苷是治疗乳腺癌的潜在有效成分。汪冬梅团队探讨柚皮苷对甲状腺癌的作用机制发现, 柚皮苷可通过调控 miR-34a 下调肝细胞生长因子受体 (MET) 表达, 阻断磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路, 进而抑制甲状腺癌细胞增殖并促进凋亡, 实现抗肿瘤效应<sup>[56]</sup>。Aplasia Ras 同源物成员 I (ARHI) 基因为多种人类肿瘤的重要抑癌基因, 可抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡<sup>[57-59]</sup>。旷历琼团队采用柚皮苷干预结肠癌 SW620 细胞, 结合 MTT 法、免疫印迹实验等检测发现, 柚皮苷可诱导 ARHI 过表达, 上调 p21、BCL2 相关 X (Bax) 蛋白表达, 下调细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1) 以及 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 蛋白水平, 从而抑制结肠癌细胞增殖并促进其凋亡, 发挥抑癌作用<sup>[60]</sup>。

**3.2.2 抗炎, 抗氧化作用** 柚皮苷具有显著的抗炎、抗氧化活性。杨佳琪等<sup>[61]</sup>研究发现, 10%柚皮苷可改善 2, 4, 6-三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱导的斑马鱼肠炎, 并对胃肠黏膜具有保护作用, 为功能食品及保健食品的研发提供了科学依据。口腔溃疡的发生与炎症反应及氧化应激密切相关, 柚皮苷可通过调控 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Keap1/Nrf2/HO-1) 信号通路, 平衡大鼠外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 值, 抑制炎症与氧化应

激损伤,促进复发性口腔溃疡创面修复<sup>[62]</sup>。有学者采用卵清蛋白(OVA)诱导的哮喘小鼠模型开展研究<sup>[63]</sup>,结果显示柚皮苷可减轻肺组织炎性细胞浸润,下调肺及气道组织中 2 型味觉受体 143、2 型味觉受体 135、2 型味觉受体 108 (*Tas2r143*、*Tas2r135*、*Tas2r108*)及其下游靶基因的 mRNA 表达,同时上调促凋亡因子半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-3 (*Caspase3*)、*Bax*、*P53* 的 mRNA 水平,下调凋亡抑制因子 *Bcl-2* 的 mRNA 表达;柚皮苷还可激活气道 *Tas2rs* 信号,减少气道炎性细胞浸润并改善气道损伤,为其开发为抗哮喘药物提供了实验支撑。

**3.2.3 抗骨质疏松及促成骨作用** 研究证实,柚皮苷可通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)信号通路抑制炎症反应,改善骨吸收并促进骨形成,进而对大鼠骨质疏松性骨折(OPF)发挥保护作用,为骨质疏松性骨折的临床用药提供新思路<sup>[64]</sup>。但柚皮苷对 AMPK/mTOR 通路的激活是直接还是间接作用,以及是否存在其他通路协同调控骨折愈合,仍有待进一步阐明。此外,柚皮苷具有明确的促成骨活性<sup>[65-68]</sup>,其机制主要包括:促进成骨细胞分化及人骨髓间充质干细胞增殖,提高碱性磷酸酶活性,上调 I 型胶原  $\alpha 1$  链、骨钙素及骨桥蛋白基因表达;同时可缓解聚甲基丙烯酸甲酯诱导的骨溶解,上调破骨细胞抑制因子表达。基于上述作用,柚皮苷已被应用于促成骨仿生修复材料的研发,在骨缺损治疗中具有应用潜力<sup>[69]</sup>。后续研究可聚焦于柚皮苷递送载体的筛选与优化,探讨载体相容性、生物利用度提升及靶向释放策略,以开发性能更优的骨修复材料。

**3.2.4 代谢调节作用** 研究表明,柚皮苷具有降压作用,其机制为提升一氧化氮(NO)水平,降低精氨酸酶、血管紧张素转换酶、醛糖还原酶、乙酰胆碱酯酶、单胺氧化酶 A、腺苷脱氨酶及 ATP 水解酶活性,并抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 的表达<sup>[70]</sup>。另有实验证实<sup>[71-72]</sup>,柚皮苷可调节血脂代谢,通过调控脂质代谢相关蛋白表达,抑制肝脏脂质合成与脂肪酸转运,加速脂肪酸氧化,降低低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油及总胆固醇水平,同时升高高密度脂蛋白胆固醇。此外,柚皮苷可降低妊娠期糖尿病小鼠体质量及血糖水平,其机制可能与改善胰岛素抵抗、激活腺苷酸活化蛋白激酶、上调葡萄糖转运蛋白 4 表达、促进葡萄糖代谢有关<sup>[73]</sup>。上述结果提示,柚皮苷有望成为

代谢综合征的潜在干预药物。

**3.2.5 含柚皮苷的中药材以及中药制剂的质量评价** 廖树伟等<sup>[74]</sup>以枳壳中柚皮苷与新橙皮苷含量为评价指标,考察温湿度等贮藏条件对其成分含量的影响,明确环境因素对枳壳质量的作用规律,为优化枳壳贮藏条件提供依据。罗洪莲等<sup>[75]</sup>采用 HPLC-DAD 双波长法同时测定骨碎补中新北美圣草苷、柚皮苷及原儿茶酸的含量,多指标综合评价较单一成分指标更能全面反映药材质量,为完善骨碎补质量标准提供参考。尚朝利等<sup>[76]</sup>采用 HPLC 法建立藤黄健骨片指纹图谱,并同时测定包括柚皮苷在内的 5 种有效成分含量,从整体层面为该制剂的质量控制提供方法支撑。王仕平等<sup>[77]</sup>以柚皮苷为橘红颗粒法定指标成分,采用 UPLC-MS/MS 法同时测定 8 种成分含量,显著提升了橘红颗粒的质量控制水平与标准体系。

#### 4 结语与展望

通过对 2005 年 1 月 1 日—2025 年 12 月 31 日柚皮苷相关文献进行计量学分析,并结合可视化技术,可清晰展现该领域的发文趋势、研究国家分布、核心研究机构与研究团队构成,以及研究热点与前沿方向,进而构建出近 20 年柚皮苷领域的完整研究图谱。综合分析结果可见,柚皮苷领域未来研究呈现国际化发展趋势,这一趋势对科研资源的合理配置、人才培养目标的优化以及学术评价标准的完善均提出了新的要求。其中,中国在柚皮苷领域的研究贡献突出,且各国之间的学术合作不断深化,为该领域研究的持续推进提供了有力支撑。尽管柚皮苷的研究层次不断丰富、研究成果逐步积累,但目前该领域仍存在诸多亟待解决的问题:(1)与英文文献发文机构间的紧密合作模式相比,中文文献发文机构的合作关系较为松散,表明国内各科研机构之间亟需加强学术交流与协同合作,提升研究合力;(2)柚皮苷在抗肿瘤、抗炎、抗氧化等方面的药理活性研究已取得阶段性成果,但关于其激活相关信号通路的具体作用机制仍不明确,有待进一步深入探究;(3)已有研究证实,柚皮苷在肿瘤、骨质疏松、代谢性疾病等领域的应用具有巨大潜力,但目前相关临床试验开展较少,需进一步加强临床试验研究,以明确其药理作用及不良反应,系统分析其在人体内的吸收、分布、代谢及排泄过程,保障药物的疗效与用药安全性;(4)柚皮苷载体的选择仍需深入探索,合适的载体系统能够有效提高柚

皮昔的生物利用度, 实现药物的靶向释放, 为其临床应用奠定基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 肖芳, 李昌平. 柚皮昔在代谢相关脂肪性肝病中的研究进展 [J]. 现代临床医学, 2025, 51(5): 394-397.  
Xiao F, Li C P. Research progress of naringin in metabolic-related fatty liver disease [J]. J Mod Clin Med, 2025, 51(5): 394-397.
- [2] 陈欢, 高萌, 罗小泉, 等. 不同产地枳壳药材中 12 种有效成分的主成分分析和判别分析 [J]. 中草药, 2019, 50(14): 3433-3437.  
Chen H, Gao M, Luo X Q, et al. Principal component analysis and discriminant analysis of 12 effective chemical constituents in *Aurantii Fructus* from different areas [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(14): 3433-3437.
- [3] 黄可, 钟嘉锐, 梁芳瑜, 等. 化橘红胎配方颗粒制备及其质量评价 [J]. 中成药, 2025, 47(9): 3030-3037.  
Huang K, Zhong J R, Liang F Y, et al. Preparation and quality evaluation of *Citrus grandis* tire formula granules [J]. Chin Tradit Pat Med, 2025, 47(9): 3030-3037.
- [4] 严辉, 高明亮, 查玉玲, 等. 香橼化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(7): 976-988.  
Yan H, Gao M L, Zha Y L, et al. Research progress on chemical components and pharmacological effects of *citri fructus* and predictive analysis on its quality marker [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39(7): 976-988.
- [5] 张芷妍, 濮子彧, 张明桃, 等. 中药骨碎补化学成分和药理作用研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(8): 1114-1126.  
Zhang Z Y, Pu Z Y, Zhang M T, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Chinese medicine *Drynariae Rhizoma* [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2025, 41(8): 1114-1126.
- [6] 杨新荣, 窦霞, 李国峰, 等. 柚皮昔药理作用及机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3226-3240.  
Yang X R, Dou X, Li G F, et al. Research progress on pharmacological effects and mechanism of naringin [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(10): 3226-3240.
- [7] 兰双笠, 向飞帆, 邓光慧, 等. 柚皮昔抑制骨质疏松大鼠骨组织的铁沉积及细胞凋亡 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(5): 888-898.  
Lan S L, Xiang F F, Deng G H, et al. Naringin inhibits iron deposition and cell apoptosis in bone tissue of osteoporotic rats [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2025, 29(5): 888-898.
- [8] 李明霞, 汪玲, 刘秀玲, 等. 柚皮昔通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调控宫颈癌细胞活力、侵袭和迁移 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 2017-2024.  
Li M X, Wang L, Liu X L, et al. Naringin regulates vitality, invasion and migration of cervical cancer cells through PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(6): 2017-2024.
- [9] 刘燕. 柚皮昔抗动脉粥样硬化作用及机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.  
Liu Yan. Study on the anti-atherosclerotic effect and mechanism of naringin [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2024.
- [10] 李雯雯, 许虹, 张旭瑶, 等. 柚皮昔通过肠道菌群代谢产物介导调控 AMPK/SIRT1/NF- $\kappa$ B 信号通路改善小鼠急性肺损伤 [J]. 中草药, 2025, 56(20): 7384-7394.  
Li W W, Xu H, Zhang X Y, et al. Naringin improves acute lung injury in mice by mediating regulation of AMPK/SIRT1/NF- $\kappa$ B signaling pathway through gut microbiota metabolites [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(20): 7384-7394.
- [11] 张敏, 靳瑞, 焦合主, 等. 柚皮昔调节 Keap1/Nrf2/HO-1 通路改善复发性口腔溃疡大鼠免疫功能并抑制炎症及氧化应激 [J]. 现代口腔医学杂志, 2025, 39(4): 306-311.  
Zhang M, Jin R, Jiao H Z, et al. Naringin regulates Keap1/Nrf2/HO-1 pathway to improve immune function and inhibit inflammation and oxidative stress in rats with recurrent oral ulcer [J]. J Mod Stomatol, 2025, 39(4): 306-311.
- [12] Cui J, Wang G, Kandhare A D, et al. Neuroprotective effect of naringin, a flavone glycoside in quinolinic acid-induced neurotoxicity: Possible role of PPAR- $\gamma$ , Bax/Bcl-2, and Caspase-3 [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 121: 95-108.
- [13] Li N H, Jiang Y P, Wooley P H, et al. Naringin promotes osteoblast differentiation and effectively reverses ovariectomy-associated osteoporosis [J]. J Orthop Sci, 2013, 18(3): 478-485.
- [14] 程玉钊, 王玉娥, 贺石麟, 等. 一测多评法建立调脾和中颗粒中 6 种有效成分的含量测定方法 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(12): 1223-1229.  
Cheng Y C, WANG Y E, He S L, et al. A content determination method of six active components in Tiaopi Hezhong Granules based on QAMS method [J]. Chin J New Drugs, 2022, 31(12): 1223-1229.
- [15] 刘博, 丁龙龙, 陈志健, 等. 骨碎补及其活性成分防治骨质疏松症的作用机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(10): 1540-1547.  
Liu B, Ding L L, Chen Z J, et al. The mechanism of *Drynariae Rhizoma* and its active components in the

- prevention and treatment of osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos, 2024, 30(10): 1540-1547.
- [16] 万理, 祝婧, 杨明, 等. 基于熵权-TOPSIS 模型结合特征图谱的蜜麸枳壳原料产地优选及质量标准提升研究 [J]. 中草药, 2024, 55(1): 68-76.  
Wan L, Zhu J, Yang M, et al. Preferential selection of raw material production areas and quality standard enhancement of honey bran *Aurantii Fructus* based on entropy weight-TOPSIS model combined with characteristic chromatogram [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(1): 68-76.
- [17] 王慧, 梁燕青, 于兴泰, 等. 基于指纹图谱和网络药理学的江枳壳质量标志物预测分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 198-208.  
Wang H, Liang Y Q, Yu X T, et al. Predictive analysis of quality markers of Jiangxi *aurantii fructus* based on fingerprint and network pharmacology [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(13): 198-208.
- [18] Ahmad S F, Attia S M, Bakheet S A, et al. Naringin attenuates the development of carrageenan-induced acute lung inflammation through inhibition of NF- $\kappa$ B, STAT3 and pro-inflammatory mediators and enhancement of I $\kappa$ B $\alpha$  and anti-inflammatory cytokines [J]. Inflammation, 2015, 38(2): 846-857.
- [19] Ahmad S F, Zoheir K M A, Abdel-Hamied H E, et al. Amelioration of autoimmune arthritis by naringin through modulation of T regulatory cells and Th1/Th2 cytokines [J]. Cell Immunol, 2014, 287(2): 112-120.
- [20] Liu Y, Wu H, Nie Y C, et al. Naringin attenuates acute lung injury in LPS-treated mice by inhibiting NF- $\kappa$ B pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(10): 1606-1612.
- [21] Feng J H, Chen X M, Lu S W, et al. Naringin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury through inhibiting peroxynitrite-mediated mitophagy activation [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(12): 9029-9042.
- [22] 史雅红, 王敏, 孙潇, 等. 近 20 年人参临床价值评价与发展趋势的可视化分析 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(12): 3707-3719.  
Shi Y H, Wang M, Sun X, et al. Visual analysis of clinical value evaluation and development trend of *Panax ginseng* over past 20 years [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(12): 3707-3719.
- [23] 连赟芳, 陈丹, 蔡韦炜, 等. 高效液相色谱法测定玳玳黄酮滴丸含量的不确定度评定 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(21): 1818-1822.  
Lian Y F, Chen D, Cai W W, et al. Evaluation of uncertainty for content determination in Daidai flavones dropping pills by HPLC [J]. Chin J Hosp Pharm, 2014, 34(21): 1818-1822.
- [24] 连赟芳, 陈丹, 曾令军, 等. 玳玳黄酮滴丸质量分析 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(7): 827-831.  
Lian Y F, Chen D, Zeng L J, et al. Quality analysis on *Citrus aurantium* flavones dropping pills [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2014, 31(7): 827-831.
- [25] 连赟芳, 陈丹, 蔡韦炜, 等. 一测多评法同时测定玳玳果黄酮滴丸中 4 个活性成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(6): 974-978.  
Lian Y F, Chen D, Cai W W, et al. Determination of four active components in *Citrus aurantium* flavones dropping pills by QAMS [J]. Chin J Pharm Anal, 2015, 35(6): 974-978.
- [26] 程清, 陈丹, 黄庆德, 等. 玳玳果总黄酮自微乳在大鼠外翻肠囊模型的肠吸收 [J]. 中成药, 2014, 36(8): 1630-1634.  
Cheng Q, Chen D, Huang Q D, et al. Intestinal absorption of total flavones from *Citrus aurantium* self-microemulsion in rat's everted intestinal sac model [J]. Chin Tradit Pat Med, 2014, 36(8): 1630-1634.
- [27] 程清, 陈丹, 黄庆德, 等. 玳玳黄酮自微乳化软胶囊剂在 SD 大鼠体内的药动学比较 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(4): 581-587.  
Cheng Q, Chen D, Huang Q D, et al. Pharmacokinetic comparison of *Citrus aurantium* flavones SME capsule in SD rats [J]. Chin J Pharm Anal, 2014, 34(4): 581-587.
- [28] 樊威洋, 吴灏, 王永刚, 等. 柚皮苷和柚皮素对 HepaRG 细胞核受体蛋白表达的影响 [J]. 药学研究, 2019, 38(12): 683-687.  
Fan W Y, Wu H, Wang Y G, et al. Effects of naringin and naringenin on the protein expressions of nuclear receptors in HepaRG cells [J]. J Pharm Res, 2019, 38(12): 683-687.
- [29] 程可羚, 吴灏, 白杨, 等. 探针底物法评价柚皮苷对大鼠肝脏 CYP3A1/2 酶代谢活性的影响 [J]. 药学研究, 2019, 38(9): 503-509.  
Cheng K L, Wu H, Bai Y, et al. Estimating the influences of orally administrated naringin on the activity of hepatic cytochrome P4503A1/2 enzyme in rats using a probe substrate method [J]. J Pharm Res, 2019, 38(9): 503-509.
- [30] 李泮霖, 廖弈秋, 刘宏, 等. 采用 iTRAQ 技术研究柚皮苷对烟熏所致小鼠急性肺部炎症相关蛋白表达的影响 [J]. 中山大学学报(自然科学版), 2017(4): 102-110.  
Li P L, Liao Y Q, Liu H, et al. Naringin's influence on the protein expressions in the lung tissues of cigarette smoke induced acute lung inflammation in mice by iTRAQ technology [J]. Acta Sci Nat Univ Sunyatseni, 2017(4): 102-110.
- [31] Mahmoud A M, Ashour M B, Abdel-Moneim A, et al.

- Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats [J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26(6): 483-490.
- [32] Ahmed O M, Fahim H I, Ahmed H Y, et al. The preventive effects and the mechanisms of action of navel orange peel hydroethanolic extract, naringin, and naringenin in *N*-acetyl-p-aminophenol-induced liver injury in wistar rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2745352.
- [33] 黄爱华, 迟玉广, 曾元儿, 等. 枳实黄酮对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2012, 23(6): 612-615.
- Huang A H, Chi Y G, Zeng Y E, et al. Influence of *aurantii fructus immaturus* flavones on gastrointestinal motility in rats with functional dyspepsia [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2012, 23(6): 612-615.
- [34] 胡源祥, 陈海芳, 宋玉鹏, 等. 枳实及其主要活性成分促进脾虚模型大鼠胃肠运动的机制研究 [J]. *中国药房*, 2017, 28(13): 1747-1750.
- Hu Y X, Chen H F, Song Y P, et al. Study on the mechanism of *aurantii fructus immaturus* and its main active ingredients in promoting gastrointestinal motility of model rats with spleen deficiency [J]. *China Pharm*, 2017, 28(13): 1747-1750.
- [35] 杨宏亮, 田珩, 李沛波, 等. 柚皮苷及柚皮素的生物活性研究 [J]. *中药材*, 2007, 30(6): 752-754.
- Yang H L, Tian H, Li P B, et al. Study on biological activities of naringin and naringenin [J]. *J Chin Med Mater*, 2007, 30(6): 752-754.
- [36] 钱茜. 骨碎补化学成分和药理作用研究进展 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(3): 186-188.
- Qian Q. Research advances in chemical constituents and pharmacological activities of *Drynariae Rhizoma* [J]. *Chin J Biochem Pharm*, 2015, 35(3): 186-188.
- [37] 焦士蓉, 马力, 黄承钰, 等. 枳实提取物的体外抗氧化作用研究 [J]. *中药材*, 2008, 31(1): 113-116.
- Jiao S R, Ma L, Huang C Y, et al. Study on antioxidant activity of *aurantii fructus immaturus* extract *in vitro* [J]. *J Chin Med Mater*, 2008, 31(1): 113-116.
- [38] 谭舒舒, 陈海芳, 宋玉鹏, 等. 枳壳及其主要活性成分对脾虚模型大鼠血清胃泌素、血浆乙酰胆碱、胃动素、P 物质和血管活性肠肽的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(5): 1037-1040.
- Tan S S, Chen H F, Song Y P, et al. Effects of *aurantii fructus immaturus* and its main active components on serum gastrin, plasma acetylcholine, motilin, substance P and vasoactive intestinal peptide in spleen deficiency model rats [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2017, 28(5): 1037-1040.
- [39] 王艳慧. 化橘红的研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2017, 19(6): 1076-1082.
- Wang Y H. Research progress of *citri grandis exocarpium* [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2017, 19(6): 1076-1082.
- [40] 谢仁峰, 文双娥, 李洋, 等. 柚皮苷抗炎镇痛作用的实验研究 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2011, 8(4): 5-8, 12.
- Xie R F, Wen S E, Li Y, et al. Study on the antiinflammation and analgesia of naringin [J]. *J Hunan Norm Univ Med Sci*, 2011, 8(4): 5-8, 12.
- [41] 周大勇, 徐青, 薛兴亚, 等. 高效液相色谱-电喷雾质谱法测定枳壳中黄酮苷类化合物 [J]. *分析化学*, 2006, 34(S1): 31-35.
- Zhou D Y, Xu Q, Xue X Y, et al. Analysis of flavonoid glycosides in *fructus aurantii* by high performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Chin J Anal Chem*, 2006, 34(S1): 31-35.
- [42] 邹建国, 刘飞, 刘燕燕, 等. 响应面法优化微波辅助提取枳壳中总黄酮工艺 [J]. *食品科学*, 2012, 33(2): 24-28.
- Zou J G, Liu F, Liu Y Y, et al. Optimization of microwave-assisted extraction of total flavonoids from *fructus aurantii immaturus* by response surface methodology [J]. *Food Sci*, 2012, 33(2): 24-28.
- [43] Benavente-García O, Castillo J. Update on uses and properties of Citrus Flavonoids: New findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(15): 6185-6205.
- [44] Salehi B, Fokou P V T, Sharifi-Rad M, et al. The therapeutic potential of naringenin: A review of clinical trials [J]. *Pharmaceuticals*, 2019, 12(1): 11.
- [45] Alam M A, Subhan N, Rahman M M, et al. Effect of Citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action [J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(4): 404-417.
- [46] Singh B, Singh J P, Kaur A, et al. Phenolic composition, antioxidant potential and health benefits of Citrus peel [J]. *Food Res Int*, 2020, 132: 109114.
- [47] Cavia-Saiz M, Busto M D, Pilar-Izquierdo M C, et al. Antioxidant properties, radical scavenging activity and biomolecule protection capacity of flavonoid naringenin and its glycoside naringin: A comparative study [J]. *J Sci Food Agric*, 2010, 90(7): 1238-1244.
- [48] Jung U J, Lee M K, Park Y B, et al. Effect of Citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating

- enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(7): 1134-1145.
- [49] Chen R, Qi Q L, Wang M T, et al. Therapeutic potential of naringin: An overview [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(12): 3203-3210.
- [50] Kanaze F I, Bounartzi M I, Georganakis 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.
- [51] Bailey D G, Dresser G K, Leake B F, et al. Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) in grapefruit juice [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81(4): 495-502.
- [52] Li H Z, Yang B, Huang J, et al. Naringin inhibits growth potential of human triple-negative breast cancer cells by targeting  $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Toxicol Lett*, 2013, 220(3): 219-228.
- [53] Ka N L, Park M K, Kim S S, et al. NR1D1 stimulates antitumor immune responses in breast cancer by activating cGAS-STING signaling [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(18): 3045-3058.
- [54] Gu L D, Wang F, Wang Y L, et al. Naringin protects against inflammation and apoptosis induced by intestinal ischemia-reperfusion injury through deactivation of cGAS-STING signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(8): 3495-3507.
- [55] 白文辉, 李英, 李宗龙. 柚皮苷通过 cGAS-STING 信号通路对乳腺癌细胞增殖、凋亡和免疫逃逸的影响 [J]. *中国药房*, 2025, 36(16): 2012-2016.
- Bai W H, Li Y, Li Z L. Effects of naringin on the proliferation, apoptosis and immune escape of breast cancer cells through cGAS-STING signaling pathway [J]. *China Pharm*, 2025, 36(16): 2012-2016.
- [56] 汪冬梅, 刘丹, 郝凤杰, 等. 柚皮苷通过 *miR-34a* 下调 MET 表达并抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活调控甲状腺癌细胞增殖和凋亡 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(18): 4056-4063.
- Wang D M, Liu D, Hao F J, et al. Naringin regulates the proliferation and apoptosis of thyroid cancer cells by down-regulating MET expression and inhibiting the activation of PI3K/Akt signaling pathway through *miR-34a* [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(18): 4056-4063.
- [57] Zhong C, Shu M T, Ye J Y, et al. Oncogenic Ras is downregulated by ARHI and induces autophagy by Ras/Akt/mTOR pathway in glioblastoma [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 441.
- [58] Zhu H W, Qu Y Q. Expression levels of ARHI and Beclin1 in thyroid cancer and their relationship with clinical pathology and prognosis [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(2): 1241-1246.
- [59] Sutton M N, Lu Z, Li Y C, et al. DIRAS3 (ARHI) blocks RAS/MAPK signaling by binding directly to RAS and disrupting RAS clusters [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(11): 3448-3459.e6.
- [60] 旷历琼, 王娜. 柚皮苷通过调控 *ARHI* 基因表达对结肠癌细胞增殖、凋亡的影响 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(7): 756-761.
- Kuang L Q, Wang N. Effect of Naringin on the proliferation and apoptosis of colon cancer cells by regulating the expression of *ARHI* gene [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 29(7): 756-761.
- [61] 杨佳琪, 孙新娜, 秦雪婷, 等. 基于斑马鱼模型的 10% 柚皮苷抗肠炎作用研究 [J]. *中国食品添加剂*, 2025, 36(9): 126-133.
- Yang J Q, Sun X N, Qin X T, et al. Investigation of anti-enteritis effect of 10% naringin against intestinal inflammation based on a zebrafish model [J]. *China Food Addit*, 2025, 36(9): 126-133.
- [62] 高晓燕, 廖莹莹. 柚皮苷对复发性口腔溃疡大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 EGF 水平的影响 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(13): 1624-1629.
- Gao X Y, Liao Y Y. Effect of naringin on TNF- $\alpha$ , IL-6, and EGF levels in rats with recurrent oral ulcer [J]. *Int J Lab Med*, 2023, 44(13): 1624-1629.
- [63] 胥彦琪, 郭永梅, 高建华. 柚皮苷对哮喘模型小鼠气道炎症细胞凋亡的促进作用及其机制 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2024, 26(3): 742-750.
- Xu Y Q, Guo Y M, Gao J H. Promoting effect of naringin on airway inflammatory cell apoptosis in asthmatic mice and its mechanism [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2024, 26(3): 742-750.
- [64] 祁正海, 李延林, 杨立茂, 等. 柚皮苷对老年大鼠骨质疏松性骨折愈合过程的影响 [J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2025, 61(2): 169-175.
- Qi Z H, Li Y L, Yang L M, et al. Effect of naringin on osteoporotic fracture healing in aged rats [J]. *J QingDao Univ Med Sci*, 2025, 61(2): 169-175.
- [65] Ge X T, Zhou G. Protective effects of naringin on glucocorticoid-induced osteoporosis through regulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 6330-6341.
- [66] 高文鑫, 陈云刚, 姚康, 等. 骨碎补治疗骨质疏松症的实验研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(11): 1683-1689.
- Gao W X, Chen Y G, Yao K, et al. Progress of experimental

- research on treatment of osteoporosis with *Drynariae Rhizoma* [J]. Chin J Osteoporos, 2022, 28(11): 1683-1689.
- [67] Zhang P, Dai K R, Yan S G, et al. Effects of naringin on the proliferation and osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cell [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 607(1/2/3): 1-5.
- [68] Yu X W, Zhao X W, Wu T Y, et al. Inhibiting wear particles-induced osteolysis with naringin [J]. Int Orthop, 2013, 37(1): 137-143.
- [69] 许鼎炜, 汪婷, 林海燕. 柚皮苷在促成骨仿生修复材料中的应用研究进展 [J]. 浙江临床医学, 2025, 27(5): 770-772.
- Xu D W, Wang T, Lin H Y. Research progress in application of naringin in promoting bionic bone repair materials [J]. Zhejiang Clin Med J, 2025, 27(5): 770-772.
- [70] Akintunde J K, Akintola T E, Hammed M O, et al. Naringin protects against Bisphenol-A induced oculoathy as implication of cataract in hypertensive rat model [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126: 110043.
- [71] Kong F S, Ding Z D, Zhang K, et al. Optimization of extraction flavonoids from *Exocarpium Citri Grandis* and evaluation its hypoglycemic and hypolipidemic activities [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 262: 113178.
- [72] 贾纪会, 张译之, 林静, 等. 柚皮苷调节 NAFLD 小鼠脂代谢紊乱机制研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(6): 816-819.
- Jia J H, Zhang Y Z, Lin J, et al. Down-regulation of hepatic SREBP1 and PPAR- $\gamma$  expression by naringin in mice with high-fat diet-induced NAFLD [J]. J Pract Hepatol, 2024, 27(6): 816-819.
- [73] 代培培, 崔春燕, 刘钰, 等. 柚皮苷对妊娠期糖尿病小鼠胰岛素抵抗的改善作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(22): 3747-3750.
- Dai P P, Cui C Y, Liu Y, et al. Improving and mechanism of naringin on the insulin resistance of gestational diabetic mellitus mice [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(22): 3747-3750.
- [74] 廖树伟, 熊勇, 张超, 等. 枳壳 (饮片) 在不同储存条件下质量标志物稳定性研究 [J]. 药品评价, 2024, 21(2): 139-142.
- Liao S W, Xiong Y, Zhang C, et al. Study on the stability of quality indicators of *aurantii fructus* (decoction pieces) under different storage conditions [J]. Drug Eval, 2024, 21(2): 139-142.
- [75] 罗洪莲, 万红才, 徐作刚, 等. HPLC 双波长法同时测定骨碎补中原儿茶酸、新北美圣草苷和柚皮苷的含量 [J]. 黔南民族医学学报, 2023, 36(2): 79-82.
- Luo H L, Wan H C, Xu Z G, et al. Determination of protocathechuic acid, neoeriocitrin and naringin in *rhizoma drynarise* by HPLC-DAD dual wavelength method [J]. J Qiannan Med Coll Natl, 2023, 36(2): 79-82.
- [76] 尚朝利, 庞黎玲, 白泽方, 等. 藤黄健骨片指纹图谱及多指标成分含量研究 [J]. 中药材, 2025, 48(8): 2033-2036.
- Shang C L, Pang L L, Bai Z F, et al. Study on fingerprint and multi-index component content of Tenghuang Jiangu Pian [J]. J Chin Med Mater, 2025, 48(8): 2033-2036.
- [77] 王仕平, 高慧, 黄莉, 等. UPLC-MS/MS 法测定橘红颗粒中 8 个成分含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(23): 2713-2717.
- Wang S P, Gao H, Huang L, et al. Simultaneous determination of eight components in Juhong Granules by UPLC-MS/MS [J]. Chin J Hosp Pharm, 2025, 45(23): 2713-2717.

[责任编辑 孙英杰]