

柚皮苷药理作用及机制的研究进展

杨新荣^{1,2,3}, 窦霞³, 李国峰^{1,2}, 宋沁洁^{1,2}, 李咸慰^{1,2}, 吴红伟^{1,2}, 李东辉^{1,2}, 李越峰^{1,2*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中药制药工艺工程研究中心, 甘肃 兰州 730000

3. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000

摘要: 柚皮苷是骨碎补、枳实、枳壳、化橘红等中药的主要药效成分, 具有抗骨质疏松、抗氧化、抗炎、抗菌、抗肿瘤、改善心肌损伤、改善肝损伤、防治糖尿病及并发症和调血脂等药理作用。通过分析归纳有关柚皮苷的大量文献, 对其药理作用及其机制的研究进展进行综述, 旨在为其合理应用和药物开发提供参考。

关键词: 柚皮苷; 抗骨质疏松; 抗氧化; 抗炎; 抗肿瘤; 防治糖尿病并发症

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)10-3226-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.10.033

Research progress on pharmacological effects and mechanism of naringin

YANG Xin-rong^{1,2,3}, DOU Xia³, LI Guo-feng^{1,2}, SONG Qin-jie^{1,2}, LI Xian-wei^{1,2}, WU Hong-wei^{1,2}, LI Dong-hui^{1,2}, LI Yue-feng^{1,2*}

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Province Chinese Medicine Pharmaceutical Process Engineering Research Center, Lanzhou 730000, China

3. Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Naringin is the main medicinal ingredient of traditional Chinese medicine such as Gusuibu (*Drynariae Rhizoma*), Zhishi (*Aurantii Fructus Immaturus*), Zhike (*Aurantii Fructus*), Huajuhong (*Citri Grandis Exocarpium*). It has various pharmacological effects such as anti-osteoporosis, anti-oxidation, anti-inflammatory, anti-bacterial, anti-tumor, improving myocardial damage, improving liver damage, preventing and treating diabetes complications and lowering blood lipids. By analyzing and summarizing a large number of literatures on naringin, research progress on pharmacological effects and mechanism of naringin were reviewed in this paper, so as to provide reference for its rational application and drug development.

Key words: naringin; anti-osteoporosis; anti-oxidation; anti-inflammatory; anti-tumor; prevention and treatment of diabetic complications

柚皮苷又称柚苷、柑桔苷、异橙皮苷, 化学名为 4,5,7-三羟基黄酮-7-鼠李糖苷, 为无色针状结晶性粉末, 难溶于冷水, 味极苦^[1], 化学结构见图 1。其为一种天然黄酮类化合物, 为骨碎补、枳实、枳壳和化橘红等中药的主要药效成分^[2]。现代药理研究发现柚皮苷具有抗骨质疏松^[3], 抗氧化、抗炎^[4], 抗菌^[5]、抗肿瘤^[6]、改善心肌损伤^[7]、改善肝损伤^[8]、防治糖尿病及并发症^[4,9]和调血脂^[9]等作用, 具有潜在临床应用和新药开发价值。但其在人体内吸收

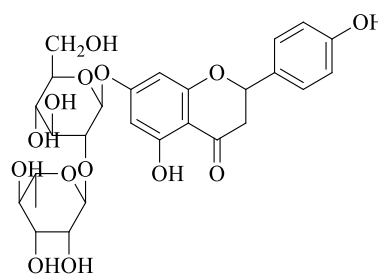


图 1 柚皮苷的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of naringin

收稿日期: 2021-11-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81460611); 国家自然科学基金资助项目 (81960713); 国家自然科学基金资助项目 (82160750); 甘肃省教育厅产业支撑计划项目 (2021CYZC-21); 甘肃省中药制药工艺工程研究中心开放课题 (ZGY202003); 科技创新服务平台建设项目 (18JR2TA017); 中央引导地方科技发展专项资金项目 (30440323); 甘肃省高等学校产业支撑计划项目 (2020C-09); 民生科技专项 (科技特派员专题) (20CX9NA070)

作者简介: 杨新荣 (1990—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。E-mail: 1678365753@qq.com

***通信作者:** 李越峰, 教授, 博士生导师, 博士后, 从事中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。E-mail: lyfyxk@126.com

差、生物利用度低的缺点也严重限制了它的进一步发展^[10]。因此,本文通过总结柚皮苷的药理作用及其机制,并对其新药开发进行探讨,以期柚皮苷的合理使用提供参考。

1 抗骨质疏松

骨质疏松是一种由多种原因引起骨密度(bone mineral density, BMD)和骨质量下降的全身性骨骼系统疾病,多发病于老年人群^[11-12]。其在老年人群中的患病率高于 1/3,严重危害人们的生命健康^[13-14]。目前,临床上常见的防治骨质疏松的药物以抑制骨吸收为主,但不良反应较大^[15]。而以柚皮苷为代表的中药单体化合物在骨质疏松的治疗方面不仅不良反应小、深受患者认可,还引起了众多学者的关注^[16-17]。研究表明柚皮苷具有促进骨折愈合、改善大鼠骨质疏松性骨折的作用,这可能与上调骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, BFGF)蛋白,升高股骨 BMD 有关^[18]。同时,还发现柚皮苷能够降低模型组大鼠体内的骨质量系数、骨长度、骨灰分、钙和磷含量,能够显著改善大鼠骨质疏松症状^[19]。此外, Li 等^[20]研究发现柚皮苷不仅能剂量相关性地增强大鼠 BMD、小梁厚度、骨矿化和机械强度,还可以显著减少体外骨吸

收。而王飞等^[21]通过观察柚皮苷与实验性兔子膝关节软骨损伤模型的相互作用发现,柚皮苷可以促进模型组内软骨损伤面积减小、肉芽组织生长。李风波等^[22]通过小鼠单核细胞 RAW264.7 细胞株实验发现,柚皮苷能够通过下调 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)的表达、促进 Bcl-2 相关 X 蛋白(B cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cysteine-aspartate protease-3, Caspase-3)的表达来抑制小鼠破骨细胞的数量和活性,进一步促进其凋亡。且其还能够通过协同 BMP-2 表达促进成骨细胞活性^[23]。综上所述,柚皮苷在骨质疏松性骨损伤的治疗中有显著优势,具有防治骨质疏松、促进骨折愈合和修复软骨损伤的作用。其机制可能与柚皮苷通过调控细胞内 BMP-7、BMP-2、BFGF、BMD 和 Bcl-2、MMP-9、Bax 等蛋白和基因表达水平,抑制破骨细胞活性,促进其凋亡,增强成骨细胞活性,促进骨质量和 BMD 升高有关(图 2)。但有关柚皮苷防治骨质疏松的临床报道较少,需要在今后的研究中加强。

2 抗氧化

大量研究表明,自由基的氧化与人体多种疾病的发生有直接或间接的关系^[24]。其在人体内经氧化

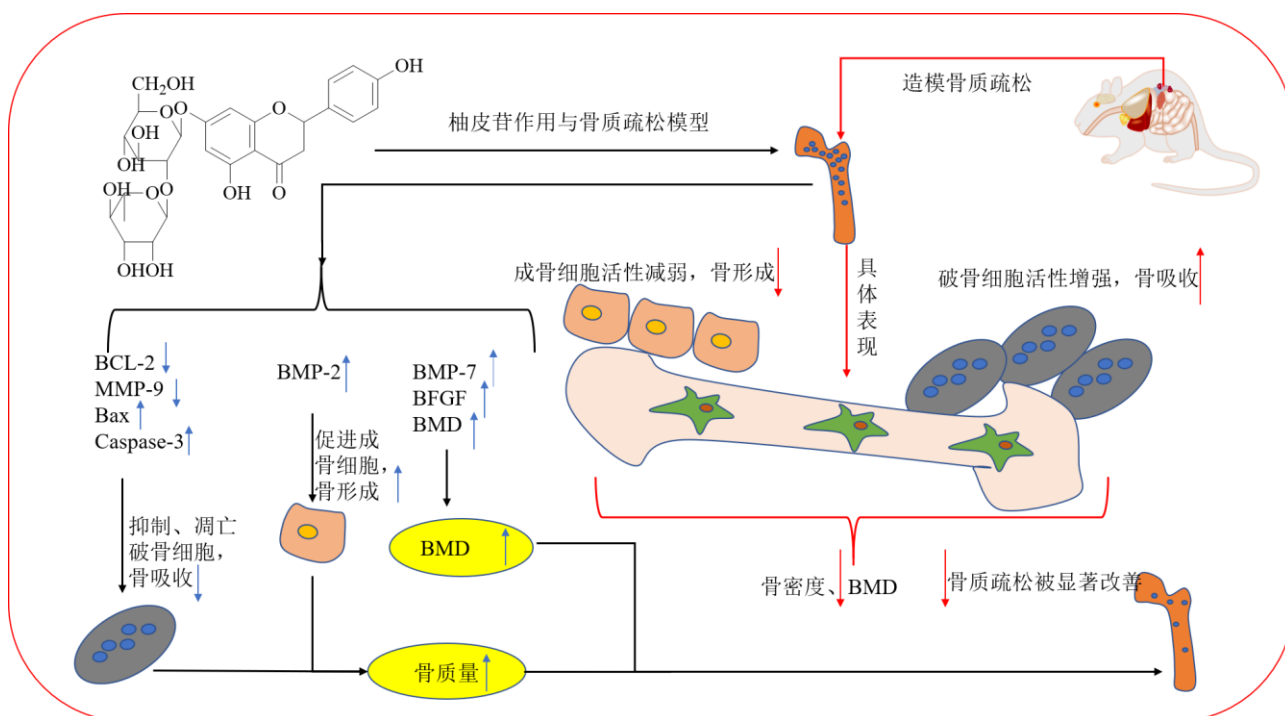


图 2 柚皮苷抗骨质疏松作用机制

Fig. 2 Anti-osteoporosis mechanism of naringin

反应后会产生氧化性极高的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),该自由基会通过一系列氧化反应来破坏人体内器官^[25-26]。而研究发现柚皮苷能通过调节抗氧化防御蛋白表达^[27],清除自由基,提高体内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)活性发挥机体总抗氧化能力^[28-29]。姜翠翠等^[30]通过对比柚皮苷与抗坏血酸对1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH)自由基的清除能力发现,柚皮苷具有较好的清除DPPH自由基的作用。另有研究也发现柚皮苷不仅能够清除模型组大鼠肝细胞内超氧自由基和DPPH自由基,还可以拮抗2,2'-偶氮二(2-甲基丙基咪)二盐酸盐(2,2'-azobis-2-methyl-propanimidamide, AAPH)自由基对红细胞的攻击,具有保护红细胞、显著降低红细胞在氧化应激条件下溶血率的作用;并指出当柚皮苷的质量浓度为8 μg/mL时,对2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸[2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), ABTS]自由基的清除作用最强^[31-32]。

此外,袁媛等^[33]发现以柚皮苷连续ig模型组小鼠14 d后,小鼠体内SOD、还原性谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)和谷胱甘肽S-转移酶(glutathione

S-transferase, GST)的含量均有升高,而丙二醛(malondialdehyde, MDA)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的含量却显著下降。而车颢等^[34]也发现柚皮苷具有增加紫外线照射所致小鼠皮肤损伤组织中SOD和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性,降低MDA、ROS含量的双向作用。综上发现柚皮苷具有显著的抗氧化、改善氧化损伤作用,具有开发为天然抗氧化剂的一定药理价值。其抗氧化的主要机制可能与柚皮苷清除DPPH、AAPH和ABTS等自由基,拮抗其对细胞的攻击,抑制ROS的生成量,阻断机体氧化反应;调控SOD、GSH、GST、MDA、MPO等体内多种氧化酶含量,修复机体氧化应激损伤有关(图3)。但其是通过哪种方式来清除自由基的目前尚未有研究确切说明,有待后续实验深入探讨。

3 抗炎

炎症是一个复杂的免疫反应过程,不但能够抑制微生物感染、促进损伤组织恢复,而且也会产生加剧组织损伤等不良后果^[35]。相关研究表明柚皮苷具有良好的抗炎作用,能够改善内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症损伤,具有抑制炎症模型中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8、IL-1β的蛋白和基因表达水平,降低白三烯B4

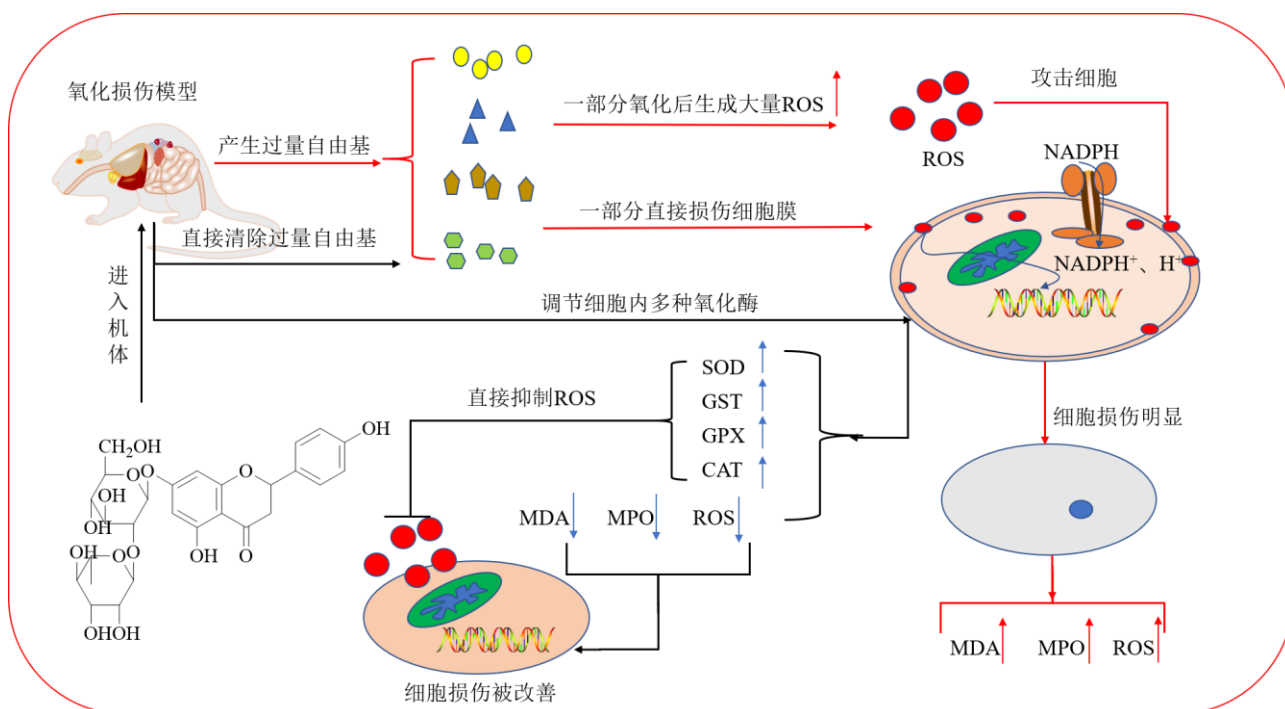


图3 柚皮苷的抗氧化作用机制

Fig. 3 Anti-oxidant mechanism of naringin

(leukotriene B₄, LTB₄) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 浓度的作用^[36-37]。同时, 还发现柚皮苷与丝胶蛋白联合应用对相关炎症因子的抑制作用要明显强于单独的柚皮苷或丝胶蛋白, 表明柚皮苷联合用药对提高临床疗效、改善机体耐受药性和发挥最佳抗炎药效有重要意义^[38]。此外, 另有研究表明柚皮苷能够通过抑制 IL-17、IL-10 等相关炎症因子, 抑制大鼠类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA), 且抑制作用呈剂量相关性^[39]。且还发现当柚皮苷的剂量为 200 mg/kg 时, 其在体内和体外对骨关节炎均有显著的抑制作用^[40-41], 这可能与其拮抗 IL-1 β 、抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B,

NF- κ B) 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症信号通路有关。综上所述, 柚皮苷不仅具有显著改善实验细胞和实验动物炎症的作用, 还具有协同增效和提高药物耐受性的作用, 在炎症防治方面具有显著优势, 这对以传统中药为基础、结合现代技术、开发适应临床疾病的抗炎新药研究具有重要意义。其相关机制可能与柚皮苷下调相关炎症蛋白和基因表达、抑制 NF- κ B 和 NLRP3 炎症信号通路有关 (图 4)。但不清楚其具体抑制了通路中的哪个蛋白因子, 需要在今后加强该方向的实验研究。

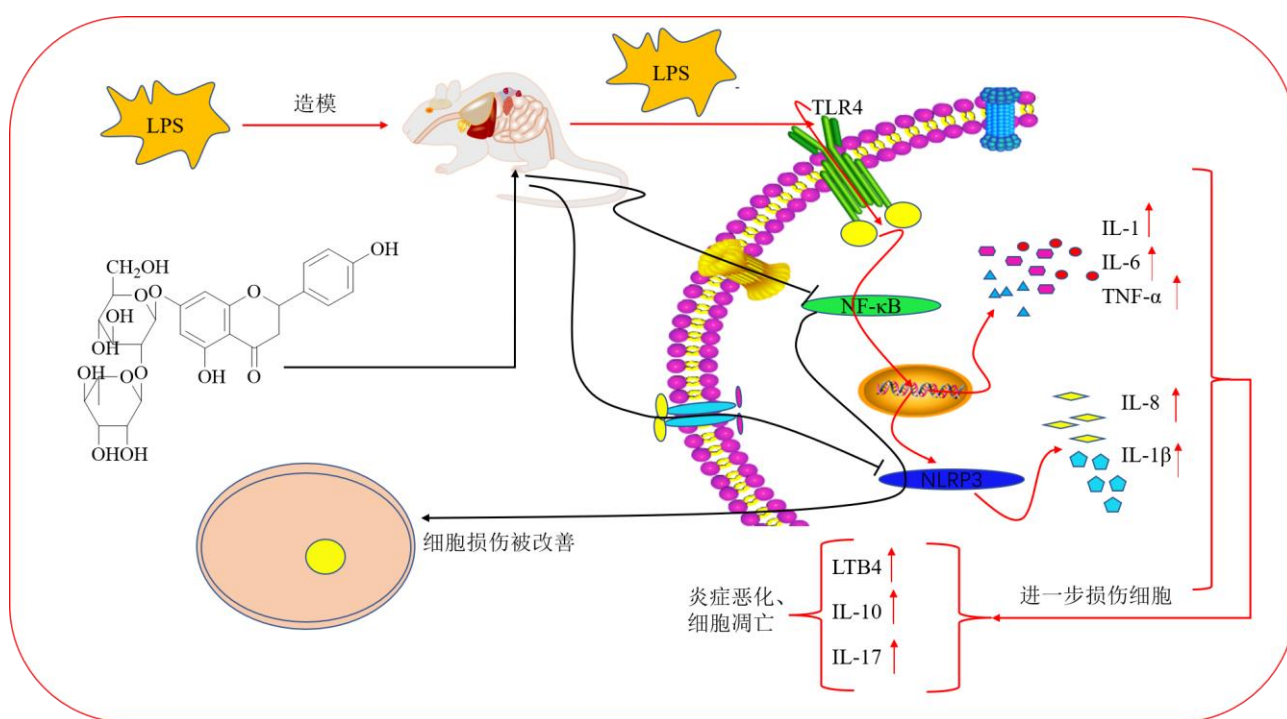


图 4 柚皮苷的抗炎作用机制

Fig. 4 Anti-inflammatory mechanism of naringin

4 抗菌

近年来, 各种病原菌的感染频发、耐药性增强, 严重危害人们的健康^[42]。而研究显示柚皮苷在相关病原菌的防治中有显著作用^[43-44]。吴泽钰^[45]研究发现柚皮苷对变形链球菌 *Streptococcus mutans*、血链球菌 *S. sanguis*、远缘链球菌 *S. sobrinus*、黏性放线菌 *Actinomyces viscosus*、内氏放线菌 *A. naeslundii* 和嗜酸乳杆菌 *Lactobacillus acidophilus* 的最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 分别是 1、0.5、0.5、0.5、1、1 g/L; 最小杀菌浓度 (minimum

bactericidal concentration, MBC) 分别为 2、1、1、1、2、2 g/L, 且还发现柚皮苷能够破坏以上病原菌的正常生长、产酸、产糖和黏附功能。同时, 另有研究表明柚皮苷对黏性放线菌和牙龈卟啉单胞菌 *Porphyromonas gingivalis* 的抑制作用呈时间和浓度相关性^[46]。此外, Dey 等^[47]通过对比柚皮苷与抗生素、环丙沙星和四环素对铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa* 生物膜的联合治疗作用, 发现与单独治疗相比, 柚皮苷能够增强环丙沙星和四环素对铜绿假单胞菌生物膜的疗效。综上发现柚皮苷对以上病原

菌有显著的抑制作用,其不仅能够单独抗菌,还可以在联合用药中提高其他抗菌药物的药效,这对今后临床上抗菌治疗有一定参考价值。其机制可能与直

接破坏病原菌生长环境,抑制其增殖,减弱其产生有害物质有关(图 5)。但有关其是如何破坏病原菌的具体机制尚不清楚,有待在今后的研究中加强。

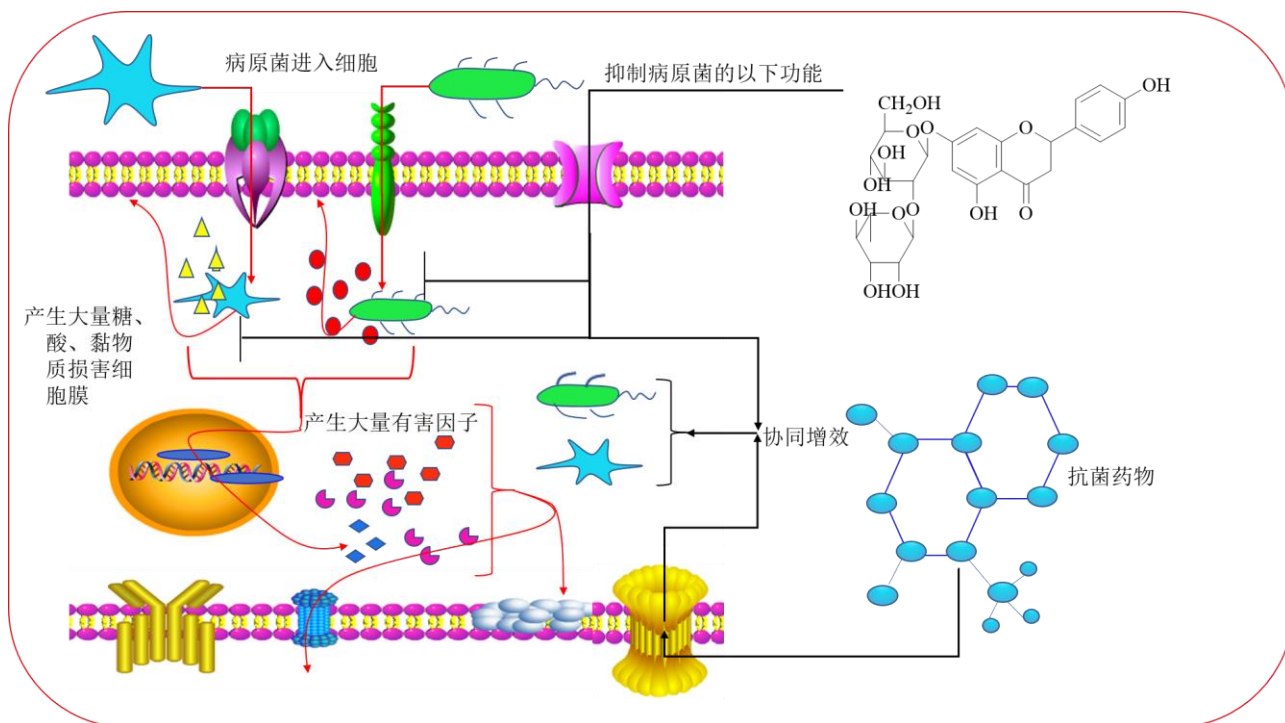


图 5 柚皮苷的抗菌作用机制

Fig. 5 Antibacterial mechanism of naringin

5 抗肿瘤

肿瘤严重威胁着人类生存和社会发展,具有潜伏期长、发病机制复杂等特点,其发病与环境、情感、年龄、饮食等多种因素相关^[48]。有关研究表明柚皮苷在抗肿瘤方面有一定优势,对骨肉瘤 MG63 细胞、胶质瘤 U87 细胞在内的多种肿瘤细胞有显著的抑制作用^[49-50]。Fujiwara 等^[51]指出柚皮苷能够增强小鼠局部淋巴结中 IL-1 β 、IL-12 和 CD169 的表达,能够通过诱导淋巴结中 CD169 阳性巨噬细胞来增强机体的抗肿瘤免疫反应。另有大量研究表明柚皮苷不仅可以促进宫颈癌 HeLa 细胞凋亡,抑制 HeLa 细胞增殖和迁移,还可以增强对结肠癌 SW620 细胞的抑制率、凋亡率^[52-53]。此外,有学者^[54-55]发现柚皮苷还可以增强顺铂药效、降低人肺癌 A549 细胞的耐药性,协同顺铂一起抑制 A549 细胞,并能够有效延长肺癌患者生存期;且 Chen 等^[56]也发现柚皮苷不仅能够抑制人肺癌 H69AR 细胞的生长,还能够促进其凋亡。而 Zhou 等^[57]通过观察柚皮苷对甲状腺癌 SW1736 细胞的影响发现,其同样能够

抑制 SW1736 细胞增殖,诱导其凋亡,具有一定抗甲状腺癌的作用。综上对比发现,柚皮苷在抗骨肉瘤、胶质瘤、宫颈癌、结肠癌、肺癌、甲状腺癌等肿瘤细胞方面具有一定作用。其机制可能与直接破坏肿瘤细胞生长、增殖、迁移有关;同时,其诱导增强机体巨噬细胞发挥抗肿瘤免疫反应、协同并增强抗肿瘤药物活性、降低肿瘤细胞耐药性的作用也可能是抑制肿瘤细胞的有效途径(图 6)。但柚皮苷在体内抗肿瘤的实验研究较少,目前缺少这一方面的相关实验数据,应该将其作为今后的研究重点。

6 改善心肌损伤

心血管疾病发生发展过程中,常会出现心肌损伤,如果救治不及时,会进一步加重疾病,危害人们健康。研究发现造成心肌损伤的因素复杂,常见的有炎症损伤、心肌缺血-再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MI/RI)、缺氧-复氧损伤(hypoxia-reoxygenation, H/R)、氧化应激损伤、毒性损伤、肥大损伤以及内环境紊乱损伤等^[58]。而相关研究表明柚皮苷对常见原因的心肌损伤有一定防

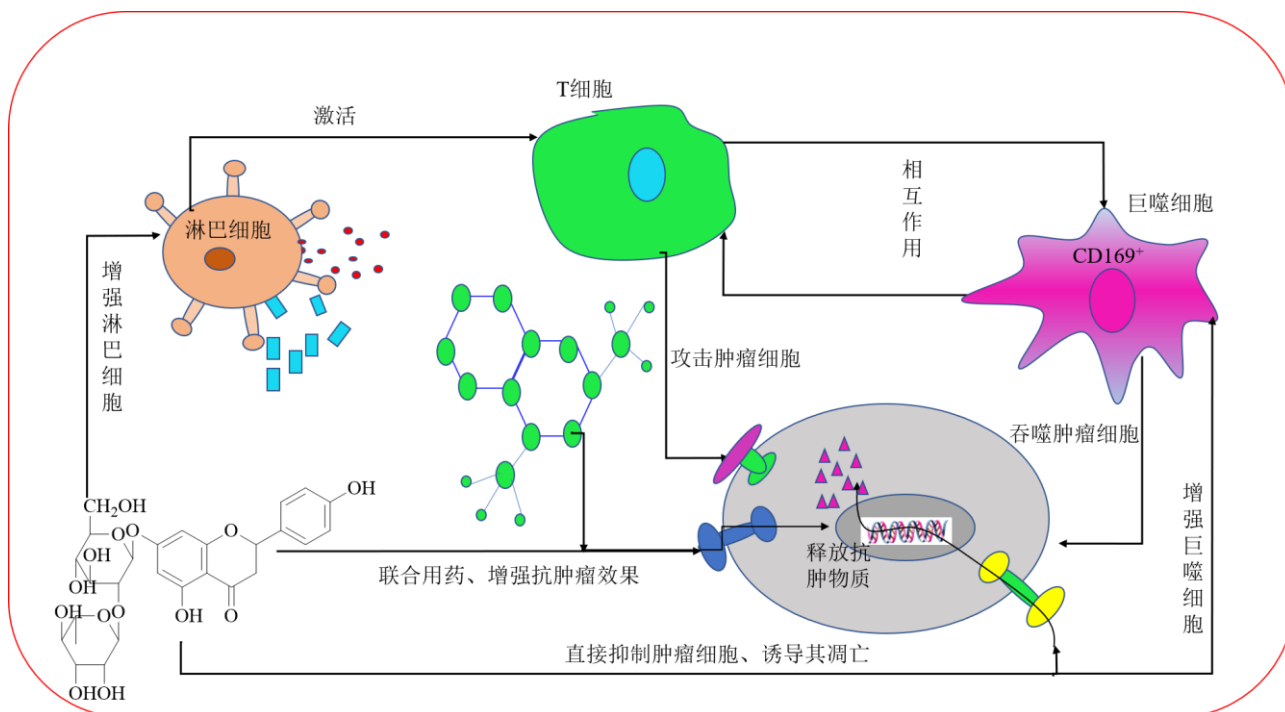


图 6 柚皮苷的抗肿瘤作用机制

Fig. 6 Antitumor mechanism of naringin

治作用^[59]。Liu 等^[60]以柚皮苷连续 ig 给药治疗 LPS 诱导的小鼠早期心肌损伤模型 10 d, 发现其体质量显著减轻, 血清内炎症因子含量和 Bax 与 Bcl-2 的比例均有降低。刘丹等^[61]通过建立大鼠 MI/RI 细胞凋亡模型, ig 柚皮苷 1 次/d, 7 d 后发现大鼠心肌细胞凋亡数下降、心肌组织中葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulatory protein 78, GRP78) 表达水平显著降低。此外, 大量研究表明柚皮苷能够改善多种原因引起的 MI/RI^[62-63], 其不仅能够抑制心肌组织 NF- κ B 的抑制蛋白 α (inhibitor of NF- κ B α , I κ B α) 蛋白磷酸化, 阻断 MI/RI 后 NF- κ B 通路的激活, 还能够改善 H/R 型心肌细胞系 H9c2 细胞的损伤、降低细胞凋亡率^[64-65]。而另有研究发现柚皮苷还可以通过下调 IL-6、NF- κ B 蛋白表达水平, 改善 H₂O₂ (氧化应激型) 和高糖 (高糖毒性型) 分别诱导的 H9c2 细胞损伤^[66-67]。综上所述柚皮苷对常见原因造成的体内、体外实验性心肌损伤均具有一定的改善作用。该机制可能与柚皮苷调控细胞内相关凋亡因子蛋白表达, 抑制心肌组织蛋白磷酸化, 阻断 MI/RI 和 H/R 损伤后相关炎症通路 NF- κ B 的激活有关 (图 7)。但有关其改善心肌损伤的临床试验较少, 缺乏具体的临床验证, 需要在后续研究中不断完善。

7 改善肝损伤

肝脏是机体内调节代谢、祛除毒素以及存储糖原的重要脏器, 肝脏的损伤将会严重危害机体健康。因此, 做好肝脏损伤的及时防治非常重要。据报道柚皮苷对曲格列酮和双氯芬酸钠诱导的人肝细胞株 HL-7702 细胞损伤、乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 所致的急性肝细胞系 HepG2 细胞损伤均具有改善作用, 这可能与降低细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450 enzymes, CYP450) 酶活性、进一步调控 I 相酶 (CYP1A2/CYP2E1) 表达水平降低, II 相酶 (UGT1A6/GST/SULTs) 表达水平升高有关^[68-69]。葛树娜^[70]以全氟辛烷磺酸 (perfluorooctane sulfonic acid, PFOS) ig 建立小鼠肝损伤模型, 用柚皮苷治疗 21 d, 发现小鼠肝脏组织结构趋于正常, 肝脏炎症得到缓解, 肝细胞凋亡数量明显减少。Elsawy 等^[71]研究发现柚皮苷能够改善甲氨蝶呤所致大鼠肝损伤, 具有降低肝损伤大鼠血清内丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶和总胆红素、MDA 和 NO 含量, 升高 SOD、CAT、GPX、谷胱甘肽还原酶和谷胱甘肽含量, 进一步修复肝细胞损伤的作用。另外, Gelen 等^[72]研究表明柚皮苷对 5-氟尿嘧啶诱导的肝毒性也有一定的改善作用。综上所述柚皮苷在防治实验性肝

损伤的研究中效果显著,具有一定的药理作用。其机制可能与柚皮苷显著降低 CYP450 活性,抑制 I 相酶代谢、促进 II 相酶代谢,消除外源性物质对肝细胞的损害有关;还应该与调控多种细胞内氧化酶含量,抑制肝细胞氧化损伤、凋亡,并进一步修复损伤肝细胞

有关(图 8)。但对于肝损伤而言,药物性损伤只是引起其损害的一部分,而像机械损伤、酒精损伤等未见柚皮苷在这方面的报道,可以在今后的实验中探讨柚皮苷是否对以上因素导致的肝损伤有作用,这对全面防治肝损伤有重要的意义。

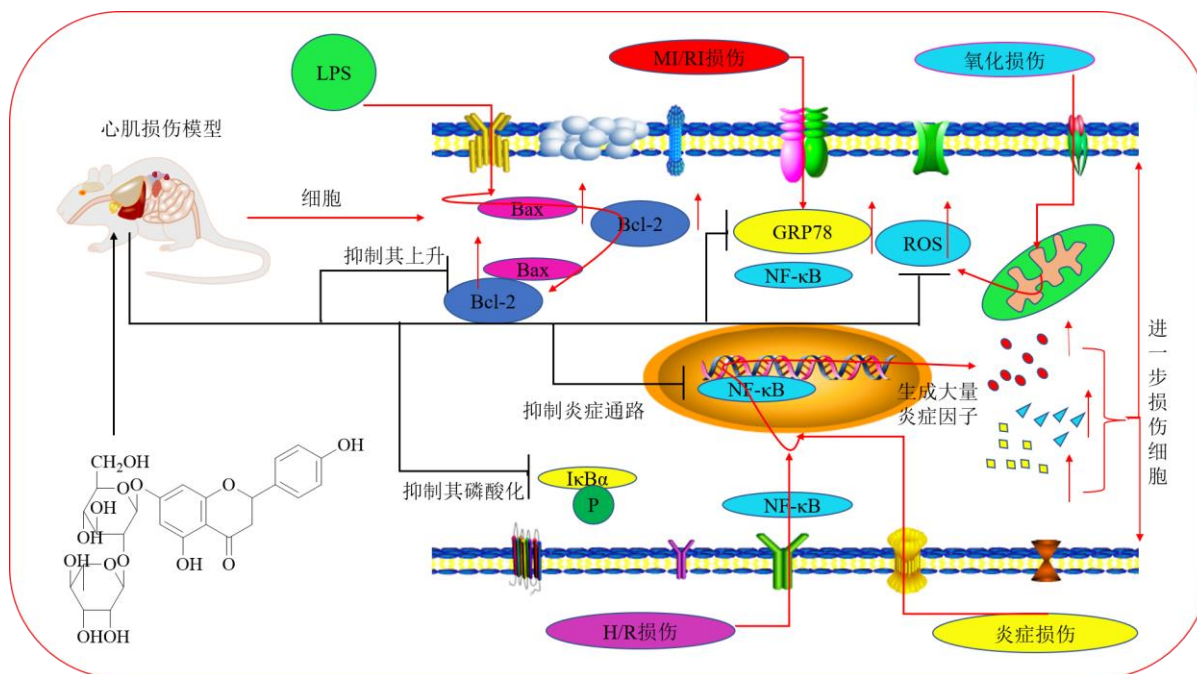


图 7 柚皮苷改善心肌损伤的作用机制

Fig. 7 Mechanism of naringin in improving myocardial injury

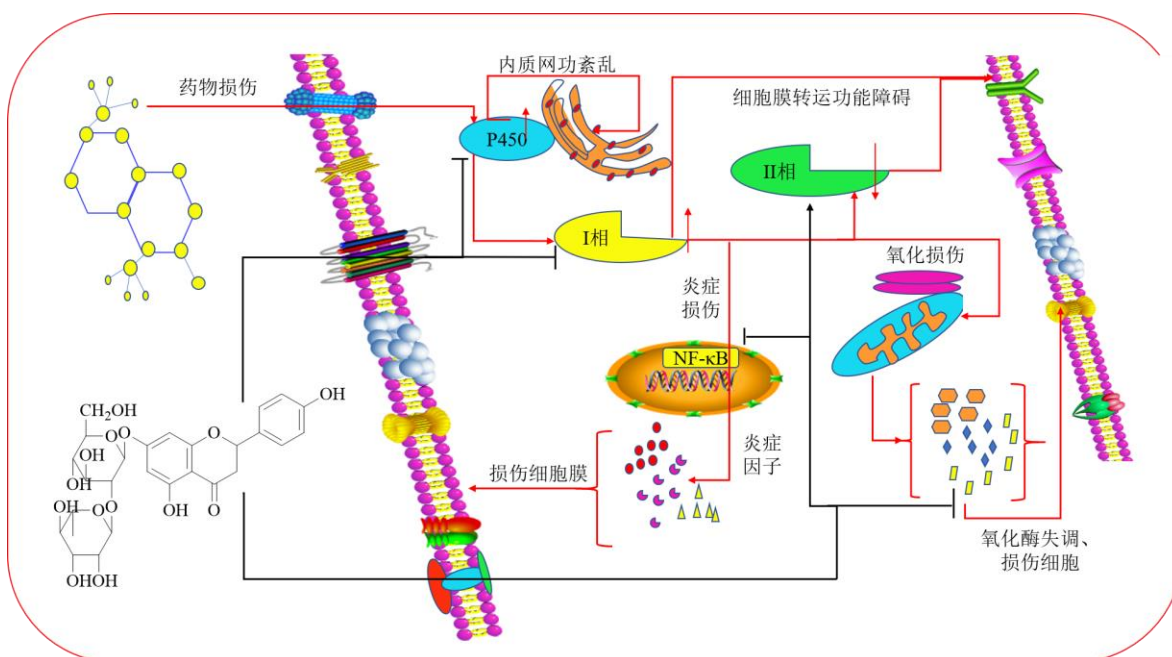


图 8 柚皮苷改善肝损伤的作用机制

Fig. 8 Mechanism of naringin in improving liver injury

8 抗糖尿病并发症

糖尿病是一种常见的慢性病，其发病率逐年上升，现已成为其患者致残和死亡的主要原因^[73-74]。近年来，柚皮苷在糖尿病及其并发症的防治上有很大的进展，且具有显著的优势^[75]。Murunga 等^[76]通过观察柚皮苷对 1 型糖尿病大鼠模型的酮症酸中毒和脂质过氧化的影响，发现连续 ig 柚皮苷 42 d 后，能够显著改善空腹血浆胰岛素（fasting plasma insulin, FPI）、肝糖原含量、MDA、 β -羟丁酸盐、乙酰乙酸盐、碳酸氢盐、血液 pH 值和阴离子间隙作用。郭芬等^[77]采用 ip 链脲佐菌素（streptozotocin, STZ）60 mg/kg 构建大鼠 2 型糖尿病模型，治疗组连续 ig 柚皮苷溶液 56 d，发现大鼠空腹血糖、总胆固醇（total cholesterol, TC）、三酰甘油（triacylglycerol, TG）和低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）的水平明显降低。而另有研究发现柚皮苷对妊娠期糖尿病（gestational diabetes, GDM）也有一定防治作用，可以降低模型组小鼠体质量和血糖水平；还可以通过激活骨骼肌腺苷酸蛋白激酶（adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK）-葡萄糖载体 4（glucose transporter 4, GLUT4）蛋白表达途径，促进葡萄糖代谢，降低胰岛素抵抗^[78]。同时，Chen 等^[79]发现柚皮苷在糖尿病

肾病的防治中效果明显，能够显著降低细胞外基质（extracellular matrix, ECM）的积累，增加 MMP-2 的表达，具有保护肾脏、改善其损伤的作用。此外，还有大量研究表明柚皮苷不仅能够通过减少自由基、SOD 积累抑制糖尿病诱发的神经性疼痛，还可以通过减少 ROS、SOD 及 CAT 的积累改善糖尿病性视网膜病变^[80-81]。综上所述，通过对比分析柚皮苷对 1 型和 2 型糖尿病、GDM、糖尿病肾病、糖尿病神经病变和视网膜病变的防治作用，表明柚皮苷在治疗糖尿病及其并发症的应用中具有重要价值。其机制可能是：（1）柚皮苷抑制机体酮症酸中毒、脂质过氧化氧；（2）调控 TC、TG 和 LDL-C 蛋白表达；（3）激活 AMPK-GLUT4 蛋白表达通路，促进葡萄糖代谢，降低胰岛素抵抗；（4）降低 ECM 积累，增加 MMP-2 的表达；（5）减少自由基、SOD、ROS 和 CAT 积累、抑制氧化应激损伤（图 9）。但有关其防治糖尿病及并发症的临床试验较少，应该在今后的研究中加强其临床、制剂、毒理、药效等方面的实验研究。

9 调血脂

高脂血症发病率逐年升高，且还能够诱导各类心脑血管疾病的发病，是一类严重威胁人们健康的疾病^[82]。因此做好防治尤为重要，而有关研究发现柚

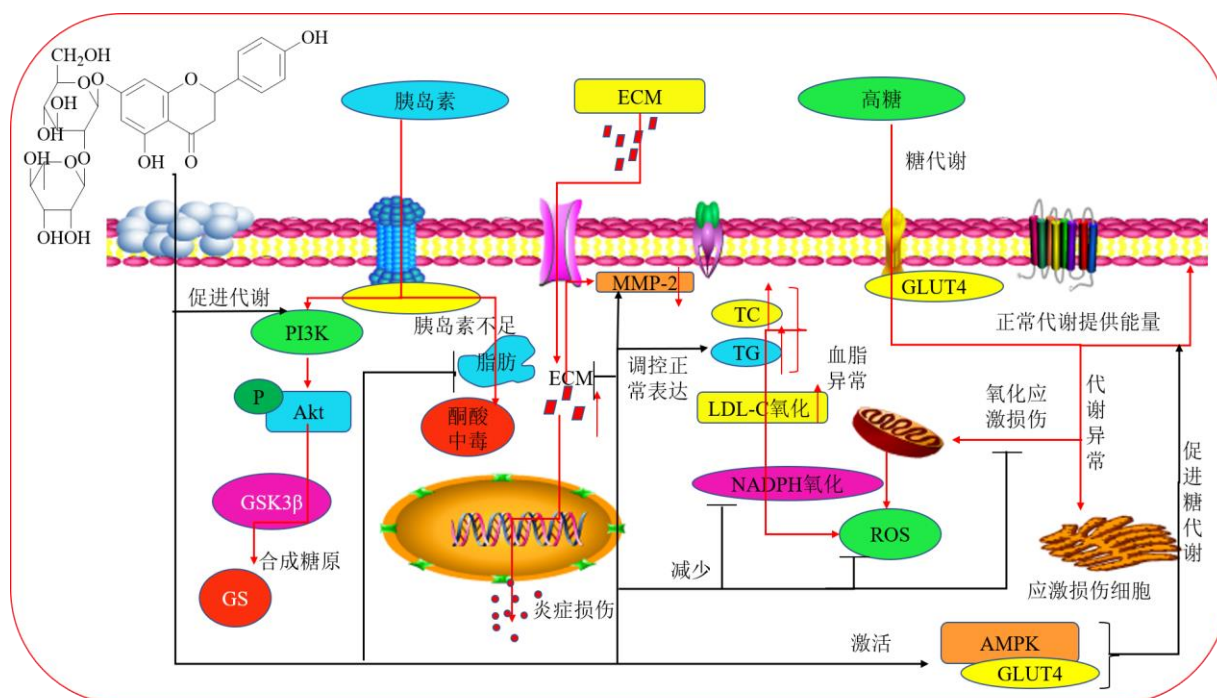


图 9 柚皮苷改善糖尿病及并发症的作用机制

Fig. 9 Mechanism of naringin in improving diabetes and complications

皮苷能够调节血脂代谢,在调血脂方面效果显著^[83]。肖翔龙等^[84]研究表明以柚皮苷连续 ig 高血脂症模型小鼠 42 d 后,其肝组织内 *N*-乙酰氨基半乳糖转移酶 2 (*N*-acetylgalactosamine transferase 2, GALNT2)表达和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平均升高;血管生成素样蛋白 3 (angiopoietin-like protein 3, ANGPTL3) mRNA 表达、TG 和 TC 水平均降低,模型组小鼠血脂异常被显著改善;而另有研究也表明以柚皮苷连续 ig 高血脂症模型大鼠 35 d,发现其体内低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDL-R)和 HDL-C 都有升高,肝前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (prehepatic protein converting enzyme subtilisin 9, PCSK9)、TG、TC、LDL-C 都有降低,模型组大鼠血脂异常被改善^[85]。此外, Jung

等^[86]发现柚皮苷对临床患者的血脂异常也有一定改善,这可能与降低高胆固醇血症患者的载脂蛋白 B 水平、血浆 TC 和 LDL-C 浓度有关。另外,霍子东等^[87]指出柚皮苷还能够通过促进 Bax 和凋亡酶激活因子-1 (apoptotic enzyme activator-1, APAF-1) 蛋白表达水平的上调,诱导前体脂肪细胞和成熟脂肪细胞凋亡。综上所述,柚皮苷具有显著调血脂的药理作用,有关其调血脂的动物实验和临床试验也较为全面,这对将其开发为调血脂的潜在药物有一定参考意义。其机制可能与柚皮苷调控 PCSK9、LDL-R、LDL-C 和 HDL-C 蛋白正常表达,调节 GALNT2-ANGPTL3 血脂代谢通路正常,提高 Bax、APAF-1 蛋白表达,促进脂肪细胞凋亡有关(图 10)。应该在今后的研究中强化有关柚皮苷调血脂制剂工艺的研究和质量标准研究。

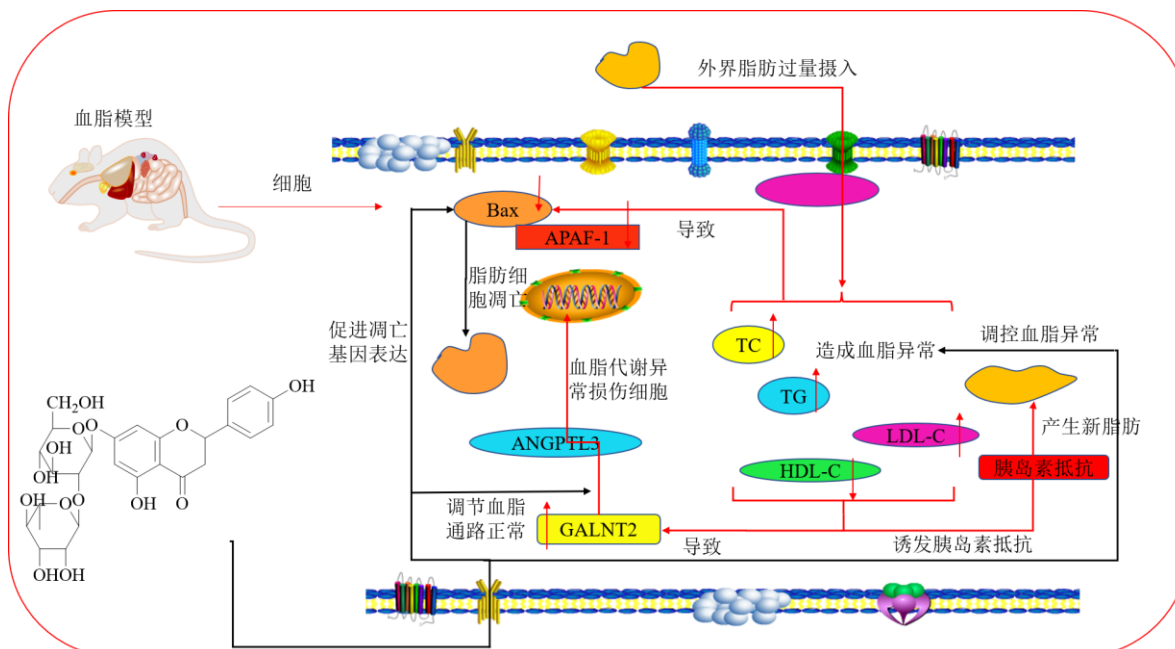


图 10 柚皮苷调节血脂的作用机制

Fig. 10 Mechanism of naringin in improving blood lipids

10 其他

研究表明柚皮苷还具有改善记忆功能障碍^[88]、阿尔茨海默病^[89]、抗抑郁^[90]、抗胃溃疡^[91]等药理作用。龙江宜等^[92]采用注射 CC 类趋化因子配体 2(CC chemokine ligand 2, CCL2) 建立大鼠学习记忆障碍模型, ip 柚皮苷 25、50、100 mg/kg, 发现其对 CCL2 所致的大鼠学习记忆功能障碍有显著的改善作用。施晶晶等^[93]通过构建人类免疫缺陷病毒-1 (human immunodeficiency virus-1, HIV-1) 包膜糖蛋白构建

大鼠学习记忆障碍模型, ig 柚皮苷 14 d 后发现, 大鼠 Morris 水迷宫检测逃避潜伏期、错误次数和海马区细胞死亡率均减少, 表明柚皮苷具有改善大鼠学习记忆障碍行为的作用。赵娣等^[94]发现连续 ip 柚皮苷 2 周治疗慢性不可预知应激小鼠抑郁模型, 小鼠海马区中丝氨酸/苏氨酸激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路被激活、mTOR 和 p70S6K 蛋白的磷酸化水平升高、小鼠抑郁症状明显改善。秦建设等^[95]通过研

究柚皮苷与醋酸所致大鼠胃溃疡模型之间的相互影响,连续 ig 柚皮苷 7 d,有显著促进胃溃疡愈合的效果,这表明柚皮苷具有一定的抗实验性大鼠胃溃疡的作用。综上所述,柚皮苷对记忆功能障碍、抑

郁症和胃溃疡等疾病也具有一定的防治作用,这对以后多种药品协同使用、增强疗效的治疗模式有一定的参考价值。

柚皮苷的药理作用及机制见表 1。

表 1 柚皮苷的药理作用及机制

Table 1 Pharmacological effects and mechanism of naringin

分类	剂量	实验对象	作用机制	文献
抗骨质疏松	100 mg·kg ⁻¹	大鼠	抑制并杀死破骨细胞、促进成骨细胞生长,增加机体 BMD 和骨质量,从而防治实验动物骨质疏松性骨病	18-20,22
	100 mg·kg ⁻¹	大鼠		
	40、100、200 mg·kg ⁻¹	大鼠		
	200 μg·mL ⁻¹	小鼠破骨细胞		
抗氧化	0.008 mg·mL ⁻¹	大鼠肝细胞	清除自由基,拮抗其对机体细胞损伤,并进一步抑制 ROS 的生成,阻断氧化反应;同时通过调节多种体内氧化酶修复细胞氧化应急损伤	30-31,33-34
	8 μg·mL ⁻¹	大鼠肝细胞		
	5、10、20 mg·kg ⁻¹	小鼠		
	0.35、3.5 mmol·L ⁻¹	小鼠		
抗炎	10、20、40 μg·mL ⁻¹	人牙周膜成纤维细胞	通过调控相关炎症因子,抑制其炎症通路来抗炎	36,39,41
	15、30、60 mg·kg ⁻¹	大鼠		
	200 mg·kg ⁻¹	大鼠右膝关节炎症模型		
抗菌	MIC、MBC	细菌	破坏病原菌生长环境,抑制其生长、增殖,并增强联合用药效果	45-47
	0.062 5、0.1、0.25 g·mL ⁻¹	细菌		
	370、390、410、430、450、470 μg·mL ⁻¹	铜绿假单胞菌生物膜		
抗肿瘤	10、20 μmol·mL ⁻¹	MG63 细胞	抑制多种肿瘤细胞增殖、迁移,促使其凋亡;增强机体自身的抗肿瘤免疫反应、联合用药并增强抗肿瘤药物活性	49-50,52-53,56-57
	0.5、1 μmol·L ⁻¹	U87 细胞		
	50 μmol·L ⁻¹	HeLa 细胞		
	5、10、20 μmol·L ⁻¹	SW620 细胞		
	10、20、40 μmol·L ⁻¹	H1299 细胞		
	6、12、25 g·mL ⁻¹	SW1736 细胞		
改善心肌损伤	100 mg·kg ⁻¹	小鼠	通过调控相关心肌细胞凋亡蛋白表达,抑制心肌组织蛋白磷酸化,进一步阻断加剧心肌细胞损伤的炎症通路	60-61,65-66
	10、20、40 mg·kg ⁻¹	大鼠		
	10、20、40 mg·kg ⁻¹	大鼠		
	10、20、40 μg·mL ⁻¹	H9c2 细胞		
	20 μmol·L ⁻¹	H9c2 细胞		
改善肝损伤	100 μmol·L ⁻¹	HL-7702 细胞	通过调控 I 相酶、II 相酶代谢,消除损害肝细胞的外源性物质;调节细胞内多种氧化酶,抑制氧化损伤,并修复损伤肝细胞	69-72
	100 μmol·L ⁻¹	HepG2 细胞		
	100 mg·kg ⁻¹	小鼠		
	20、40、80 mg·kg ⁻¹	大鼠肝损伤模型		
防治糖尿病及并发症	50 mg·kg ⁻¹	大鼠	调控相关蛋白表达,抑制酮酸中毒,脂质及自由基氧化损伤,促进葡萄糖代谢来防治 1 型和 2 型、妊娠期糖尿病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变和视网膜病变	77-80
	100 mg·kg ⁻¹	大鼠		
	50 mg·kg ⁻¹	小鼠		
	80 mg·kg ⁻¹	小鼠		
调血脂	10、20、30 mg·kg ⁻¹	小鼠	调控相关蛋白,改善血脂代谢通路,促进脂肪细胞凋亡,显著调节血脂	85-88
	400 mg·d ⁻¹	高胆固醇患者		
	50 μmol·L ⁻¹	细胞		
	10、30 mg·kg ⁻¹	大鼠		
其他	90 mg·kg ⁻¹	大鼠	改善记忆障碍行为、缓解机体抑郁和治疗胃溃疡	93-95
	10 mg·kg ⁻¹	小鼠		
	100 mg·kg ⁻¹	大鼠		

11 结语与展望

关于柚皮苷抗骨质疏松、抗氧化、抗炎、抗菌、抗肿瘤、改善心肌损伤、改善肝损伤、防治糖尿病及并发症和调血脂等药理作用及机制的研究已较为深入,具有将其开发为新药物的潜在基础。但目前以柚皮苷作为主要药效成分的骨碎补、枳实、枳壳、化橘红等中药在临床使用中仍以汤剂为主。汤剂虽然制备简单、使用灵活、见效迅速,但其味苦、服用量大、不易储藏和不稳定的缺点却严重影响着该剂型的进一步发展;且柚皮苷在体内吸收差、利用度低的问题也严重阻碍了其在临床上的开发利用。因此,以柚皮苷药理作用和临床适应证不变为前提,进行柚皮苷药剂改良型新药的探索研究可能有一定意义。改良型新药是一类对已知活性成分进行结构、剂型、给药途径、适应证、用法用量、规格等优化处理,并使其具有显著临床优势的药品^[96]。陈霞^[97]研究表明,在不改变临床适应证的前提下改良型新药物的开发一般涉及以下 3 个方面:(1)进行多种备选制剂的药动学筛选、选出符合期望的新产品;(2)进行药动学特征最优产品与原旧产品的比较,以需要补做的临床试验最少为佳;(3)对新产品进行临床疗效和安全性研究。因此,以柚皮苷的相关药理作用和适应证为核心,对其结构、剂型、用法用量和给药途径进行改良应该对其新药物的开发有重要的参考价值。据报道柚皮苷-新橙皮苷共存条件下在水煎煮过程中的溶解性显著高于单一成分柚皮苷,说明该复合物形成的共簇体能够提高柚皮苷在水中的溶解度^[98]。另有研究表明将柚皮苷与壳寡糖按一定比例组合,制备得(柚皮苷-壳寡糖 A、柚皮苷-壳寡糖 B)复合物,在溶解度、抗氧化、抑菌活性方面要优于柚皮苷^[99],且还发现柚皮苷被壳聚糖包覆后可以增强成骨细胞活性,促进其骨形成能力^[100]。此外,张亚杰等^[101]发现柚皮苷在体外模拟肠液环境下的生物转化与吸收要强于胃液环境,表明柚皮苷在肠道内的生物利用度要高于胃部。

依据柚皮苷的以上药理作用、机制和化学性质,如何做好有关柚皮苷的药剂改良型新药物研究,应该从以下方面入手:要确保对症治疗,明确柚皮苷的相关药理作用和临床适应证;对柚皮苷进行结构修饰,使其以复合物的形式入药;改变剂型和用法用量。综上,这对将柚皮苷开发为质量稳定、吸收利用度较好,且具有靶向作用药剂改良型新药物有重要意义。对有关柚皮苷的合理使用、药效发挥和

新药物开发有潜在的参考价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贾冬英. 柚皮苷提取纯化及其络合改性研究 [D]. 成都: 四川大学, 2002.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 293.
- [3] An J, Yang H, Zhang Q, *et al.* Natural products for treatment of osteoporosis: The effects and mechanisms on promoting osteoblast-mediated bone formation [J]. *Life Sci*, 2016, 147: 46-58.
- [4] 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.
- [5] Adamczak A, Ożarowski M, Karpiński T M. Antibacterial activity of some flavonoids and organic acids widely distributed in plants [J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1): 109.
- [6] Zhu J Y, Huang Y L, Zhang J Q, *et al.* Formulation, preparation and evaluation of nanostructured lipid carrier containing naringin and Coix seed oil for anti-tumor application based on “unification of medicines and excipients” [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2020, 14: 1481-1491.
- [7] Sun L J, Qiao W, Xiao Y J, *et al.* Naringin mitigates myocardial strain and the inflammatory response in sepsis-induced myocardial dysfunction through regulation of PI3K/AKT/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105782.
- [8] Rodríguez V, Plavnik L, Tolosa de Talamoni N. Naringin attenuates liver damage in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 95-102.
- [9] Raja Kumar S, Mohd Ramli E S, Abdul Nasir N A, *et al.* Preventive effect of naringin on metabolic syndrome and its mechanism of action: A systematic review [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 9752826.
- [10] 陈润芝, 尚雅云, 李绮杏, 等. 柚皮苷在大鼠在体单向肠灌流模型上的吸收特征研究 [J]. *中国药房*, 2018, 29(9): 1194-1197.
- [11] Porfirio E, Fanaro G B. Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: A systematic review [J]. *Rev Bras Geriatr Gerontol*, 2016, 19(1): 153-164.
- [12] 中国医师协会风湿免疫科医师分会, 中华医学会风湿病学分会, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,

- 等. 2020 版中国糖皮质激素性骨质疏松症防治专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60(1): 13-21.
- [13] Dong W, Qi M C, Wang Y R, *et al.* Zoledronate and high glucose levels influence osteoclast differentiation and bone absorption via the AMPK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(4): 1195-1202.
- [14] 贺丽英, 孙蕴, 要文娟, 等. 2010—2016 年中国老年人骨质疏松症患病率 Meta 分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(12): 1590-1596.
- [15] 陈国铭, 汤顺莉, 黄雁, 等. 基于网络药理学的骨碎补“疗伤止痛, 补肾强骨”作用机制初探 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(12): 1781-1785.
- [16] 郭鱼波, 王丽丽, 马如风, 等. 骨质疏松的中医病因病机分析及其中医药治疗的前景探讨 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(4): 768-772.
- [17] Zhu Z, Xie W J, Li Y Y, *et al.* Effect of naringin treatment on postmenopausal osteoporosis in ovariectomized rats: A meta-analysis and systematic review [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6016874.
- [18] 刘小坡, 冯云波, 曹国龙, 等. 柚皮苷对老年大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(9): 1117-1120.
- [19] Wei M, Yang Z L, Li P, *et al.* Anti-osteoporosis activity of naringin in the retinoic acid-induced osteoporosis model [J]. *Am J Chin Med*, 2007, 35(4): 663-667.
- [20] Li F B, Sun X L, Ma J X, *et al.* Naringin prevents ovariectomy-induced osteoporosis and promotes osteoclasts apoptosis through the mitochondria-mediated apoptosis pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(3): 629-635.
- [21] 王飞, 王秋彬. 柚皮苷联合低强度脉冲式超声波对兔膝关节软骨缺损的疗效 [J]. 江苏医药, 2020, 46(6): 585-588.
- [22] 李风波, 孙晓雷, 马剑雄, 等. 柚皮苷对破骨细胞凋亡的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29(5): 450-454.
- [23] 徐高丽, 柳毅, 吴立立, 等. 柚皮苷协同骨形态发生蛋白-2 促进小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 增殖和分化的研究 [J]. 华西口腔医学杂志, 2017, 35(3): 275-280.
- [24] 郑国灿, 肖尚友, 穆小静, 等. 自由基检测技术进展 [J]. 广州化学, 2006, 31(3): 37-44.
- [25] van Maanen J M, Borm P J, Knaapen A, *et al.* *In vitro* effects of coal fly ashes: Hydroxyl radical generation, iron release, and DNA damage and toxicity in rat lung epithelial cells [J]. *Inhal Toxicol*, 1999, 11(12): 1123-1141.
- [26] Pryor W A, Stone K, Zang L Y, *et al.* Fractionation of aqueous cigarette tar extracts: Fractions that contain the tar radical cause DNA damage [J]. *Chem Res Toxicol*, 1998, 11(5): 441-448.
- [27] Hager-Theodorides A L, Massouras T, Simitzis P E, *et al.* Hesperidin and naringin improve broiler meat fatty acid profile and modulate the expression of genes involved in fatty acid β -oxidation and antioxidant defense in a dose dependent manner [J]. *Foods*, 2021, 10(4): 739.
- [28] 徐坤勇, 郭建忠, 颜娟, 等. 响应曲面法优化枳壳中柚皮苷与新橙皮苷的提取工艺及抗氧化研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(1): 66-72.
- [29] Wang Q, Wang J, Qi R L, *et al.* Naringin supplementation affects performance, carcass traits, meat quality and oxidative stability of finishing pigs [J]. *SA J An Sci*, 2020, 50(1): 78-87.
- [30] 姜翠翠, 董舒梅, 邱松山, 等. 化橘红柚皮苷对 α -葡萄糖苷酶活性的抑制作用 [J]. 食品工业, 2020, 41(6): 189-193.
- [31] El-Desoky A H, Abdel-Rahman R F, Ahmed O K, *et al.* Anti-inflammatory and antioxidant activities of naringin isolated from *Carissa carandas* L.: *In vitro* and *in vivo* evidence [J]. *Phytomedicine*, 2018, 42: 126-134.
- [32] 刘祎帆, 梁嘉熹, 王琴. 超声波辅助提取金柚柚皮中柚皮苷的工艺优化及其抗氧化能力研究 [J]. 食品研究与开发, 2019, 40(13): 156-163.
- [33] 袁媛, 刘黄友, 闫海洋, 等. 食源性柚皮苷抗氧化性及其对吠喃所致小鼠肝肾损伤的保护作用 [J]. 中国食品学报, 2019, 19(9): 13-20.
- [34] 车飙, 王静, 邓明高, 等. 柚皮苷对紫外线诱导小鼠皮肤屏障损伤的保护作用及机制研究 [J]. 日用化学工业, 2020, 50(8): 560-565.
- [35] Broom L J, Kogut M H. Inflammation: friend or foe for animal production? [J]. *Poult Sci*, 2018, 97(2): 510-514.
- [36] 刘景, 袁媛. 柚皮苷对脂多糖诱导的人牙周膜成纤维细胞增殖及炎症因子表达的影响 [J]. 口腔医学, 2020, 40(3): 198-203.
- [37] Luo Y L, Zhang C C, Li P B, *et al.* Naringin attenuates enhanced cough, airway hyperresponsiveness and airway inflammation in a guinea pig model of chronic bronchitis induced by cigarette smoke [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(3): 301-307.
- [38] Deenonpoe R, Prayong P, Thippamom N, *et al.* Anti-inflammatory effect of naringin and sericin combination on human peripheral blood mononuclear cells (hPBMCs)

- from patient with psoriasis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 168.
- [39] 何治, 洪明志, 胡盼鑫. 柚皮苷上调 miR-21 对改善类风湿关节炎大鼠 Treg/Th17 失衡的研究 [J]. 新中医, 2020, 52(15): 11-15.
- [40] 胡静, 刘想忠, 石正帅, 等. 柚皮苷对白介素-1 β 诱导的兔关节软骨细胞炎性反应的调节作用 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 38-41.
- [41] 彭侃, 鲁超, 胡守业, 等. 柚皮苷对骨关节炎软骨破坏的保护作用研究 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(13): 2418-2424.
- [42] 廖凤霞, 孙冠芸, 杨致邦, 等. 枳实挥发油的化学成分分析及其抗菌活性的研究 [J]. 中草药, 2004, 35(1): 20-22.
- [43] 李叶, 唐浩国, 刘建学. 黄酮类化合物抑菌作用的研究进展 [J]. 农产品加工: 学刊, 2008(12): 53-55.
- [44] Céliz G, Daz M, Audisio M C. Antibacterial activity of naringin derivatives against pathogenic strains [J]. *J Appl Microbiol*, 2011, 111(3): 731-738.
- [45] 吴泽钰. 柚皮苷对主要致龋细菌及生物膜作用的实验研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [46] Tsui V W K, Wong R W K, Rabie A B M. The inhibitory effects of naringin on the growth of periodontal pathogens *in vitro* [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(3): 401-406.
- [47] Dey P, Parai D, Banerjee M, *et al.* Naringin sensitizes the antibiofilm effect of ciprofloxacin and tetracycline against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm [J]. *Int J Med Microbiol*, 2020, 310(3): 151410.
- [48] 汪选斌, 李洪亮, 李明伦, 等. 基于肿瘤特征的抗肿瘤中药药理学机制探析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(1): 25-32.
- [49] 李岩, 张德巍, 杨大业. 柚皮苷对骨肉瘤细胞生物学功能的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(16): 2836-2839.
- [50] 王维, 赵子龙, 高伟, 等. 柚皮苷对胶质瘤细胞生长的抑制作用的机制研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(9): 815-818.
- [51] Fujiwara Y, Saito Y, Shiota T, *et al.* Natural compounds that regulate lymph node sinus macrophages: Inducing an anti-tumor effect by regulating macrophage activation [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2018, 58(1): 17-23.
- [52] 毕静莹, 李华, 王华. 柑橘中苦味物质对 HeLa 细胞增殖与凋亡的作用机制 [J]. 食品科学, 2019, 40(19): 224-230.
- [53] 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]. 胃肠病学和肝病杂志, 2020, 29(7): 756-761.
- [54] 崔美英, 贺红柳, 李盼, 等. 柚皮苷对人肺癌顺铂耐药株 A549/DDP 细胞的逆转作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(3): 466-472.
- [55] 裴祎, 张晓晶, 郑珂, 等. 柚皮苷与顺铂联用对骨肉瘤细胞增殖和迁移的影响 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(2): 142-145.
- [56] Chen M J, Peng W L, Hu S F, *et al.* miR-126/VCAM-1 regulation by naringin suppresses cell growth of human non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 4754-4760.
- [57] Zhou J, Xia L, Zhang Y. Naringin inhibits thyroid cancer cell proliferation and induces cell apoptosis through repressing PI3K/AKT pathway [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(12): 152707.
- [58] 李妍怡, 李俊俊, 戈福星, 等. 心肌细胞损伤的体外模型研究新进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(13): 3257-3269.
- [59] Chen R C, Sun G B, Wang J, *et al.* Naringin protects against anoxia/reoxygenation-induced apoptosis in H9c2 cells via the Nrf2 signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2015, 6(4): 1331-1344.
- [60] Liu X C, Lan P Z, Li Q F, *et al.* Naringin protects against lipopolysaccharide-induced cardiac injury in mice [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 48: 1-6.
- [61] 刘丹, 张永慧, 金良友, 等. 柚皮苷对大鼠心肌缺血/再灌注损伤细胞凋亡的影响及作用机制 [J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(8): 846-848.
- [62] Li F W, Zhan Z J, Qian J, *et al.* Naringin attenuates rat myocardial ischemia/reperfusion injury via PI3K/Akt pathway-mediated inhibition of apoptosis, oxidative stress and autophagy [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 811.
- [63] Rani N, Bharti S, Manchanda M, *et al.* Regulation of heat shock proteins 27 and 70, p-Akt/p-ENOS and MAPKs by naringin dampens myocardial injury and dysfunction *in vivo* after ischemia/reperfusion [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82577.
- [64] 刘丹, 冯晓灵, 潘连红, 等. 柚皮苷对缺血/再灌注损伤大鼠心肌 pIkB α 水平的影响 [J]. 基础医学与临床, 2018, 38(1): 91-92.
- [65] 刘丹, 费慧芝, 金良友, 等. 柚皮苷抑制低氧/复氧致大鼠心肌细胞系 H9c2 损伤 [J]. 基础医学与临床, 2019, 39(7): 978-982.
- [66] 孟娜娜, 李厚忠, 温以杰, 等. 柚皮苷对 H₂O₂ 诱导 H9c2 心肌细胞损伤保护作用 [J]. 中国公共卫生, 2018, 34(3): 377-380.

- [67] 温以杰, 吴丹, 李厚忠, 等. 柚皮苷对高糖诱导大鼠 H9c2 心肌细胞损伤影响 [J]. 中国公共卫生, 2019, 35(5): 567-570.
- [68] 韩伟佳, 吴桥, 丁美, 等. 柚皮苷通过抑制 *CYP450* 基因表达保护药物所致 HL-7702 细胞 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(7): 721-726.
- [69] 吴桥, 余朋飞, 毕研贞, 等. 柚皮苷通过增加肝细胞 II 相抗氧化酶活来预防 APAP 诱导的急性肝损伤(eds.) [A] // 第十届全国疑难及重症肝病大会论文汇编 [C]. 苏州: 全国疑难及重症肝病攻关协作组, 2019: 272-273.
- [70] 葛树娜. 柚皮苷保护 PFOS 诱导的小鼠肝损伤的研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [71] Elsayy H, Algefare A I, Alfwuaires M, *et al.* Naringin alleviates methotrexate-induced liver injury in male albino rats and enhances its antitumor efficacy in HepG2 cells [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): BSR20193686.
- [72] Gelen V, Şengül E, Yıldırım S, *et al.* The protective effects of naringin against 5-fluorouracil-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(4): 404-410.
- [73] Tang Q, Li X Q, Song P P, *et al.* Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future [J]. *Drug Discov Ther*, 2015, 9(6): 380-385.
- [74] 孟娜娜, 白里雪, 李鑫鑫, 等. 柚皮苷对糖尿病及其并发症作用机制的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(4): 560-565.
- [75] Bharti S, Rani N, Krishnamurthy B, *et al.* Preclinical evidence for the pharmacological actions of naringin: A review [J]. *Planta Med*, 2014, 80(6): 437-451.
- [76] Murunga A N, Miruka D O, Driver C, *et al.* Grapefruit derived flavonoid naringin improves ketoacidosis and lipid peroxidation in type 1 diabetes rat model [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153241.
- [77] 郭芬, 王晓雪. 柚皮苷调控 PI3K/Akt/eNOS 通路控制 2 型糖尿病大鼠脑血管内皮氧化损伤的作用探讨 [J]. 安徽医药, 2021, 25(4): 645-649.
- [78] 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.
- [79] Chen F Q, Zhang N, Ma X Y, *et al.* Naringin alleviates diabetic kidney disease through inhibiting oxidative stress and inflammatory reaction [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143868.
- [80] Kandhare A D, Raygude K S, Ghosh P, *et al.* Neuroprotective effect of naringin by modulation of endogenous biomarkers in streptozotocin induced painful diabetic neuropathy [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(4): 650-659.
- [81] Kumar B, Gupta S K, Srinivasan B P, *et al.* Hesperetin rescues retinal oxidative stress, neuroinflammation and apoptosis in diabetic rats [J]. *Microvasc Res*, 2013, 87: 65-74.
- [82] Colantonio L D, Bittner V, Reynolds K, *et al.* Association of serum lipids and coronary heart disease in contemporary observational studies [J]. *Circulation*, 2016, 133(3): 256-264.
- [83] Toth P P, Patti A M, Nikolic D, *et al.* Bergamot reduces plasma lipids, atherogenic small dense LDL, and subclinical atherosclerosis in subjects with moderate hypercholesterolemia: A 6 months prospective study [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 6: 299.
- [84] 肖翔龙, 张恒波. 柚皮苷调节 GALNT2-ANGPTL3 通路改善小鼠的血脂异常 [J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(16): 220-221.
- [85] 谭超, 肖红波. 柚皮苷对大鼠 PCSK9-LDLR 表达及血脂代谢的影响 [J]. 动物医学进展, 2018, 39(5): 91-93.
- [86] Jung U J, Kim H J, Lee J S, *et al.* Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22(6): 561-568.
- [87] 霍子东, 王琪, 蒋亚东, 等. 柚皮苷对 3T3-L1 脂肪细胞凋亡的影响 [J]. 中国畜牧杂志, 2020, 56(9): 204-208.
- [88] 张巧莲, 范宏光, 李平, 等. 柚皮苷对脑梗死保护作用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(3): 633-636.
- [89] Meng X D, Fu M M, Wang S F, *et al.* Naringin ameliorates memory deficits and exerts neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease by regulating multiple metabolic pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 332.
- [90] Zhang X H, Han L R, Liu J, *et al.* Pharmacokinetic study of 7 compounds following oral administration of fructus aurantii to depressive rats [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 131.
- [91] Mohamed E A, Abu Hashim I I, Yusif R M, *et al.* Polymeric micelles for potentiated antiulcer and anticancer activities of naringin [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 1009-1027.
- [92] 龙江宜, 陈健民, 廖苑君, 等. 柚皮苷改善 CCL2 所致大鼠学习记忆障碍及其机制 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 372-379.
- [93] 施晶晶, 张强, 束国防, 等. 柚皮苷通过 P2X7 受体减

- 轻 HIV-1 包膜糖蛋白 gp120 导致大鼠神经功能损害的
的作用及机制 [J]. 病毒学报, 2021, 37(2): 341-348.
- [94] 赵娣, 刘翠兰, 李晨, 等. 柚皮苷通过激活小鼠海马脑
区 mTOR 信号通路发挥抗抑郁作用 [J]. 神经解剖学杂
志, 2021, 37(1): 41-47.
- [95] 秦建设, 郑波. 柚皮苷对胃溃疡模型大鼠血清及胃黏
膜组织中 TFF2 含量的影响 [J]. 医药导报, 2016,
35(11): 1194-1197.
- [96] 国家食品药品监督管理总局. 化学药品注册分类改革
工作方案 [EB/OL]. [2020-02-09]. [http://www.nmpa.
gov.cn/WS04/CL2138/300130.html](http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300130.html).
- [97] 陈霞. 剂型改良药物的研发策略及案例分析 [J]. 中国
临床药理学杂志, 2020, 36(16): 2587-2590.
- [98] 姜华, 李军. 新橙皮苷对柚皮苷增溶作用及其机制的
初步考察 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(6): 484-488.
- [99] 欧阳祝, 谈安群, 周琦, 等. 柚皮苷-壳寡糖复合物的制
备及其抗氧化和抑菌活性研究 [J]. 食品与发酵工业,
2021, doi: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.027638.
- [100] Lai M, Jin Z Y, Yan M Y, *et al.* The controlled naringin
release from TiO₂ nanotubes to regulate osteoblast
differentiation [J]. *J Biomater Appl*, 2018, 33(5): 673-680.
- [101] 张亚杰, 徐金帅, 邹波, 等. 柚皮苷/柠檬苦素微胶囊的
制备、结构分析及特性研究 [J]. 食品工业科技, 2021,
42(18): 209-217.

[责任编辑 崔艳丽]