

柚皮素治疗消化系统疾病的药理作用及机制研究进展

陈孟瑶, 乐音子, 颜 帅*

南京中医药大学附属苏州市中医医院, 江苏 苏州 215009

摘 要: 柚皮素是一种广泛存在于柑橘类水果及药用植物中的天然黄酮类化合物, 可通过调节肠道功能障碍、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤、调节脂质代谢等多种药理活性对消化系统产生保护作用, 有望成为治疗消化系统疾病的候选药物, 具有广阔的开发应用前景。对近 5 年国内外相关文献进行查阅、比较与分析, 通过归纳与整理, 综述柚皮素治疗消化系统疾病的药理作用及机制研究进展, 以期为其新用途开发提供参考。

关键词: 柚皮素; 消化系统疾病; 调节肠道功能障碍; 抗炎; 抗氧化; 抗纤维化; 抗肿瘤; 调节脂质代谢

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)13-4622-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.13.033

Advances in studies on pharmacological effects and mechanisms of naringenin in treatment of digestive system diseases

CHEN Mengyao, YUE Yinzi, YAN Shuai

Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, China

Abstract: Naringenin is a kind of natural flavonoid widely existing in citrus fruits and medicinal plants. It can protect the digestive system from diseases by controlling intestinal dysfunction, anti-inflammation, anti-oxidation, antifibrosis, antitumor, and lipid metabolism and other pharmacological effects. It is predicted to become a candidate medicine for the treatment of digestive system illnesses, with significant development and application potential. This paper reviewed, compared, and assessed pertinent domestic and international literature published during the previous five years. In order to provide a reference for the development of new applications, the pharmacological effects and mechanisms of naringenin in the treatment of diseases of the digestive system were reviewed through induction and collation.

Key words: naringenin; digestive system disorders; controlling intestinal dysfunction; anti-inflammation; anti-oxidation; antifibrosis; antitumor; regulating lipid metabolism

消化系统疾病已成为当前全球重大公共卫生问题和社会疾病负担的主要原因, 正在严重威胁人类的健康。来源于植物和动物的天然产物具有广泛的药理活性, 其中分布在植物界的黄酮类化合物——柚皮素(naringenin)具有调节肠道功能障碍、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤、调节脂质代谢等多种药理特性^[1]。大量研究表明, 柚皮素在消化系统疾病方面具有巨大的治疗潜力^[2]。根据近些年国内外最新研究结果, 本文就柚皮素治疗消化系统疾病药理作用及机制的研究进展进行总结, 简述其潜在的

基础研究与临床价值。

1 柚皮素的结构、来源和生物利用度

柚皮素的化学名称为 2,3-二氢-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮[2,3-dihydro-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one] 或 4',5,7-三羟基黄烷酮(4',5,7-trihydroxyflavanone), 属于二氢黄酮类化合物, 主要存在于蔷薇科、芸香科、柑橘属植物中^[3]。柚皮素相对分子质量为 272.26, 在自然界中主要以 2 种形式存在: 苷基化(柚皮素)和糖基化(柚皮苷或柚皮素-7-O-葡

收稿日期: 2024-01-20

基金项目: 姑苏卫生人才项目(GSW2020085); 苏州市第三十二批科技发展计划(医疗卫生科技创新-应用基础研究)项目(SKJY2021136); 江苏省卫生健康委科研项目(M2022104); 苏州市医疗卫生科技创新项目(SKJY2021133)

作者简介: 陈孟瑶, 硕士研究生, 从事肛肠外科疾病的临床研究。E-mail: chenmengyao_m@163.com

***通信作者:** 颜帅, 博士, 副主任中医师, 从事肛肠外科疾病的临床研究。E-mail: plmokn74123@163.com

葡萄糖苷)^[4]。吸收/渗透比是影响活性成分胃肠道生物利用度的主要因素之一,摄入后在生理液体中的溶解度影响其吸收的速率和程度。柚皮素属于生物药剂学分类中的 II 类药物(低溶解高渗透类药物)^[5],在水中及正辛醇中饱和溶解度分别为 $(43.830 \pm 0.039) \mu\text{g/mL}$ 和 $(440.163 \pm 2.641) \mu\text{g/mL}$ ^[6],自身疏水性高、溶解度低,两亲性的柚皮素大分子不易穿过脂质细胞膜,并且在胃肠道降解和肝脏代谢中易分解,导致其在人体的口服利用度相对较低(仅 10%)^[7]。大量体外和体内研究证明,柚皮素具调节肠道功能障碍、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤、调节脂质代谢等^[8]广泛的药理活性,可对消化系统产生保护作用,体现出巨大的治疗潜力。

2 柚皮素治疗消化系统疾病的作用机制

2.1 调节肠道功能障碍

肠道功能障碍是由肠道平滑肌收缩异常、肠道蠕动功能紊乱、菌群失调、黏膜屏障受损、免疫功能紊乱等引起的一类消化系统疾病^[9],而柚皮素可对其具有一定的治疗作用。

Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)是胃肠道的起搏器细胞并控制胃肠道动力,许多肠道功能障碍性疾病如功能性便秘、便秘型肠易激综合征和憩室病等都与 ICC 异常相关^[10]。Kim 等^[11]研究发现,柚皮素可激活 Ca^{2+} 敏感性 K^{+} 通道,以环磷酸鸟苷/一氧化氮(cyclic guanosine monophosphate/nitric oxide, cGMP/NO)依赖性途径,降低 ICC 起搏器电位的振幅。Yin 等^[12]通过检测洛哌丁胺诱导的小鼠便秘模型,发现柚皮素能缓解小鼠便秘症状,其机制可能与上调 ICCs 标志物酪氨酸激酶受体(c-kit protooncogene protein, C-kit)、干细胞因子(stem cell factor, SCF)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)及水通道蛋白 3(aquaporin 3, AQP3)的表达水平有关。Zhu 等^[13]建立盐酸洛哌丁胺诱导的小鼠便秘模型,并通过酶联免疫吸附法及 16S rDNA 基因测序法,发现柚皮素可下调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平,干预便秘小鼠肠道菌群,提高肠道转运功能,保护肠道黏液屏障,增强肠道蠕动,改善便秘症状。 Ca^{2+} 增多可触发肠道平滑肌收缩,而肠道收缩异常则是导致炎症性肠病患者腹痛或不适的原因之一。He 等^[14]报道,柚皮素干预三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid,

TNBS)诱导的大鼠炎症性肠病模型,可减少 Ca^{2+} 生成,抑制小鼠离体空肠收缩,具有缓解炎症性肠病患者不适症状的潜力,其机制可能与上调环氧合酶(cyclooxygenase, COX)、NOS 的表达,下调肌醇三磷酸(inositol trisphosphate, IP_3)的表达有关。此外, Sadraei 等^[15]证明柚皮素可通过激活三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)敏感性 K^{+} 通道,对大鼠回肠平滑肌起到松弛作用,减少肠道痉挛,具有治疗肠易激综合征和憩室病的潜力。

综上,柚皮素能够降低 ICC 起搏器电位的振幅,提高肠道转运功能,改善肠道菌群紊乱,保护肠道黏液屏障,增强肠道蠕动,抑制肠道收缩异常,进而对肠道功能障碍起到改善作用。

2.2 抗炎

炎症是机体对受到外界侵害时产生的一种应激反应,具有双重调控作用,适量的炎症因子可清除有害物质从而发挥保护作用,然而过度释放则会破坏机体内部的稳态^[16]。

He 等^[14]使用柚皮素(125~500 mg/kg)干预三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的大鼠炎症性肠病模型,结果表明,柚皮素能显著降低髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、NO、促炎细胞因子 mRNA 和 TNF- α 、COX-2、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)的蛋白水平,改善小鼠腹泻和便血症状,降低疾病活动指数和结肠宏观损伤评分,减少结肠炎性细胞浸润。肠道巨噬细胞是肠道炎症和免疫稳态的主要参与者,可以极化为活化的促炎表型(M1)和抗炎表型(M2),M2 型巨噬细胞可分泌免疫抑制因子,发挥抗炎作用,促进创伤修复和纤维变性^[17]。Chaen 等^[18]使用柚皮素干预葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的小鼠结肠炎模型实验中发现,柚皮素减少了炎症反应的发生,对小鼠结肠损伤具有保护作用,其机制可能与抑制肠上皮细胞中 TNF- α 表达,促进结肠巨噬细胞的 M2 型极化有关。Lee 等^[19]在人结直肠腺癌 Caco-2 细胞中研究证明,柚皮素可能通过抑制 NF- κB 信号通路,调节肠道通透性和肠道微生物群,抑制促炎 Th17 细胞生长,具有治疗炎症性肠病的潜力。

除此之外,也有相关研究报道柚皮素可减少胃炎、肝炎及胰腺炎等疾病中的炎症反应,进而产生保护作用。Li 等^[20]在乙醇诱导的胃黏膜损伤实验中

发现, 柚皮素可能通过抑制 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 相关信号通路, 下调炎症介质包括 iNOS、COX-2、TNF- α 、IL-6 和 IL-8, 减轻中性粒细胞浸润, 抑制炎症发生。Wang 等^[21]使用蛋氨酸-胆碱缺乏 (methionine-choline deficient, MCD) 饮食的小鼠模型发现, 柚皮素减轻了肝脏中的炎症, 其机制可能与阻滞肝实质细胞及库普弗细胞 (肝脏中的特殊巨噬细胞) 中的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) /NF- κ B 信号通路、下调炎症性细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的表达水平有关。Li 等^[22]使用柚皮素干预鞘氨醇 (caerulein, Cae) 诱导的轻度急性胰腺炎模型和 L-鞘氨醇 (L-arginine, L-arg) 诱导的重度急性胰腺炎模型, 发现柚皮素可能通过灭活 NLRP3 炎症小体, 上调核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶 1 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1) 表达, 抑制氧化应激和炎症反应, 从而保护急性胰腺炎引起的器官损伤。此外, 柚皮素还可能通过阻断芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 信号通路, 抑制 NLRP3 炎症小体产生, 减少重症急性胰腺炎相关的肠损伤症状^[23]。

综上, 柚皮素可通过调节促炎与抑炎因子平衡, 下调炎症介质的表达, 减轻炎症反应和组织损伤, 对炎症性肠病、胃炎、肝炎及胰腺炎等消化系统疾病具有治疗作用。然而这些发现主要来自于动物模型和体外实验, 需要进一步的研究来验证其在人体中的有效性和机制。

2.3 抗氧化

氧化应激是机体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 与内源性抗氧化防御系统之间的一种失衡现象^[24]。在病理情况下, 过量的 ROS 会导致 NF- κ B 通路被异常激活, 抑制 Nrf2 通路, 使抗氧化酶系统分泌降低, 对机体产生过氧化损伤, 发生氧化应激反应^[25]。黄酮类化合物的抗氧化活性取决于其羟基含量。柚皮素具有 3 个羟基官能团, 不仅具有清除自由基活性的直接抗氧化特性, 还具有诱导内源性抗氧化系统的能力^[26]。

Li 等^[20]发现柚皮素干预乙醇诱导胃黏膜损伤, 可以降低 NO 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平, 并略微增强胃组织和血清中的谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和超氧化物歧化酶 (superoxide

dismutase, SOD) 活性, 从而起到抗氧化作用。Hua 等^[27]使用柚皮素治疗患有代谢综合征 (血脂异常、空腹血糖和胰岛素升高) 的 ApoE^{-/-}小鼠 3 个月, 结果表明, 柚皮素可能通过使沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent information regulator factor 2-related enzyme 1, SIRT1) 过表达, 降低肝脏中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2)、NOX4 及 MDA 水平, 提高抗氧化酶 SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和 GSH 的活性, 产生抗氧化作用。Ahmedy 等^[28]报道, 柚皮素干预脂多糖/D-半乳糖胺 (lipopolysaccharide/D-galactosamine, LPS/D-Gal) 诱导的小鼠急性肝衰竭模型实验中, 可能通过上调肝脏中苺氯素-1 (beclin-1, BECN1)、Nrf2 表达和微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein1A/1B-lightchain3, LC3II) /LC3I 比率, 提高血清中 SOD 和 GSH 活性及改善内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激, 激活细胞自噬, 从而减轻急性肝衰竭产生的氧化应激反应。在另一项柚皮素干预二乙基亚硝胺/2-乙酰氨基苻 (diethylnitrosamine/2-acetylaminofluorene, DEN/2AAF) 诱导的大鼠肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 模型的实验结果显示, 柚皮素显著抑制了脂质过氧化物 (lipid hydroperoxide, LPO) 和 NO 的水平升高, 同时改善了谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、谷胱甘肽 S 转移酶 (glutathione-S-transferase, GST)、CAT、GSH 以及 SOD 等抗氧化酶的活性, 增强了肝脏的抗氧化防御系统, 从而减轻了氧化应激反应^[29]。

此外, Zhang 等^[30]研究发现, 柚皮素可减轻 H₂O₂ 诱导的结直肠癌 Caco-2 细胞氧化损伤及代谢紊乱, 其机制可能与 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 介导的主动转运途径, 调节代谢紊乱, 提高抗氧化活性, 降低炎症反应有关, 表明柚皮素可能在预防氧化应激引起的肠道疾病方面发挥重要作用。

综上, 柚皮素可能通过清除自由基、增强内源性抗氧化防御系统、激活细胞自噬、调节代谢紊乱, 在胃黏膜损伤、代谢综合征、急性肝衰竭和肝细胞癌模型中减轻氧化应激反应, 并可能在预防肠道疾病中发挥作用。

2.4 抗纤维化

肝纤维化是一种由于肝脏反复损伤下细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 在肝脏组织中过度

沉积及肌成纤维细胞异常增多, 导致瘢痕和组织硬化的病理过程, 最终可发展为肝硬化、肝衰竭甚至肝癌, 严重威胁人类健康和生命^[31]。肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 是肝纤维化发展中的中枢效应物, 在应激条件下, HSCs 可由静息状态激活为活化状态, 转化为肌成纤维细胞, 具有增殖特性, 能同时合成和分泌 ECM 和转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)^[32]。岳杉杉等^[33]研究表明, 柚皮素可通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路, 从而抑制 TGF- β 1 诱导的人肝星状细胞 LX2 的纤维化及蛋氨酸-胆碱缺乏饲料诱导的小鼠肝纤维化。Ustuner 等^[34]使用柚皮素干预四氯化碳 (carbon tetrachloride, CCl₄) 诱导的 Wistar 大鼠肝损伤模型, 实验结果表明, 柚皮素显著逆转 CCl₄ 诱导的 ER 应激标记物 (CHOP、GRP78、ATF6、ATF4、IRE1、PERK 和 XBP1s) 和自噬标记物 (ATG5、ATG7、LC3-II、VPS34) 的蛋白水平, 减少了肝细胞的损伤, 有助于预防肝纤维化。环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激物 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase-stimulator of interferon gene, cGAS-STING) 是一种重要的免疫信号通路, 通过诱导 I 型干扰素及干扰素刺激基因的表达与分泌, 建立起有效的天然免疫应答, 是生物体宿主防御的基本机制之一, 在自身免疫性和炎症性疾病的病理生理过程中具有重要作用^[35]。最新一项研究结果发现, 柚皮素可作为 cGAS 的特异性拮抗剂, 拮抗双股脱氧核糖核酸 (double-stranded deoxyribonucleic acid, dsDNA) 的作用, 通过抑制 cGAS-STING 信号通路, 抑制 HSCs 活化和炎症反应, 从而改善 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化疾病状态, 有助于逆转肝纤维化^[36]。

综上, 柚皮素可能通过阻滞 TGF- β 1/Smad 和 cGAS-STING 信号通路, 抑制 HSCs 活化, 减少 ER 应激、自噬和炎症反应, 有助于预防和逆转肝纤维化程度。然而, 柚皮素关于肠纤维化或胃纤维化等其他消化系统疾病的研究较少, 这些疾病与肝纤维化有着类似的病理过程, 也可能从柚皮素的药理活性中受益。

2.5 抗肿瘤

消化系统癌症是最常见的恶性肿瘤之一, 口腔癌、胃癌、结直肠癌、肝癌及胰腺癌的发病率及死亡率位居消化系统癌症前列, 其中结直肠癌最为常见, 已成为全球范围内发病率排名第 3 及病死率排

名第 2 的极恶性肿瘤之一^[37]。手术和放化疗手段是当前肿瘤疾病的主要疗法, 但具有严重的不良反应, 影响患者术后生活质量。因此, 迫切需要开发新的抗肿瘤药物, 柚皮素的抗肿瘤活性已经在多项研究中得到证实^[8], 通过查阅近 5 年来国内外相关文献, 发现柚皮素可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭与转移、调控肿瘤细胞自噬、抗肿瘤免疫等途径, 在消化系统肿瘤疾病中发挥显著的抗肿瘤作用。

2.5.1 抑制肿瘤细胞增殖 细胞周期通过一系列导致细胞分裂和复制的事件来调节细胞增殖的机制, 当正常细胞周期紊乱时, 会引起异常和不受抑制的细胞增殖, 从而导致癌症^[38]。柚皮素可通过多种不同的信号通路, 干扰和阻断细胞周期, 抑制肿瘤细胞的持续分裂和增殖^[39]。4',7-二-O-甲基柚皮素 (4',7-di-O-methylnaringenin, DMNG) 是一种柚皮素衍生物。Zhang 等^[40]研究表明, DMNG 可下调双微体同源基因 2 (mouse double minute 2, MDM2) 的表达, 激活 p53 信号通路, 阻滞 HCT116 细胞 G₂/M 期的进展。Zeya 等^[41]报道柚皮素可与地奥司明联合应用, 干预结直肠癌 HCT116 和 SW480 细胞, 阻断 G₀/G₁ 期发展, 抑制结直肠癌细胞增殖。除此之外, 叶群立等^[42]研究发现, 柚皮素联合 ABT-263 (Bcl-2 抑制剂) 可阻断蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路, 显著抑制胃癌 SGC7901 细胞增殖并促进其凋亡。

2.5.2 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是由基因控制的、主动的、有程序性的细胞死亡过程^[43]。诱导肿瘤细胞凋亡是柚皮素发挥有效抗肿瘤作用的重要机制之一。细胞凋亡受多种基因蛋白调控, 在肿瘤组织中, 研究较多的基因和蛋白有野生型 p53、Caspase、Bcl-2 家族等。

Zhang 等^[44]研究发现, 柚皮素干预人肝癌 HepG2 细胞后, 使细胞膜通透性增加, 细胞核固缩, DNA 断裂, 显示出典型的凋亡迹象, 并降低线粒体膜电位, 导致细胞内 ROS 形成, 进而刺激 Caspase-9 及 Caspase-3 表达, 导致聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly(ADP-ribose)polymerase, PARP] 片段化, 阻滞 Janus 激酶 2/信号传导转录激活因子 3 (Janus kinase-2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK-2/STAT3) 信号通路, 诱导 HepG2 细胞内源性凋亡。此外, 香脂素是一种来自苦瓜的 I 型核糖体失活蛋白, 表现出有效的抗艾滋病病毒活性、DNA 酶

样活性, 以及广谱抗菌和抗氧化活性^[45]。Aji 等^[46]研究发现, 香脂素与柚皮素联合使用, 能降低 HepG2 细胞的活力, 增加 Caspase-3 和 8 的活化, 并通过上调促凋亡基因 (Bax、Bid、Bad、p53) 和下调抗凋亡基因 (Bcl-2、Bcl-xL) 诱导细胞凋亡。还有 1 项最新研究发现, 他莫昔芬联合柚皮素 (200 $\mu\text{mol/L}$) 通过激活 Caspase-9 和 Caspase-3 也能诱导 HepG2 细胞凋亡^[47]。

Dükel 等^[48]研究表明, 柚皮素可上调 Caco-2 和人结直肠腺癌上皮细胞 DLD-1 中 Caspase-9 和 Caspase-3 水平, 显著增加结肠癌 SW620 细胞的自噬标记基因 (*LC3A/B*、*Beclin-1*、*ATM*) 水平, 通过以 ROS 依赖性方式诱导结直肠癌细胞凋亡。雌激素受体 β (estrogen receptor beta, ER β) 可诱导细胞凋亡, 双酚 A (bisphenol A, BPA) 则具有促癌作用。Lozano-Herrera 等^[49]研究证明, 即使在双酚 A 存在的情况下, 柚皮素也能提高 ER β 的表达并上调 p53 信号通路相关基因 miR-200c 和 miR-141, 激活凋亡信号通路, 诱导人结肠癌 HT29 细胞凋亡。此外, Zeya 等^[41]报道, 柚皮素与地奥司明联合应用在结直肠癌 HCT116 和 SW480 细胞中, 可通过上调促凋亡蛋白 Bax 及 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 的表达, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 来诱导肿瘤细胞凋亡。

李硕等^[50]研究发现, 柚皮素可能通过激活 p53/p21 和 Bax/Bcl-2 信号通路诱导舌鳞癌 Tca8113 细胞凋亡。此外, 1 项最新关于人口腔鳞状癌细胞的研究表明, 柚皮素可能通过上调 SCC4 和 SCC25 细胞内 ROS 水平, 引起 ER 应激, 诱导人口腔鳞状癌细胞凋亡^[51]。

2.5.3 抑制肿瘤细胞的侵袭与转移 肿瘤细胞的增殖是其生长和发展的基础, 侵袭和转移是导致肿瘤恶化的重要原因, 也是肿瘤手术后复发的重要原因, 肿瘤细胞突破基底膜, 沿组织间隙浸润到周围基质中, 一些掉落的肿瘤细胞通过毛细血管或淋巴管道进入管腔内, 随着循环输送到远端, 形成转移灶。

6-*C*-(*E*-苯乙基)柚皮素 [6-*C*-(*E*-phenylethenyl) naringenin, 6-CEPN] 是一种新型的柚皮素半天然衍生物, Kang 等^[52]在体外和体内评估发现 6-CEPN 通过阻滞 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路, 减弱 HCC 的干细胞特性, 降低 HCC 细胞的活力, 抑制 HCC 细胞的生长和肺转移, 增强 HCC 细胞对治疗药物的敏感性, 并阻断上皮间质转化。Lee 等^[53]

研究表明柚皮素和橙皮素的联合治疗显著下调了黏附斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 和 MAPK 磷酸化, 诱导 Caspase-3 切割, 抑制了人胰腺癌 Miapaca-2 和 Panc-1 细胞的生长和转移, 并且不会对正常细胞产生毒性。最近, Chojnacka 等^[54]报道, 日本榲桲叶提取物中富含的柚皮素干预人结直肠癌 SW480 和 HT-29 细胞后, 可调节 ERK/Akt 磷酸化, 下调基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinases-9, MMP-9) 和 MMP-2 的活性和表达, 抑制结直肠癌细胞的侵袭和转移。

2.5.4 调控肿瘤细胞自噬 自噬是一种进化上保守的细胞内循环系统和细胞自我降解过程, 其可以降解细胞中聚集或错误折叠的蛋白质, 并破坏细胞器, 以维持细胞的新陈代谢紊乱和稳态^[55]。Zhao 等^[56]研究发现 6-CEPN 可通过阻滞异戊二烯基半胱氨酸羧基甲基转移酶/大鼠肉瘤蛋白 (isoprene cysteine carboxymethyl transferase/rat sarcoma, IcmT/RAS) 信号通路, 抑制 Akt 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 表达, 诱导结肠癌细胞的保护性自噬。Liu 等^[51]使用柚皮素干预人口腔鳞状细胞癌, 发现柚皮素可能通过上调 Beclin-1 和自噬蛋白 5 (autophagy-related protein 5, ATG5) 水平, 促进自噬溶酶体形成, 此外还在柚皮素处理期间检测到 LC3, 表明自噬体正在成熟。

2.5.5 逆转肿瘤多药耐药性 (tumor multidrug resistance, MDR) MDR 是肿瘤化疗失败和肿瘤复发的重要原因, 逆转肿瘤耐药的关键是阻止多药耐药途径, 减少药物外排, 从而提高肿瘤细胞的化疗敏感性^[57]。研究发现, 含氮的柚皮素衍生物与阿霉素协同作用, 在人三磷酸腺苷结合盒转运体 B 亚家族成员 1 (ATP-binding cassette subfamily B member1, ABCB1) 转染的小鼠 T-淋巴瘤细胞中, 通过下调多药耐药蛋白 P-gp 表达, 逆转肿瘤细胞的耐药性, 提高其对化疗药物的敏感性^[58]。Chung 等^[59]研究发现一种含有柚皮素的中药天然复方通过协同再平衡 TGF- β /Smad 信号通路, 抑制体内 R-HepG2 异种移植物的生长和 P-gp 表达, 可用于克服 P-gp 介导的肝癌多药耐药。

2.5.6 抗肿瘤免疫 肿瘤免疫微环境是一种非常复杂且动态的生态系统, 包括肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞、各种信号分子及细胞外基质等, 肿瘤细胞和周围环境密切交互, 可通过释放细胞信号分

子影响其微环境，诱导免疫耐受，而免疫细胞也可影响肿瘤细胞的生长和发育^[60]。柚皮素可通过调控免疫细胞和细胞因子，发挥抗肿瘤免疫作用，有效抑制肿瘤细胞活性。Kawaguchi 等^[61]发现柚皮素通过增强淋巴结巨噬细胞中 CD169 的表达和促进细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T lymphocyte, CTL）浸润，激活抗肿瘤免疫作用，抑制口腔鳞状细胞癌肿瘤生长。马利节等^[62]研究发现，柚皮素在肝癌 CLC5 细胞中，可通过上调 UL-16 结合蛋白 1（UL-

16 binding protein1, ULBP1）、ULBP3 等自然杀伤细胞 2 族成员 D（natural killer group 2 member D, NKG2D）的表达，促进 NK 细胞增殖，增加 NK 细胞对肝癌细胞的杀伤活性。

综上，柚皮素可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭与转移、调控肿瘤细胞自噬、逆转肿瘤多药耐药性和抗肿瘤免疫等途径，在消化系统肿瘤疾病中发挥显著的抗肿瘤作用（图 1）。

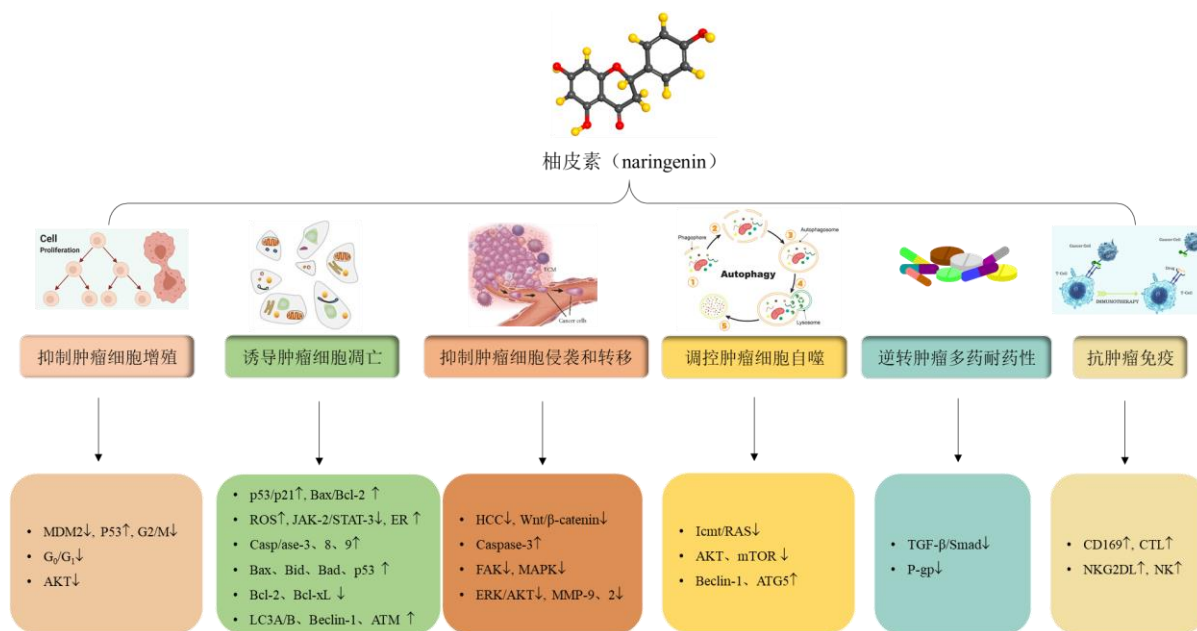


图 1 柚皮素抗消化系统肿瘤的作用机制

Fig. 1 Mechanism of naringenin against tumours of digestive system

2.6 调节脂质代谢紊乱

机体需要脂肪来生长和供应能量，然而过量的脂肪沉积在血管壁和器官内，则会引起脂质代谢紊乱，阻碍血液流动并损伤器官^[63]。Namkhah 等^[64]对 44 名符合条件的非酒精性脂肪肝超重/肥胖患者进行安慰剂对照、平行随机、双盲临床试验，结果表明，柚皮素对肝脏脂肪变性和非酒精性脂肪肝纤维化评分有所改善。Yang 等^[65]发现柚皮素可直接和间接激活腺苷酸活化蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] 增加能量消耗，调节脂质代谢，缓解非酒精性脂肪性肝病。Hua 等^[27]研究发现，柚皮素可能通过使 SIRT1 过表达，导致肝脏激酶 B1（liver kinase B1, LKB1）去乙酰化，从而激活 AMPK，下调脂肪酸合酶（fatty acid synthase, FASN）和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶（stearoyl-CoA desaturase,

SCD1）的水平，上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α（peroxisome proliferator activated receptor α, PPARα）和肉碱棕榈酰转移酶 1α（carnitine palmitoyl transferase 1α, CPT1α）的表达，减轻代谢紊乱，抑制肝脂肪变性，从而缓解多种非酒精性脂肪性肝炎相关特征的发展。王璇等^[66]报道，柚皮素可能通过抑制脂肪细胞分化因子 CCAAT/增强子结合蛋白 α（enhancer binding proteins alpha, C/EBPα）和 PPARγ，上调脂解因子激素敏感性脂肪酶（hormone-sensitive lipase, HSL）和脂肪甘油三酯脂肪酶（adipose triglyceride lipase, ATGL），以及促进脂肪酸氧化因子 PPARα 的表达，发挥调脂活性^[66]。Yu 等^[67]研究发现柚皮素可以缓解高脂饮食引起的肝脏脂质代谢紊乱，改善肠道屏障功能，抑制肠道微生物及其产物通过肠肝轴转移。葛晶晶等^[68]给予高脂高糖诱导的非酒精性脂肪性肝

病小鼠模型 ig 柚皮素，发现小鼠的体质量、肝脏质量、肝脏和血清中三酰甘油（triacylglycerol，TG）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）水平显著降低，改善了肝脏脂肪变性和脂质堆积。

综上，柚皮素可能通过激活 AMPK、调节脂质代谢相关酶和改善肠道屏障功能等多种途径，降低脂质堆积和改善肝功能，但仍缺乏对柚皮素的长期有效性和安全性评估，需要更全面的研究来验证这些初步发现。

3 结语与展望

天然化合物是存在与自然界中，由动物、植物、和微生物等生物产生的化学物质，通常具有丰富的结构多样性和药理活性。此外，与合成药物相比，天然化合物的生物降解性更高，严重的不良反应更少，可作为合成药物或化学品的补充或参考。柚皮素作为一种天然黄酮类化合物，具有调节肠道功能障碍、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤、调节脂质代谢等多种药理活性，无论是单独还是与其他药物联合使用，对消化系统疾病具有显著的防治作用，具有开发成新药的巨大潜力（表 1）。

表 1 柚皮素治疗消化系统疾病的药理作用及机制
Table 1 Pharmacological effects and mechanisms of naringenin in treatment of digestive system disorders

药理作用	动物模型/细胞系	作用机制	文献
调节肠道功能障碍	Cajal 间质细胞 (ICCs)	cGMP/NO↑, Ca ²⁺ /K ⁺ ↑	11
	洛哌丁胺诱导的 ICR 雄性小鼠便秘	c-Kit/SCF/AQP3↑	12
	盐酸洛哌丁胺诱导的 Balb/c 小鼠便秘	TNF-α↓, IL-1β↓, 5-HT↓	13
	三硝基苯磺酸诱导的 SD 大鼠炎症性肠病	Ca ²⁺ ↓	14
	乙酰胆碱及氯化钾诱导小鼠离体回肠收缩	ATP/K ⁺ ↑	15
抗炎	三硝基苯磺酸诱导的 SD 大鼠炎症性肠病	MPO↓, NO↓, mRNA↓, TNF-α↓, COX-2↓, iNOS↓, NF-κB↓	14
	葡聚糖硫酸钠诱导的 Balb/c 小鼠结肠炎	TNF-α↓, M2↑	18
	人结肠腺癌 Caco-2 细胞	NF-κB↓, TH17↓	19
	75%乙醇诱导的 Balb/c 小鼠胃溃疡	NF-κB/MAPK↓, iNOS↓, COX-2↓, TNF-α↓, IL-6↓, IL-8↓	20
	蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪性肝病	NLRP3/NF-κB↓, IL-1β↓, IL-18↓	21
	雨蛙素诱导的重度急性胰腺模型及 L-精氨酸诱导的轻度急性胰腺炎模型	NLRP3↓, Nrf2/HO-1↑	22
	脂多糖及雨蛙素诱导的 C57BL/6 小鼠急性胰腺炎	AhR/NLRP3↓	23
抗氧化	75%乙醇诱导的 Balb/c 小鼠胃溃疡	NO、MDA↓, GSH、SOD↑	20
	患有代谢综合征（血脂异常、空腹血糖和胰岛素升高）的 ApoE ^{-/-} 小鼠	NOX2、NOX4、MDA↓, SOD、CAT、GSH↑	27
	脂多糖和 D-半乳糖胺诱导的瑞士雄性小鼠急性肝衰竭	Nrf2↑, GSH、SOD↑, ER↓	28
	二乙基亚硝胺/2-乙酰氨基苄诱导的 Wistar 雄性大鼠肝癌	LPO、NO↓, GSH-Px、GST、GSH、CAT、SOD↑	29
	H ₂ O ₂ 诱导的 Caco-2 细胞	P-gp↓, 焦谷氨酸、乙酰-L-天冬氨酸、牛磺酸、L-谷氨酸、鸟苷↓, 黄嘌呤、3-磷酸甘油、核黄素、焦性没食子酸、磷酸、磺酸、泛酸、甲基酪氨酸、葡萄糖醛酸、半胱氨酸、L-组氨酸、乳酸、羟脯氨酸、肌苷、次黄嘌呤、组氨酸、鸟嘌呤、泛酸、柠檬酸↑	30
抗纤维化	TGF-β1 诱导的 LX2 细胞纤维化及蛋氨酸-胆碱缺乏饲料诱导的雄性 C57BL/6 小鼠肝纤维化	TGF-β1/Smad↓	33
	四氯化碳诱导 Wistar 大鼠肝损伤	CHOP、GRP78、ATF6、ATF4、IRE1、PERK、XBP1s↓, ATG5、ATG7、LC3-II、VPS34↓	34
	四氯化碳诱导雄性 C57BL/6J 小鼠肝纤维化	cGAS-STING↓, HSCs↓	36

表 1 (续)

药理作用	动物模型/细胞系	作用机制	文献			
抗肿瘤	抑制肿瘤细胞增殖	结直肠癌 HCT116 细胞	MDM2↓, P53↑, G ₂ /M↓	40		
	结直肠癌 HCT116 和 SW480 细胞	G ₀ /G ₁ ↓		41		
	胃癌 SGC7901 细胞	AKT↓		42		
	肝癌 HepG2 细胞	G ₀ /G ₁ ↓		47		
	诱导肿瘤细胞凋亡	肝癌 HepG2 细胞	ROS↑, JAK-2/STAT-3↓, Caspase-9/3↑		44	
		肝癌 HepG2 细胞	Caspase-3、8↑		46	
		肝癌 HepG2 细胞	Caspase-9、3↑		47	
		结肠癌 Caco-2、DLD-1 和 SW620 细胞	ROS↑, Caspase-9、3↑, LC3A/B、Beclin-1、ATM↑		48	
		结直肠癌 HT29 细胞	ERβ↑, p53↑, miR-200/141↑		49	
		人结肠癌 HCT116 和 SW480 细胞	Bax↑, Caspase-3、8、9↑, Bcl-2↓		41	
		舌鳞癌 Tca8113 细胞	p53/p21↑, Bax/Bcl-2↑		50	
		人口腔鳞状细胞癌 SCC4 和 SCC25 细胞	ROS↑, ER↑		51	
		抑制肿瘤细胞的侵袭与转移	肝癌 Huh7 和 Hep3B 细胞	HCC↓, Wnt/β-catenin↓		52
			胰腺癌 Miapaca-2、Panc-1 细胞	Caspase-3↑, FAK↓, MAPK↓		53
	人结肠癌 SW480 和 HT29 细胞		ERK/AKT↓, MMP-9、2↓		54	
	调控肿瘤细胞自噬	人结肠癌 SW620、SW480、HCT116 和 HT29 细胞	Icmt/RAS↓, Akt、mTOR↓		56	
		人口腔鳞状细胞癌 SCC4 和 SCC25 细胞	Beclin-1、ATG5↑		51	
	逆转肿瘤多药耐药性	人 ABCB1 转染的小鼠 T-淋巴瘤细胞	P-gp↓		58	
		R-HepG2 细胞	TGF-β/Smad↓, P-gp↓		59	
	抗肿瘤免疫	口腔癌 NR-S1 和 SCCVII 细胞	CD169↑, CTL↑		61	
		CLC5 细胞	NKG2DL↑, NK↑		62	
	调节脂质	非酒精性脂肪肝超重/肥胖患者	TG/TC/LDL↓, HDL↑		64	
代谢紊乱	高脂饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪性肝病	AMPK↑		65		
	患有代谢综合征（血脂异常、空腹血糖和胰岛素升高）的 ApoE ^{-/-} 小鼠	SIRT1↑, LKB1↓, AMPK↑, FASN/SCD1↓, PPARα/CPT1α↑		27		
	3T3-L1 细胞	C/EBPα↓, PPARγ↓, HSL/ATGL/PPARα↑		66		
	高脂饮食诱导的小鼠肥胖模型	TC/TG↓		67		
	高脂、高糖诱导的小鼠非酒精性脂肪肝病	TG↓, ALT/AST↓		68		

↑表示柚皮素的激活作用, ↓表示柚皮素的抑制作用。

↑indicating the activation effect of naringin, ↓indicating the inhibitory effect of naringin.

然而, 国内外关于柚皮素的临床试验报道和治疗效果还相对有限, 其对人体消化系统疾病的病理和生理状况的作用机制还有待进一步阐明。并且由于柚皮素的脂溶性和水溶性较低, 易氧化、体内吸收差, 还受到生物利用度问题的限制。目前, 已有聚合物纳米颗粒、胶束、脂质体、固体脂质纳米颗粒、液晶纳米颗粒、纳米结构脂质载体、纳米混悬液、纳米乳液、共结晶法、包合法等新技术^[69-73], 对柚皮素进行结构修饰改良以增强溶解度、改善生物利用度和靶向递送来提高临床疗效, 但仍存在载药量低、工艺复杂、质量控制难度大、研发及生产成本高等缺陷, 这些都是柚皮素有效应用于医疗领域所面临的挑战, 并且相关研究大多基于体外, 未来应该进行相应的体内和临床试验, 进一步验证其安全性、有效性及生物利用度。此外, 还可探索黄酮类成分与药物间的协同作用, 以最大限度地提高柚皮素的药理活性及

生物利用度。

柚皮素在多种消化系统疾病中均表现出显著活性, 具有广阔的开发应用前景, 采用现代制剂技术对其提取分离纯化并进行结构修饰改良, 并验证其在人体中的安全性、有效性和生物利用度, 有望成为治疗消化系统疾病的候选药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Arafah A, Rehman M U, Mir T M, *et al.* Multi-therapeutic potential of naringenin (4',5,7-trihydroxyflavonone): Experimental evidence and mechanisms [J]. *Plants*, 2020, 9(12): 1784.
- [3] Ji P, Yu T, Liu Y, *et al.* Naringenin-loaded solid lipid nanoparticles: Preparation, controlled delivery, cellular

- uptake, and pulmonary pharmacokinetics [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 911-925.
- [4] Yang Y, Trevethan M, Wang S, *et al*. Beneficial effects of citrus flavanones naringin and naringenin and their food sources on lipid metabolism: An update on bioavailability, pharmacokinetics, and mechanisms [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 104: 108967.
- [5] 何小燕, 彭颖, 何婉莺, 等. 柚皮素磷脂复合物的制备及其理化性质的研究 [J]. 华中农业大学学报, 2019, 38(5): 137-142.
- [6] Semalty A, Semalty M, Singh D, *et al*. Preparation and characterization of phospholipid complexes of naringenin for effective drug delivery [J]. *J Inclusion Phenom Macrocycl Chem*, 2010, 67(3): 253-260.
- [7] 夏莎莎, 王启明, 饶哲楠, 等. 柚皮素及其纳米递送体系研究进展 [J]. 食品与发酵工业, 2024, 50(7): 338-345.
- [8] Motallebi M, Bhia M, Rajani H F, *et al*. Naringenin: A potential flavonoid phytochemical for cancer therapy [J]. *Life Sci*, 2022, 305: 120752.
- [9] Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, *et al*. Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: A clinical guideline [J]. *Pain Med*, 2017, 18(10): 1837-1863.
- [10] Foong D, Zhou J, Zarrouk A, *et al*. Understanding the biology of human interstitial cells of Cajal in gastrointestinal motility [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4540.
- [11] Kim H J, Kim B J. Naringenin inhibits pacemaking activity in interstitial cells of Cajal from murine small intestine [J]. *Integr Med Res*, 2017, 6(2): 149-155.
- [12] Yin J Q, Liang Y C, Wang D L, *et al*. Naringenin induces laxative effects by upregulating the expression levels of c-Kit and SCF, as well as those of aquaporin 3 in mice with loperamide-induced constipation [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 649-658.
- [13] Zhu X J, Liu X, Liu Z. Relieving effect of naringenin on constipation in mice and its effect on intestinal flora in mice [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2023, 85(1): 37-43.
- [14] He W, Li Y M, Liu M Y, *et al*. *Citrus aurantium* L. and its flavonoids regulate TNBS-induced inflammatory bowel disease through anti-inflammation and suppressing isolated jejunum contraction [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3057.
- [15] Sadraei H, Ghasemi M, Saranji S. Evaluation of spasmolytic effects of naringenin on ileum contraction and intestinal charcoal meal transit: Involvement of ATP-sensitive K⁺ channels [J]. *J Herbmed Pharmacol*, 2022, 11(2): 262-268.
- [16] Panigrahy D, Gilligan M M, Serhan C N, *et al*. Resolution of inflammation: An organizing principle in biology and medicine [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227: 107879.
- [17] Yan S G, Wei H L, Jia R, *et al*. Wu-Mei-wan ameliorates murine ulcerative colitis by regulating macrophage polarization [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 859167.
- [18] Chaen Y T, Yamamoto Y, Suzuki T. Naringenin promotes recovery from colonic damage through suppression of epithelial tumor necrosis factor- α production and induction of M2-type macrophages in colitic mice [J]. *Nutr Res*, 2019, 64: 82-92.
- [19] Lee S H, Seo D, Lee K H, *et al*. Biometabolites of *Citrus unshiu* peel enhance intestinal permeability and alter gut commensal bacteria [J]. *Nutrients*, 2023, 15(2): 319.
- [20] Li W S, Lin S C, Chu C H, *et al*. The gastroprotective effect of naringenin against ethanol-induced gastric ulcers in mice through inhibiting oxidative and inflammatory responses [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11985.
- [21] Wang Q Y, Ou Y J, Hu G M, *et al*. Naringenin attenuates non-alcoholic fatty liver disease by down-regulating the NLRP3/NF- κ B pathway in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(8): 1806-1821.
- [22] Li Y, Pan Y Y, Gao L, *et al*. Naringenin protects against acute pancreatitis in two experimental models in mice by NLRP3 and Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 3232491.
- [23] Yan X, Lin T J, Zhu Q Y, *et al*. Naringenin protects against acute pancreatitis-associated intestinal injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation via AhR signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1090261.
- [24] Saleh J, Edeas M, van Goor H. Antioxidant supplements and oxidative stress: The debate extends to the Middle East [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2019, 19(3): e177-e180.
- [25] Sharifi-Rad M, Anil Kumar N V, Zucca P, *et al*. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 694.
- [26] Zaidun N H, Thent Z C, Latiff A A. Combating oxidative stress disorders with citrus flavonoid: Naringenin [J]. *Life Sci*, 2018, 208: 111-122.
- [27] Hua Y Q, Zeng Y, Xu J, *et al*. Naringenin alleviates nonalcoholic steatohepatitis in middle-aged ApoE^{-/-} mice: Role of SIRT1 [J]. *Phytomedicine*, 2021, 81: 153412.
- [28] Ahmedy O A, Salem H H, Sayed N H, *et al*. Naringenin affords protection against lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver failure: Role of autophagy [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 717: 109121.
- [29] Ahmed O M, Ahmed A A, Fahim H I, *et al*. Quercetin and

- naringenin abate diethylnitrosamine/acetylaminofluorene-induced hepatocarcinogenesis in Wistar rats: The roles of oxidative stress, inflammation and cell apoptosis [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2022, 45(1): 262-273.
- [30] Zhang Z D, Tao Q, Qin Z, *et al*. Uptake and transport of naringenin and its antioxidant effects in human intestinal epithelial Caco-2 cells [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 894117.
- [31] Wynn T A, Ramalingam T R. Mechanisms of fibrosis: Therapeutic translation for fibrotic disease [J]. *Nat Med*, 2012, 18(7): 1028-1040.
- [32] Hernández-Aquino E, Quezada-Ramírez M A, Silva-Olivares A, *et al*. Naringenin attenuates the progression of liver fibrosis via inactivation of hepatic stellate cells and profibrogenic pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 865: 172730.
- [33] 岳杉杉, 彭安康, 马泽江, 等. 柚皮素通过调控 TGF- β 1/Smad 通路抑制肝纤维化 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(2): 248-254.
- [34] Ustuner D, Kolac U K, Ustuner M C, *et al*. Naringenin ameliorate carbon tetrachloride-induced hepatic damage through inhibition of endoplasmic reticulum stress and autophagy in rats [J]. *J Med Food*, 2020, 23(11): 1192-1200.
- [35] Pan J, Fei C J, Hu Y, *et al*. Current understanding of the cGAS-STING signaling pathway: Structure, regulatory mechanisms, and related diseases [J]. *Zool Res*, 2023, 44(1): 183-218.
- [36] Chen L, Xia S W, Wang S Q, *et al*. Naringenin is a potential immunomodulator for inhibiting liver fibrosis by inhibiting the cGAS-STING pathway [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(1): 26-37.
- [37] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读 [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2): 1-14.
- [38] Liu J, Peng Y H, Wei W Y. Cell cycle on the crossroad of tumorigenesis and cancer therapy [J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(1): 30-44.
- [39] 王丹, 彭莉, 周燕红. 柚皮素抗肿瘤作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(10): 3151-3156.
- [40] Zhang S Y, Wang Y F, Sun Y J, *et al*. 4',7-Di-O-methylnaringenin (DMNG), a naringenin derivative, activates p53 signal pathway through down-regulating MDM2 [J]. *J Funct Foods*, 2022, 89: 104962.
- [41] Zeya B, Nafees S, Imtiyaz K, *et al*. Diosmin in combination with naringenin enhances apoptosis in colon cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2022, 47(1): 4.
- [42] 叶群立, 张洋洋, 罗金健. 柚皮素联合 Bcl-2 抑制剂 ABT-263 调控信号通路 AKT 对胃癌细胞增殖凋亡的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(8): 1948-1951.
- [43] D'Arcy M S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6): 582-592.
- [44] Zhang M, Lai J M, Wu Q L, *et al*. Naringenin induces HepG2 cell apoptosis via ROS-mediated JAK-2/STAT-3 signaling pathways [J]. *Molecules*, 2023, 28(11): 4506.
- [45] Ajji P K, Walder K, Puri M. Functional analysis of a type-I ribosome inactivating protein balsamin from *Momordica balsamina* with anti-microbial and DNase activity [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2016, 71(3): 265-271.
- [46] Ajji P K, Walder K, Puri M. Combination of balsamin and flavonoids induce apoptotic effects in liver and breast cancer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 574496.
- [47] Xu Z X, Jia Y, Liu J, *et al*. Naringenin and quercetin exert contradictory cytoprotective and cytotoxic effects on tamoxifen-induced apoptosis in HepG2 cells [J]. *Nutrients*, 2022, 14(24): 5394.
- [48] Dük el M, Tavs an Z, Kayali H A. Flavonoids regulate cell death-related cellular signaling via ROS in human colon cancer cells [J]. *Process Biochem*, 2021, 101: 11-25.
- [49] Lozano-Herrera S J, Luna-Bárce nas G, Guevara-González R G, *et al*. Fermentation extract of naringenin increases the expression of estrogenic receptor β and modulates genes related to the p53 signalling pathway, miR-200c and miR-141 in human colon cancer cells exposed to BPA [J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6588.
- [50] 李硕, 张斌, 尚宏丽, 等. 柚皮素对舌鳞癌 Tca8113 细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(18): 2872-2874.
- [51] Liu J F, Chang T M, Chen P H, *et al*. Naringenin induces endoplasmic reticulum stress-mediated cell apoptosis and autophagy in human oral squamous cell carcinoma cells [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(11): e14221.
- [52] Kang Q Z, Gong J, Wang M F, *et al*. 6-C-(E-phenylethenyl)naringenin attenuates the stemness of hepatocellular carcinoma cells by suppressing Wnt/ β -catenin signaling [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(50): 13939-13947.
- [53] Lee J, Kim D H, Kim J H. Combined administration of naringenin and hesperetin with optimal ratio maximizes the anti-cancer effect in human pancreatic cancer via down regulation of FAK and p38 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152762.
- [54] Chojnacka K, Owczarek K, Caban M, *et al*. Chemoprotective effects of Japanese quince (*Chaenomeles japonica* L.) phenol leaf extract on colon cancer cells through the modulation of extracellular signal-regulated kinases/AKT signaling pathway [J]. *J Physiol Pharmacol*,

- 2022, 73(1): 41-52.
- [55] 刘虹, 邵荣光. 自噬在肿瘤发生与发展过程中的调节作用 [J]. 药学学报, 2016, 51(1): 23-28.
- [56] Zhao Y L, Fan D M, Ru B B, *et al.* 6-C-(E-phenylethenyl) naringenin induces cell growth inhibition and cytoprotective autophagy in colon cancer cells [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 68: 38-50.
- [57] Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3233.
- [58] Ferreira R J, Gajdacs M, Kincses A, *et al.* Nitrogen-containing naringenin derivatives for reversing multidrug resistance in cancer [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(23): 115798.
- [59] Chung J Y, Chan M K, Tang P C, *et al.* AANG: A natural compound formula for overcoming multidrug resistance via synergistic rebalancing the TGF- β /Smad signalling in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(20): 9805-9813.
- [60] Wu Z G, Li S, Zhu X. The mechanism of stimulating and mobilizing the immune system enhancing the anti-tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 682435.
- [61] Kawaguchi S, Kawahara K, Fujiwara Y, *et al.* Naringenin potentiates anti-tumor immunity against oral cancer by inducing lymph node CD169-positive macrophage activation and cytotoxic T cell infiltration [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(9): 2127-2139.
- [62] 马利节, 于畅, 王芳, 等. 柚皮素对人自然杀伤细胞杀伤肝癌细胞的影响及其机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(8): 1819-1824.
- [63] Zechner R, Zimmermann R, Eichmann T O, *et al.* FAT SIGNALS: Lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(3): 279-291.
- [64] Namkhah Z, Naeini F, Rezayat S M, *et al.* Does naringenin supplementation improve lipid profile, severity of hepatic steatosis and probability of liver fibrosis in overweight/obese patients with NAFLD? A randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11): e14852.
- [65] Yang Y, Wu Y, Zou J, *et al.* Naringenin attenuates non-alcoholic fatty liver disease by enhancing energy expenditure and regulating autophagy via AMPK [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 687095.
- [66] 王璇, 刘其耸, 高福凯, 等. 米根霉发酵松花粉及对 3T3-L1 细胞分化和脂质代谢的影响 [J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(12): 1-9.
- [67] Yu R Y, Gu Y P, Zheng L Y, *et al.* Naringenin prevents NAFLD in the diet-induced C57BL/6J obesity model by regulating the intestinal barrier function and microbiota [J]. *J Funct Foods*, 2023, 105: 105578.
- [68] 葛晶晶, 阮征. 柚皮素对高脂与高糖诱导的小鼠非酒精性脂肪肝病的干预作用 [J]. 中国食品学报, 2023, 23(9): 60-66.
- [69] Bhia M, Motallebi M, Abadi B, *et al.* Naringenin nano-delivery systems and their therapeutic applications [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(2): 291.
- [70] Hu R, Liu S, Anwaier G, *et al.* Formulation and intestinal absorption of naringenin loaded nanostructured lipid carrier and its inhibitory effects on nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2021, 32: 102310.
- [71] Wadhwa R, Paudel K R, Chin L H, *et al.* Anti-inflammatory and anticancer activities of Naringenin-loaded liquid crystalline nanoparticles *in vitro* [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(1): e13572.
- [72] Ganesh P, Suresh V, Narasimhan M K, *et al.* A narrative review on Naringin and Naringenin as a possible bioenhancer in various drug-delivery formulations [J]. *Ther Deliv*, 2023, 14(12): 763-774.
- [73] Singh S, Sharma A, Monga V, *et al.* Compendium of naringenin: potential sources, analytical aspects, chemistry, nutraceutical potentials and pharmacological profile [J]. *Critical Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(27): 8868-8899.

[责任编辑 潘明佳]