

橙皮素防治消化系统疾病的药理作用及机制研究进展

晏雨露, 黄菲菲, 邱思梦, 刘馨雅, 刘曾阳, 陈婷婷, 蒋欣雨, 龚普阳*
西南民族大学药学与食品学院, 四川 成都 610041

摘要: 消化系统疾病临床发病率高且病机复杂, 安全有效的治疗药物开发需求迫切。橙皮素是一种广泛存在于芸香科植物中的类黄酮化合物, 也是中药陈皮、枳壳及青皮防治消化系统功能紊乱的主要药效物质基础。现代药理研究证实橙皮素可通过抑制炎症反应、抗氧化应激、改善脂质代谢、调节肠道菌群、调控线粒体自噬、抗肿瘤等途径对非酒精性脂肪肝、肝纤维化、溃疡性结肠炎、胃癌、结直肠癌等消化系统疾病发挥潜在治疗作用。通过归纳分析近 30 年国内外相关研究报道, 系统综述了橙皮素在治疗消化系统疾病中的药效作用及其分子机制, 为其新药创制及大健康产品开发提供一定的理论依据和科学参考。

关键词: 橙皮素; 消化系统疾病; 非酒精性脂肪肝; 肝损伤; 胃癌; 结直肠癌; 溃疡性结肠炎

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)11-4457-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.11.031

Research progress on pharmacological effects and mechanisms of hesperetin in prevention and treatment of digestive system diseases

YAN Yulu, HUANG Feifei, QIU Simeng, LIU Xinya, LIU Zengyang, CHEN Tingting, JIANG Xinyu, GONG Puyang

College of Pharmacy and Food, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

Abstract: Digestive system diseases exhibit high clinical incidence rates and complex pathogenesis, creating an urgent need for the development of safe and effective therapeutic agents. Hesperetin is a flavonoid compound widely presented in Rutaceae plants, and serves as the primary effective component of traditional Chinese medicines such as Chenpi (*Citri Reticulatae Pericarpium*), Zhiqiao (*Aurantii Fructus*) and Qingpi (*Citri Reticulatae Pericarpium Viride*) in preventing and treating digestive system dysfunction. Modern pharmacological studies have confirmed that hesperetin could exert potential therapeutic effects on digestive system diseases such as non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, ulcerative colitis, gastric cancer, and colorectal cancer through multiple pathways including inhibiting inflammatory responses, antioxidative stress, improving lipid metabolism, regulating intestinal flora, regulating mitochondrial autophagy, antitumor, etc. This article summarizes and analyzes the relevant research reports at home and abroad in the past 30 years, systematically reviews the pharmacological effects and molecular mechanisms of hesperetin in treatment of digestive system diseases, and provides theoretical basis and scientific reference for the development of new drugs and health products.

Key words: hesperetin; digestive system disorders; non-alcoholic fatty liver disease; liver injury; gastric cancer; colorectal cancer; ulcerative colitis

消化系统疾病涵盖消化道及其相关消化腺的各种器质性或功能性异常, 常见病包括非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、功能性消化不良、胃肠易激综合征、溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)、萎缩性胃炎及结直肠癌

(colorectal cancer, CRC) 等^[1-3]。近年来, 消化系统疾病呈现持续高发态势, 成为全球医疗健康领域的重要挑战。其中, NAFLD 已成为最常见的慢性肝脏疾病, 全球患病率为 25%~30%^[4]。另据相关数据统计, UC 患病人数呈逐年上升趋势, 患者 20 年内

收稿日期: 2026-01-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82004069); 四川省重点研发计划 (2024YFFK0183); 西南民族大学中央高校基本科研业务费专项 (ZYN2024035)

作者简介: 晏雨露, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: isyanyulu@163.com

*通信作者: 龚普阳, 博士, 副教授, 从事中药 (藏药) 防治消化系统疾病药效物质与机制研究。E-mail: gongpuyang1990@163.com

结肠癌患病率达到 4.5%^[5]。消化系统疾病大多具有从慢性炎症向纤维化甚至恶性肿瘤转变的共性病理演变特征,且易并发或诱发其他系统疾病。目前,该类疾病的药物治疗主要依赖于抑酸药、保肝药、胃肠动力药及抗菌药物等,但普遍存在作用靶标单一、不良反应明显且停药易复发等问题^[6]。作为病理机制网络复杂的一类疾病群,从天然产物中寻找多靶点作用且安全性好的活性物质成为其药物控制和大健康产品开发的重要研究方向。

橙皮素的化学名称为 4'-甲氧基-3',5,7-三羟基黄酮,分子式为 C₁₆H₁₄O₆,是一种天然来源的二氢黄酮类化合物^[7]。大量体内外药理实验研究证实橙皮素具有调血脂、抗氧化、抗炎、神经保护、抗肿瘤及调节肠道菌群等广泛的生物学活性,且已有临床前研究证实该成分具有较好的安全性^[8-10]。作为理气药陈皮、枳实和青皮的主要化学成分,近年来,国内外学者针对橙皮素对慢性肝病、炎症性肝病及消化道肿瘤的防治作用开展大量基础研究,证实了该成分用于消化系统疾病临床治疗的重要潜力^[7,11-12]。因此,本文以“橙皮素”“hesperetin”“药理作用”等为关键词,检索了 ScienceDirect、PubMed、中国知网及万方等数据库近 30 年相关文献报道,系统总结橙皮素改善消化系统疾病的药理作用及机制,为该成分药用价值深入挖掘和临床应用研究提供有益参考。

1 肝保护作用及机制

1.1 化学性肝损伤

橙皮素 50 mg/kg 可降低 7,12-二甲基苯并(a)蒽[7,12-dimethylbenz(a)anthracene, DMBA]诱导的小鼠肝组织过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)活性,同时上调谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽的值,证实了橙皮素对 DMBA 诱导肝脏氧化应激损伤的改善作用^[13]。在黄曲霉毒素 B1 诱导的肝损伤小鼠模型中,橙皮素可显著下调血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆固醇和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及肝组织中 C-X-C 基序配体 1 和 2 的 mRNA 水平,上调抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、CAT 与总胆固醇水平,其作

用机制可能为调控磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/自噬相关激酶 1 信号通路,进而抑制铁蛋白自噬及缓解脂质过氧化^[14]。此外,Alotaibi 等^[15]探究了橙皮素对双酚 A 诱导的大鼠肝损伤的保护作用,结果显示其显著降低大鼠血清中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8、IL-1 β 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)水平,改善肝细胞脂肪变性、炎症浸润及气球样变等病理学特征,下调肝脏核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) mRNA 表达,提示其药效作用与抗炎和抗氧化等分子途径相关。

脂多糖和脱氧半乳糖胺(lipopolysaccharide/D-galactosamine, LPS/D-GalN)是建立急性肝损伤(acute liver injury, ALI)和急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)的动物模型的常用诱导剂^[16-17]。橙皮素可提高 LPS/D-GalN 诱导的 ALF 小鼠存活率,减轻肝脏淤血和炎症浸润,降低 ALT 和 AST 水平,提升 SOD 活性并降低丙二醛和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)水平,同时抑制核因子- κ B 抑制因子(inhibitor of nuclear factor- κ B, I κ B)和 I κ B 激酶的磷酸化,进而下调 IL-1 β 、IL-6 与环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)表达,升高 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的值、抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteine-aspartate protease, Caspase)-3/9 活化,表明橙皮素可通过抗氧化、抗炎、抗凋亡多环节发挥抗 ALF 作用^[18]。沉默信息调节蛋白 1(silent information regulator 1, SIRT1)是一种重要的炎症调节因子,其通过调节转录因子 NF- κ B 的乙酰化状态,影响炎症基因的表达^[19-20]。Wang 等^[21]以小鼠单核巨噬细胞白血病 RAW264.7 细胞、小鼠正常肝 AML12 细胞及人胚肾 293T 细胞为载体,发现橙皮素可通过靶向腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)/环腺苷酸反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)信号通路上调 SIRT1 表达,抑制 NF- κ B 活性。该研究亦发现橙皮素可改善 LPS/D-GalN 诱导的 ALI 小鼠肝损伤和炎症反应标志物水平,下调肝脏 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NOD like receptor family pyrin

domain containing 3, NLRP3) 表达, 且与 SIRT1 抑制剂 EX-527 联用后作用减弱, 提示了橙皮素可能通过调控 AMPK/CREB/SIRT1/NF- κ B 信号轴改善 ALI 的药效作用特点。

1.2 药源性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI)

DILI 是指药物或其代谢产物引起的肝脏损伤, 是临床上常见的药源性疾病, 涉及的靶细胞包括肝细胞、胆管细胞及肝血管内皮细胞等, 严重时可导致患者 ALF 甚至死亡^[22-23]。索拉非尼常用于晚期肝细胞癌化疗, 通过抑制丝氨酸/苏氨酸激酶及血管内皮生长因子受体等发挥抗增殖、抗血管生成作用, 易出现耐药性与严重肝损伤^[24]。橙皮素与索拉非尼联用可有效缓解小鼠肝脏淤血、炎症浸润和胶原沉积, 显著下调肝脏细胞色素 (cytochrome P450, CYP450) 3A4 酶及血清中的 ALT、AST 和 γ -谷氨酰转移酶水平, 同时降低 Bax 和 Caspase-3 的表达并上调 Bcl-2 的表达, 从而抑制索拉非尼激活的线粒体凋亡通路, 修复其引起的肝毒性^[25]。对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 是常用解热镇痛药, 大剂量服用是当前诱发急性 DILI 的重要原因之一^[26-27]。Wan 等^[28]建立了 APAP 导致的肝损伤小鼠和 AML12 细胞损伤模型, 发现橙皮素 30 mg/kg 可降低小鼠血清 ALT、AST、ALP 和乳酸脱氢酶水平, 减轻肝细胞坏死、凋亡且缓解氧化应激和炎症反应, 其作用机制与上调血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 表达相关。

1.3 NAFLD

NAFLD 是一种代谢性疾病, 主要特征为患者无过量酒精摄入情况下出现肝内脂肪过度堆积^[29]。该病诱因复杂多样, 通常与肥胖、2 型糖尿病、高血脂症及心脑血管疾病发生密切相关^[30]。在高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠中, 橙皮素可降低血清中 ALT、AST、总胆固醇和三酰甘油水平, 改善胰岛素抵抗和葡萄糖耐量, 其作用机制被证实可能与调控丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路相关^[31]。Li 等^[32]采用油酸诱导的人肝癌 HepG2 细胞及高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠模型观察橙皮素的干预作用, 结果发现其可通过激活 PI3K/Akt/Nrf2 通路改善肝脏氧化应激, 同时抑制 NF- κ B 介导的炎症反应。在高脂高果糖诱导的 NAFLD 模型小鼠中, 橙皮素可有效改善小鼠体质量异常, 降低血清与肝脏总胆固醇和三

酰甘油含量, 修复肝功能损伤, 肝脏代谢组学分析提示其机制与调控色氨酸代谢及丝氨酸、甘氨酸与苏氨酸等代谢通路相关, 与肠道菌群调控途径相关性不显著^[33]。此外, 橙皮素可通过抑制三酰甘油合成限速酶磷脂酸磷酸水解酶活性降低乳清酸诱导的大鼠肝脏三酰甘油升高^[34]。

线粒体的融合、分裂与自噬是维持肝脏稳态的关键机制, 在 NAFLD 的发生发展过程中亦发挥重要作用^[35]。橙皮素干预可显著逆转 NAFLD 大鼠肝脏动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 和线粒体裂变蛋白 1 上调及融合相关蛋白线粒体融合蛋白 2 下调, 激活 AMPK α 信号通路, 并上调磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 诱导激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 和 E3 泛素蛋白连接酶 Parkin 的表达缓解模型大鼠的自噬缺陷, 提示橙皮素可通过激活 AMPK α -Drp1/PINK1-Parkin 信号通路改善 NAFLD 脂质代谢紊乱和线粒体功能障碍^[36]。

另有多项实验研究报道了基于肝细胞脂毒性损伤模型探究橙皮素的改善作用及潜在机制, 为深入揭示该活性物质抗 NAFLD 机制提供了科学线索。橙皮素可降低游离脂肪酸诱导的 HepG2 细胞脂质蓄积, 其作用机制可能与调控 IL-6 介导的信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)-细胞因子信号抑制物 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 信号通路相关^[37]。此外, 橙皮素亦可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路缓解油酸诱导的人正常肝 L02 细胞氧化损伤^[38]。Li 等^[39]发现橙皮素可缓解棕榈酸诱导的 HepG2 细胞凋亡和自噬功能受损, 调控机制与抑制谷氨酸异常分解及 mTORC1 激活等途径相关。另有研究发现, 橙皮素可通过激活剪接型 X 盒结合蛋白 1/葡萄糖调节蛋白 78 信号通路抑制棕榈酸诱导的肝细胞死亡和内质网应激^[40]。上述研究揭示了橙皮素可能通过缓解氧化应激、调节脂质代谢、缓解线粒体功能障碍和内质网应激等多途径发挥抗 NAFLD 作用。

1.4 酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD)

ALD 指长期过量酒精摄入导致的肝脏损伤, 包括从简单的脂肪变性到酒精性脂肪性肝炎 (alcoholic steatohepatitis, ASH) 甚至进展为肝纤维化、肝硬化及肝癌^[41-42]。橙皮素可显著改善 ASH 小鼠肝脏血清 AST、ALT、总胆固醇、三酰甘油水平

升高和 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子表达, 网络药理学及分子生物学实验验证了其可能通过抑制 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88 通路激活, 阻断 NF- κ B 信号传导发挥肝保护作用^[43]。张卫东等^[44]基于 THLE-2 肝细胞酒精性损伤模型, 发现橙皮素可降低细胞 Caspase-1、焦亡素 D (gasdermin D, GSDMD)、IL-18、IL-1 β 、总胆固醇、三酰甘油表达, 上调 SOD 的表达和线粒体膜电位, 且下调线粒体相关膜蛋白电压依赖性阴离子通道 1/2 及线粒体外膜转位酶 20/34 水平, 提示橙皮素可能通过靶向线粒体调控 Caspase-1/GSDMD 介导的经典焦亡途径改善酒精性肝损伤。

1.5 肝纤维化

肝纤维化是多种慢性肝病进展为终末期肝病过程中的共性病理阶段, 通常表现为肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 的过度激活与细胞外基质的异常沉积^[45]。研究表明, 橙皮素 150 mg/kg 可显著降低 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠血清中 ALT、AST、ALP、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6、III 型前胶原、IV 型胶原蛋白 (collagen-IV, Col-IV)、层黏连蛋白 (laminin, LN)、透明质酸及丙二醛水平, 升高血清中白蛋白、SOD 及 GSH-Px, 减少肝组织 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和 Col-I 表达, 证实了橙皮素体内抗肝纤维化药效作用^[46]。另有研究发现, 橙皮素可减少肝纤维化小鼠肝组织 α -SMA、Col-I/III 的表达, 下调自噬相关标志物微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) -II/I、Beclin-1 表达, 上调 p62 以抑制 HSC 自噬, 且呈剂量相关性抑制转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 诱导的人肝星形 LX2 细胞增殖, 同时, 橙皮素还可以提高肠道中厚壁菌门占比与乳酸菌相对丰度, 提示橙皮素通过改善肠道菌群组成、抑制 HSC 自噬并调控炎症反应发挥抗肝纤维化作用^[47]。此外, 橙皮素 200 mg/kg 可显著降低胆管结扎诱导的肝损伤小鼠血清 ALT、AST 水平, 降低 LN、透明质酸、羟脯氨酸及 Col-I、 α -SMA 表达, 上调大鼠肝星状 HSC-T6 细胞中 Bcl-2 和下调 Bax 的 mRNA 水平, 进一步的机制研究表明橙皮素可通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路缓解细胞外基质沉积和 HSC 激活^[48]。

1.6 肝癌

橙皮素抗肝癌作用机制涵盖了抑制肝肿瘤细胞侵袭、转移、增殖及促进凋亡等生物学途径。橙

皮素可呈时间和剂量相关性抑制 HepG2 细胞的增殖, 使细胞出现皱缩、脱落等形态改变, 并诱导肝癌细胞发生 G₂ 期阻滞, 并激活 Caspase 级联反应, 促进 HepG2 细胞凋亡^[49]。另有体外实验研究报道橙皮素可降低人肝癌 SMMC-7721 细胞存活率、划痕愈合率和跨膜小室实验中穿透的细胞数量, 显著上调促凋亡蛋白 Bax, 下调 p53 蛋白及 p21 的表达, 而对 L02 细胞的影响不显著^[50]。橙皮素亦能显著抑制人肝癌 MHCC97H 细胞的增殖, 并通过调控 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路促进细胞凋亡^[51]。Zhang 等^[52]发现橙皮素降低肝癌细胞异种移植小鼠肿瘤体积, 促进癌细胞坏死和凋亡, 体外实验发现其抑制 HepG-2、SMMC-7721、人肝癌 Huh-7 肝癌细胞增殖, 升高 HepG2 细胞内活性氧、三磷酸腺苷及 Ca²⁺水平, 降低线粒体 Bcl-2、细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C)、凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF)、凋亡蛋白酶激活因子-1 (apoptotic peptidase activating factor-1, Apaf-1) 表达, 提示线粒体途径介导了橙皮素抗肝细胞癌作用。此外, Krishnan 等^[53]制备的橙皮素共轭聚乙二醇化金纳米颗粒可显著提升橙皮素的生物利用度, 并增强其抑制二乙基亚硝胺诱导的肝细胞癌大鼠的炎症反应和肿瘤细胞增殖作用。

2 胃保护作用及机制

橙皮素通过抑制胃癌细胞增殖、阻断转移信号通路和诱导凋亡等多重机制, 在胃癌治疗中表现出良好潜力。Zhang 等^[54]研究发现在异种移植胃肿瘤小鼠中, ip 橙皮素可显著抑制其生长。同时, 该研究也发现橙皮素可抑制人胃癌 SGC-7901 细胞增殖并诱导其凋亡, 升高细胞内活性氧水平, 降低线粒体膜电位, 上调 Bax、AIF、Apaf-1、Cyt-C 及 Caspase-3 表达, 而联用活性氧增强剂过氧化氢、清除剂 N-乙酰半胱氨酸可分别增强、减弱该效应, 证明活性氧介导的线粒体凋亡可能是橙皮素抗胃癌的核心机制之一。此外, 橙皮素呈时间和剂量相关性抑制人胃腺癌 AGS 细胞增殖和迁移, 并显著调控 Bcl-2 表达及 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 酶活性, 下调 Wnt3a、p- β -catenin、磷酸化低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 的蛋白表达, 而使用 Wnt/ β -catenin 通路的特异性激活剂氯化锂干预后上述效果被减弱, 证明 Wnt/ β -catenin 信号通路参与了橙皮素调控胃癌细胞增殖、迁移和凋亡^[55]。在人胃癌 HGC-27 和 MKN45 细胞中, 橙皮素可通过促进端粒粒

默破坏因子-1样蛋白降解及减少组蛋白 H3K79 甲基化抑制胃癌细胞转移^[56]。Liang 等^[57]采用 *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-硝基胍苷 (*N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, MNNG) 诱导人胃上皮 GES-1 细胞恶性转化为 TGES-1 细胞。该研究发现橙皮素干预可显著降低 TGES-1 细胞外泌体导致的 GES-1 细胞增殖、迁移、侵袭能力及上皮间质转化进程, 机制研究表明橙皮素可通过靶向外泌体 circ0008274 与 miR-526b-5p 相互作用抑制 MNNG 导致的 TGES-1 细胞的肿瘤恶性表型。He 等^[58]研究发现橙皮素与顺铂联用可协同抑制 HGC-27、SGC-7901 细胞增殖, 上调 PTEN、Bax 等蛋白表达, 下调 Akt 磷酸化、Bcl-2 等水平, 而沉默 PTEN 可逆转上述效应, 且体内实验也证实联合用药更加显著抑制肿瘤生长, 提示橙皮素可通过上调 PTEN 表达激活线粒体凋亡途径并抑制 PI3K/Akt 信号通路增强顺铂的抗胃癌作用。

幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是全球最常见的慢性感染源之一, 其致病机制主要包括分泌毒素空泡毒素 A (vacuolating cytotoxin A, VacA) 与细胞毒素相关蛋白 A (cytotoxin-associated gene A, CagA), 同时激活机体免疫反应, 进而引发胃黏膜损伤, 诱发慢性炎症反应与溃疡形成, 最终甚至可能进展为胃癌^[59]。Kim 等^[60]发现橙皮素对 *H. pylori* 参考菌株和临床分离株均有抑菌效果, 且下调 *H. pylori* 的复制和转录基因抑制其生长, 并抑制脲酶活性、细菌运动和黏附, 同时, 下调介导 CagA 转运的核心基因 IV 型分泌系统 B2/B4-9/D4 蛋白基因及介导 VacA 分泌的调控因子 SecA 的基因和蛋白表达, 减少 CagA 和 VacA 转运向 AGS 细胞, 表明橙皮素可基于细菌增殖、定植、毒力多环节干预抑制 *H. pylori* 的致病过程, 减少胃癌发生风险。

3 肠保护作用及机制

3.1 UC

UC 是一种慢性炎症性肠病, 其主要特征是结肠黏膜层的弥漫性或节段性溃疡, 主要临床表现为黏液脓血性腹泻和腹痛。醋酸可诱发大鼠产生结肠绒毛缩短、黏膜溃疡、固有层增厚及大量炎症浸润等 UC 特征, 经 ip 橙皮素 20 mg/kg 干预后模型大鼠疾病活动指数 (disease activity index, DAI)、结肠宏观损伤评分和组织学评分均降低, 并显著降低促炎因子水平, 其作用机制主要涉及抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症小体信号通路, 下调 miR-155 表达及增

强过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 表达进而缓解结肠炎症和细胞焦亡^[61]。葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的 UC 模型具有操作简便、诱导迅速、病理相似度高等优势, 已成为 UC 病理研究和药物评价的主要模型^[62-63]。ig 橙皮素于 DSS 诱导的 UC 小鼠能改善其体质量下降、DAI 升高及结肠缩短等症状, 并上调闭合小环蛋白 1 (zonula occludens-1, ZO-1)、闭合蛋白 (Occludin) 及黏液蛋白表达, 同时降低促炎因子水平和坏死性凋亡关键蛋白受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)、混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 表达, 结合脂多糖诱导的人结肠癌 Caco-2 细胞/RAW264.7 细胞共培养实验证明了橙皮素可通过阻断 RIPK3/MLKL 通路介导的肠道上皮坏死性凋亡发挥 UC 保护作用^[64]。另有研究报道橙皮素能降低 UC 小鼠血清 TNF- α 及 IL-6 表达, 调控铁死亡标志物长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 的表达, 并上调 GPX4 表达, 同时提升模型小鼠肠道菌群多样性, 降低 *Gammaproteobacteria* 及 *Proteobacteria* 丰度, 升高 *Lachnospiraceae*_NK4A136_group 及 *Prevotellaceae*_UCG-001 丰度, 提示橙皮素可通过调节铁死亡与肠道微生物群协同改善结肠炎症反应^[65]。此外, Chi 等^[66]发现橙皮素-精氨酸纳米颗粒在体外能够通过高效清除活性氧、抑制炎症反应和修复肠道屏障, 多途径缓解 DSS 诱导的小鼠 UC。

此外, 2,4,6-三硝基苯磺酸 (2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS) 亦是构建 UC 的常用诱导剂。橙皮素 100 mg/kg 可显著降低 TNBS 诱导的 UC 大鼠 TNF- α 、白细胞共同抗原和 Caspase-3、Bax 的表达, 并改善结肠黏膜炎症浸润、糜烂溃疡等病理损伤, 初步证实了橙皮素通过抗炎和抗凋亡作用改善 TNBS 诱导的大鼠结肠组织损伤^[67]。另有研究表明, TNBS 可诱导小鼠体质量下降、结肠缩短, 橙皮素可显著缓解该类症状并提升结肠黏液层中封闭蛋白 2、Occludin、ZO-1 表达且结构恢复正常; 同时, 在脂多糖诱导的 Caco-2/RAW264.7 肠道上皮屏障损伤细胞模型中, 同样观察到其上调了 Occludin 及 ZO-1 的 mRNA 水平, 证明橙皮素可通过保护结肠黏液层完整性恢复肠道物理屏障功能^[68]。Elhennawy 等^[69]发现橙皮素对 TNBS 诱导的 UC 大鼠具有显著改善作用, 表现为提升谷胱甘肽含量、

SOD 活性且降低一氧化氮含量，并下调髓过氧化物酶、细胞内黏附分子 1、晚期糖基化终末产物受体及 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 等炎症相关指标，同时抑制 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)、STAT3 磷酸化并上调 SOCS3 表达，从而抑制炎症与细胞异常增殖，提示橙皮素通过抗氧化、抗炎作用及调控 JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路减轻 UC 大鼠病理状态。

3.2 CRC

在 1,2-二甲基胍(1,2-dimethylhydrazine, DMH) 诱导的结肠肿瘤动物模型中, Aranganathan 等^[70]发现不同阶段给予橙皮素 20 mg/kg 均可显著降低肿瘤发生率, 并下调肝脏和结肠组织中硫代巴比妥酸反应物、脂质氢过氧化物及共轭二烯水平, 上调 SOD、CAT、GSH-Px、GR 活性及谷胱甘肽含量, 进而显著减少异常增生腺体数量, 修复结肠组织正常组织结构, 且全阶段干预方案效果最优。橙皮素还可显著降低 DMH 诱导的大鼠结肠异常隐窝病灶发生率和数量, 下调肝脏和结肠黏膜中 CYP450、CYB5、CYP450E1 等活性, 上调 II 相解毒酶谷胱甘肽 S-转移酶、DT-黄递酶活性, 证实橙皮素通过

调控脂质过氧化损伤及外源性物质代谢酶系统共同发挥结肠癌变预防作用^[71]。

3.3 其他

橙皮素对水浸束缚应激诱导的小鼠空肠损伤具有改善作用, 可呈剂量相关性显著降低小鼠血清中 AST、ALT 水平及 TNF- α 、IL-1 β 浓度, 并减少空肠组织中丙二醛含量, 增强总 SOD 活性, 同时增加空肠绒毛长度、降低隐窝深度, 最终减轻空肠组织肠绒毛大量断裂和脱落、上皮细胞排列疏松、染色加深等病理损伤^[72]。此外, 橙皮素可维持 8 Gy 辐照下人正常结肠上皮 CCD841 CoN 细胞活力, 体内实验表明其可促进放射性肠损伤小鼠肠上皮再生, 其机制与调控产丁酸盐及黏蛋白菌群丰度有关^[73]。此外, 谭舒舒等^[74]发现橙皮素与柚皮素联合给药后小鼠小肠推进率为 82.81%, 显著优于 2 成分单用及吗叮啉阳性对照组, 表明二者具有协同促进小肠运动的作用。

4 结语与展望

作为天然类黄酮成分, 诸多药理实验研究证实橙皮素可通过多通路多环节发挥对肝、胃及肠等消化器官病变的改善作用(图 1)。橙皮素可通过改善

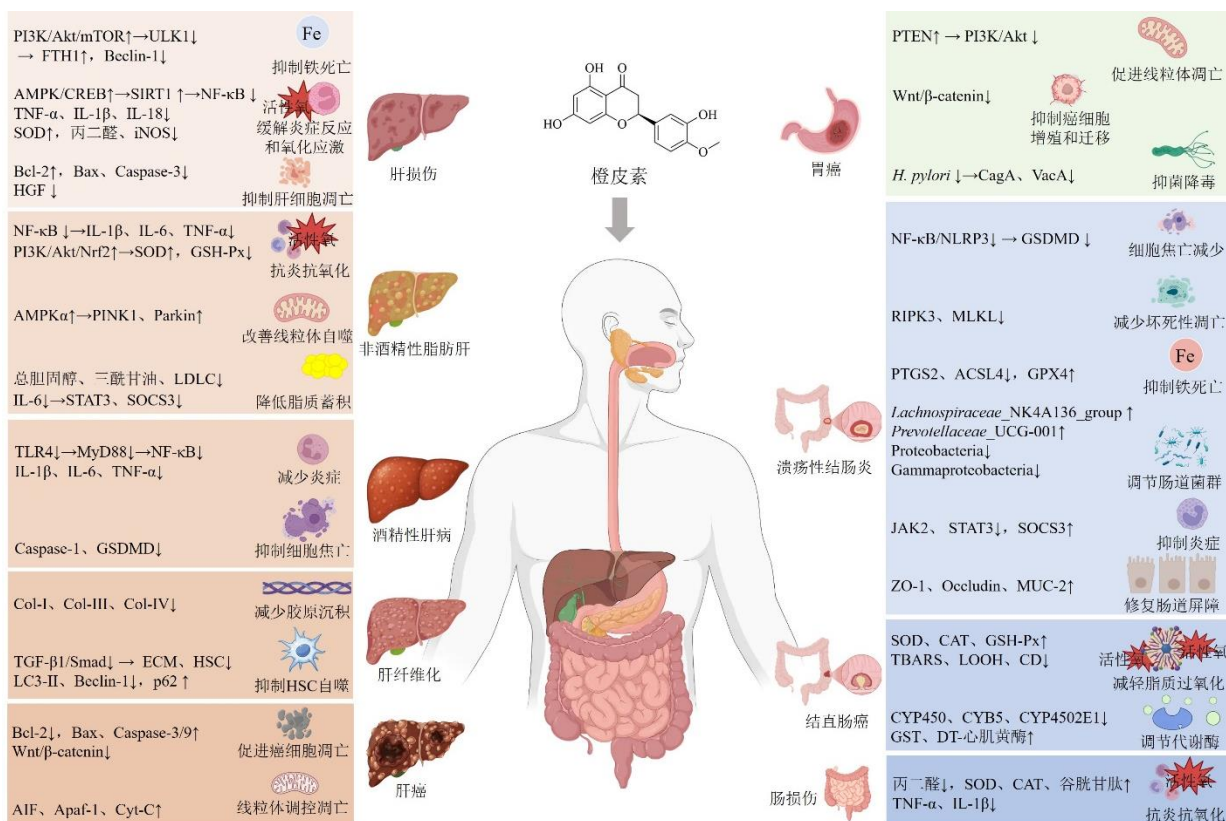


图 1 橙皮素防治消化疾病机制的作用机制概况

Fig. 1 Overview of mechanism of hesperetin in prevention and treatment of digestive diseases

脂质代谢、调节线粒体自噬、减少肝细胞焦亡、抑制炎症与氧化损伤缓解多种诱因导致的肝脏损伤；抑制 HSC 自噬及调控胶原代谢阻遏肝纤维化进展；减少肠上皮细胞坏死性凋亡和铁死亡、重塑肠道微生态及修复肠道屏障缓解炎症性肠病；调节线粒体介导的癌细胞凋亡及减轻氧化应激遏制消化道肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭。在分子机制层面上，橙皮素对消化系统的改善作用主要与调控 MAPK、PI3K/Akt、TGF- β 1/Smad、NF- κ B 及 Wnt/ β -catenin 等多种信号通路相关。由此可见，橙皮素作为改善消化器官病变的“广谱”有效成分，尤其在 NAFLD、UC、CRC 等慢性和重大疾病治疗方面具有广阔的开发前景和应用价值。

当前，橙皮素对消化系统疾病的防治作用研究多集中于模型动物及细胞层面，临床评价研究鲜有报道。未来应按照临床前研究的有益提示，聚焦其潜在优势疾病，采用多中心及长期随机对照试验系统评价其临床疗效与安全性。再者，上述橙皮素药理研究主要聚焦于胃肠道和消化腺的炎症性和肿瘤性疾病，对于功能性疾病研究较少，仍需采用适宜体内外模型开展其对于功能性消化不良、肠易激综合征及功能性便秘等疾病防治作用研究。此外，橙皮素干预不同消化系统疾病演变的共性调控机制尚未充分阐明，未来可借助单细胞测序、宏基因组学、化学蛋白质组学等技术，精准定位橙皮素调控的关键靶标及机制路径，为临床应用提供更加坚实的理论支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li H Q, Yuan Q X, Wang S S, *et al.* Role of S-palmitoylation in digestive system diseases [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11: 331.
- [2] Zhou Z B, Zhou Y, Zhang Z Y, *et al.* Progress on the effects and underlying mechanisms of evodiamine in digestive system diseases, and its toxicity: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155851.
- [3] 李富云, 周德来, 王春霞, 等. 党参治疗消化系统疾病的作用机制研究概述 [J]. *中草药*, 2026, 49(1): 272-277.
- [4] 张颖, 谈燕清, 刘杰, 等. 青钱柳总三萜通过调节 FXR 介导的胆汁酸和脂质代谢途径改善高脂饮食诱导的小鼠代谢相关脂肪性肝病 [J]. *中草药*, 2026, 57(3): 949-967.
- [5] 冯小丽, 王雨薇, 王爽, 等. 鞣花酸治疗溃疡性结肠炎的药理作用研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(12): 3200-3205.
- [6] Yao Y, Liu L, Duan X X, *et al.* Micro/nano motors treating of digestive system diseases [J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 685.
- [7] 万微, 常军, 朱笃, 等. 橙皮素及其衍生物抑制纤维化作用研究进展 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(5): 579-584.
- [8] Ji Z K, Deng W, Chen D, *et al.* Recent understanding of the mechanisms of the biological activities of hesperidin and hesperetin and their therapeutic effects on diseases [J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e26862.
- [9] 巢同磊, 王欠欠. 橙皮素及其衍生物的药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(14): 3446-3451.
- [10] Zareei S, Boojar M M A, Amanlou M. Inhibition of liver alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase by hesperidin and its aglycone hesperetin: An *in vitro* and *in silico* study [J]. *Life Sci*, 2017, 178: 49-55.
- [11] Soheli M, Sultana H, Sultana T, *et al.* Chemotherapeutic potential of hesperetin for cancer treatment, with mechanistic insights: A comprehensive review [J]. *Heliyon*, 2022, 8(1): e08815.
- [12] Song B C, Hao M H, Zhang S, *et al.* Comprehensive review of hesperetin: Advancements in pharmacokinetics, pharmacological effects, and novel formulations [J]. *Fitoterapia*, 2024, 179: 106206.
- [13] Choi E J. Antioxidative effects of hesperetin against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced oxidative stress in mice [J]. *Life Sci*, 2008, 82(21/22): 1059-1064.
- [14] Song C, Wang Z X, Cao J, *et al.* Hesperetin alleviates aflatoxin B1 induced liver toxicity in mice: Modulating lipid peroxidation and ferritin autophagy [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 284: 116854.
- [15] Alotaibi K S, Elobeid M, Virk P, *et al.* Plausible effect of hesperetin and nano-hesperetin against bisphenol-a induced hepatotoxicity in a rat model [J]. *Arab J Chem*, 2024, 17(2): 105563.
- [16] Liao H J, Cai J, Zhang L F, *et al.* A novel acute lethal liver injury mouse model with visualization of NF- κ B activity for treatment of severe acute liver injury [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 962-970.
- [17] 吴小红, 郭彦, 刘晨风, 等. LPS/D-GalN 诱导小鼠急性肝损伤模型的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2014, 22(3): 15-19.
- [18] He Y T, Xia Z J, Yu D Q, *et al.* Hepatoprotective effects and structure-activity relationship of five flavonoids against lipopolysaccharide/D-galactosamine induced

- acute liver failure in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 171-178.
- [19] Yang Y S, Liu Y, Wang Y W, *et al.* Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 831168.
- [20] Singh V, Ubaid S. Role of silent information regulator 1 (SIRT1) in regulating oxidative stress and inflammation [J]. *Inflammation*, 2020, 43(5): 1589-1598.
- [21] Wang S W, Wang W, Sheng H, *et al.* Hesperetin, a SIRT1 activator, inhibits hepatic inflammation via AMPK/CREB pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89: 107036.
- [22] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会肝病分会药物性肝病学组, 等. 中国药物性肝损伤基层诊疗与管理指南 (2024 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2024, 23(8): 813-830.
- [23] 王存萍, 罗秋林, 沙玉茹, 等. 中药抗药源性肝损伤评价模型及作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(17): 5796-5805.
- [24] Tang W W, Chen Z Y, Zhang W L, *et al.* The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: Theoretical basis and therapeutic aspects [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 87.
- [25] Zaafar D, Khalil H M A, Elnaggar R, *et al.* Protective role of hesperetin in sorafenib-induced hepato- and neurotoxicity in mice via modulating apoptotic pathways and mitochondrial reprogramming [J]. *Life Sci*, 2024, 336: 122295.
- [26] Yan M Z, Huo Y Z, Yin S T, *et al.* Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions [J]. *Redox Biol*, 2018, 17: 274-283.
- [27] Ramachandran A, Akakpo J Y, Curry S C, *et al.* Clinically relevant therapeutic approaches against acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 228: 116056.
- [28] Wan J Y, Kuang G, Zhang L, *et al.* Hesperetin attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity by inhibiting hepatocyte necrosis and apoptosis, oxidative stress and inflammatory response via upregulation of heme oxygenase-1 expression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83: 106435.
- [29] 田晓玲, 蒋佳佳, 张彧, 等. 中药多糖防治非酒精性脂肪性肝病作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(17): 6016-6025.
- [30] Li J Y, Hu W J, Li C J, *et al.* Recent advances in hawthorn (*Crataegus* L.) polysaccharides for prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2026, 336: 149403.
- [31] 付祎珑, 林益游, 刘福才, 等. 基于网络药理学和动物实验探讨橙皮素对非酒精性脂肪性肝病的保护作用 [J]. *中成药*, 2025, 47(9): 3116-3123.
- [32] Li J D, Wang T Q, Liu P P, *et al.* Hesperetin ameliorates hepatic oxidative stress and inflammation via the PI3K/Akt-Nrf2-ARE pathway in oleic acid-induced HepG2 cells and a rat model of high-fat diet-induced NAFLD [J]. *Food Funct*, 2021, 12(9): 3898-3918.
- [33] 葛晶晶. 基于肠道菌群和肝脏代谢组学研究柑橘类黄酮对非酒精性脂肪肝病的保护作用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [34] Cha J Y, Cho Y S, Kim I, *et al.* Effect of hesperetin, a *Citrus* flavonoid, on the liver triacylglycerol content and phosphatidate phosphohydrolase activity in orotic acid-fed rats [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2001, 56(4): 349-358.
- [35] 杨冰清, 尹静亚, 王琦. 肝线粒体功能障碍在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(1): 147-150.
- [36] Chen S W, Lu H F, Yin G L, *et al.* Hesperitin prevents non-alcoholic steatohepatitis by modulating mitochondrial dynamics and mitophagy via the AMPK α -Drp1/PINK1-Parkin signaling pathway [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Biol Lipids*, 2025, 1870(1): 159570.
- [37] Wu Y, Lin Y, Xu S, *et al.* Mechanisms of hesperetin in treating metabolic dysfunction-associated steatosis liver disease via network pharmacology and *in vitro* experiments [J]. *Open Med*, 2025, 20: 20251215.
- [38] 罗娟, 楼迪栋, 肖巧巧, 等. 橙皮素通过 Nrf2/HO-1 信号通路对非酒精性脂肪肝体外模型氧化应激的保护作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(6): 1-6.
- [39] Li W, Cai Z N, Schindler F, *et al.* Hesperetin protects from palmitic-acid-induced lipotoxicity through the inhibition of glutaminolysis, mTORC1 signaling, and limited apoptosis [J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(35): 21932-21946.
- [40] Geng Y N, Wu Z M, Buist-Homan M, *et al.* Hesperetin protects against palmitate-induced cellular toxicity via induction of GRP78 in hepatocytes [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 404: 115183.
- [41] Mackowiak B, Fu Y J, Maccioni L, *et al.* Alcohol-associated liver disease [J]. *J Clin Investig*, 2024, 134(3): e176345.
- [42] Seitz H K, Bataller R, Cortez-Pinto H, *et al.* Alcoholic liver disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 16.
- [43] Yuan F, Xia G Q, Cai J N, *et al.* Hesperitin attenuates alcoholic steatohepatitis by regulating TLR4/NF- κ B

- signaling in mice [J]. *Anal Biochem*, 2023, 682: 115339.
- [44] 张卫东, 华丰, 赵权, 等. 橙皮素通过靶向线粒体调控肝细胞焦亡在缓解酒精性肝损伤中的作用及机制 [J]. 中国中药杂志, 2026, 51(8): 2310-2322.
- [45] 王琦, 王燕, 王光忠, 等. 麸炒苍术醇提物通过代谢调节缓解胆管结扎诱导小鼠肝纤维化作用 [J]. 中草药, 2026, 57(5): 1742-1758.
- [46] 程盛勇, 胡光线, 付志丽, 等. 橙皮素对四氯化碳诱导的肝纤维化小鼠的保护作用及机制 [J]. 西部医学, 2026, 38(2): 201-206.
- [47] Li X X, Xu J X, Ren Z K, *et al.* Hesperetin alleviates liver fibrosis by improving intestinal microbiota composition and regulating hepatic stellate cell autophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1005: 178106.
- [48] Kong R, Wang N, Luo H, *et al.* Hesperetin mitigates bile duct ligation-induced liver fibrosis by inhibiting extracellular matrix and cell apoptosis via the TGF- β 1/Smad pathway [J]. *Curr Mol Med*, 2018, 18(1): 15-24.
- [49] 陈光煜. 橙皮素体外对人 HepG2 肝癌细胞生长及 Caspase-3 表达的影响 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2012.
- [50] 赵文梅, 宁贻崇, 陈彬彬, 等. 橙皮素通过调控 p53 通路关键蛋白抑制肝癌细胞 SMMC-7721 增殖、迁移并诱导凋亡 [J]. 毒理学杂志, 2025, 39(2): 132-138.
- [51] 李晓媛, 郭昊翊, 郭敏娟, 等. 橙皮素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控肝癌细胞增殖、凋亡、侵袭和转移的机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 348-352.
- [52] Zhang J X, Song J, Wu D D, *et al.* Hesperetin induces the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via mitochondrial pathway mediated by the increased intracellular reactive oxygen species, ATP and calcium [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(4): 101.
- [53] Krishnan G, Subramaniyan J, Chengalvarayan Subramani P, *et al.* Hesperetin conjugated PEGylated gold nanoparticles exploring the potential role in anti-inflammation and anti-proliferation during diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2017, 12(5): 442-455.
- [54] Zhang J X, Wu D D, Vikash, *et al.* Hesperetin induces the apoptosis of gastric cancer cells via activating mitochondrial pathway by increasing reactive oxygen species [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(10): 2985-2995.
- [55] 顾苏平. 橙皮素通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制胃癌细胞 AGS 的增殖、迁移并诱导其凋亡的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [56] Wang S W, Sheng H, Zheng F, *et al.* Hesperetin promotes DOT1L degradation and reduces histone H3K79 methylation to inhibit gastric cancer metastasis [J]. *Phytomedicine*, 2021, 84: 153499.
- [57] Liang Z F, Xu Y M, Song J J, *et al.* Interventional effect of hesperetin on *N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidine-induced exosomal circ008274 in affecting normal cells to promote gastric carcinogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(16): 104920.
- [58] He P Z, Ma J J, Liu Y H, *et al.* Hesperetin promotes cisplatin-induced apoptosis of gastric cancer *in vitro* and *in vivo* by upregulating PTEN expression [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1326.
- [59] Sun H T. *Helicobacter pylori*-related serum indicators: Cutting-edge advances to enhance the efficacy of gastric cancer screening [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2025, 17(3): 100739.
- [60] Kim H W, Woo H J, Yang J Y, *et al.* Hesperetin inhibits expression of virulence factors and growth of *Helicobacter pylori* [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10035.
- [61] Mohanad M, El-Awdan S A, Aboulhoda B E, *et al.* Unraveling the protective effect of hesperetin in experimentally induced colitis: Inhibition of NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2025, 39(3): e70229.
- [62] Yang L, Gao H, Liu D C. Advance on establishment of pathological model of ulcerative colitis [J]. *Front Vet Sci*, 2025, 12: 1618260.
- [63] 孔维姣, 晏乙月, 赵佩凯, 等. 慢性溃疡性结肠炎小鼠疾病活动度、组织病理及细胞因子动态变化分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(6): 18-27.
- [64] Zhang J X, Lei H B, Hu X, *et al.* Hesperetin ameliorates DSS-induced colitis by maintaining the epithelial barrier via blocking RIPK3/MLKL necroptosis signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 873: 172992.
- [65] Wang J Z, Yao Y Y, Yao T, *et al.* Hesperetin alleviated experimental colitis via regulating ferroptosis and gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2024, 16(14): 2343.
- [66] Chi X S, Chen T, Luo F X, *et al.* Targeted no-releasing *L*-arginine-induced hesperetin self-assembled nanoparticles for ulcerative colitis intervention [J]. *Acta Biomater*, 2024, 190: 560-578.
- [67] Polat F R, Karaboğa İ. Immunohistochemical examination of anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of hesperetin on trinitrobenzene sulfonic acid induced colitis in rats [J]. *Biotech Histochem*, 2019, 94(3): 151-158.
- [68] He W, Liu M Y, Li Y M, *et al.* Flavonoids from *Citrus aurantium* ameliorate TNBS-induced ulcerative colitis through protecting colonic mucus layer integrity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 857: 172456.
- [69] Elhennawy M G, Abdelaleem E A, Zaki A A, *et al.*

- Cinnamaldehyde and hesperetin attenuate TNBS-induced ulcerative colitis in rats through modulation of the JAK2/STAT3/SOCS3 pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(5): e22730.
- [70] Aranganathan S, Nalini N. Efficacy of the potential chemopreventive agent, hesperetin (*Citrus flavanone*), on 1,2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(10): 2594-2600.
- [71] Aranganathan S, Panneer Selvam J, Sangeetha N, *et al*. Modulatory efficacy of hesperetin (*Citrus flavanone*) on xenobiotic-metabolizing enzymes during 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 180(2): 254-261.
- [72] 何佩宜, 郭漫儿, 郑仕伟, 等. 橙皮素对水浸束缚应激小鼠空肠损伤的保护作用研究 [J]. 江汉大学学报: 自然科学版, 2025, 53(5): 61-69.
- [73] 吴静峰. 柑橘来源的类黄酮化合物在结直肠肿瘤的防治和放射性肠损伤的保护效应及机制研究 [D]. 重庆: 陆军军医大学, 2023.
- [74] 谭舒舒, 陈海芳, 罗小泉, 等. 枳壳中芸香柚皮苷和橙皮苷配伍对正常小鼠小肠推进作用的影响 [J]. 江西中医药大学学报, 2017, 29(4): 73-75.

[责任编辑 赵慧亮]