

川陈皮素对神经系统疾病的潜在治疗作用及临床前药动力学研究进展

王森雨^{1,2}, 刘向哲^{1*}, 马驰远¹, 冉春龙¹

1. 河南中医药大学第一附属医院 脑病中心, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046

摘要: 随着天然药物化学不断地发展, 植物中具有良好活性的天然产物逐渐受到广泛关注。川陈皮素是一种天然的多甲氧基黄酮类成分, 主要存在于芸香科柑橘属植物中, 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等生物活性。近年来, 神经系统疾病发生率逐年增高, 川陈皮素在阿尔茨海默病、缺血性脑卒中、神经毒性、多发性硬化、抑郁症等神经系统疾病中具有潜在的治疗作用。通过查阅文献, 总结近年来国内外川陈皮素的研究, 对川陈皮素治疗神经系统疾病的作用机制及其药动力学研究进行归纳总结, 为临床用药与新药研发提供理论参考依据。

关键词: 川陈皮素; 神经系统疾病; 药动力学; 阿尔茨海默病; 缺血性脑卒中; 神经毒性; 多发性硬化; 抑郁症

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)21-8015-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.030

Research progress on potential therapeutic effects of nobiletin on neurological disorders and its preclinical pharmacokinetics

WANG Senyu^{1,2}, LIU Xiangzhe¹, MA Chiyuan¹, RAN Chunlong¹

1. Encephalopathy Center of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. The First Clinic School of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: With the continuous development of natural medicinal chemistry, natural products with promising bioactivities derived from plants have garnered increasing attention. Nobiletin, a naturally occurring polymethoxy flavonoid primarily found in *Citrus* plants of the Rutaceae family, exhibits various biological activities such as anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic effects. In recent years, the incidence of neurological disorders has been rising, and nobiletin has shown potential therapeutic effects in neurological disorders including Alzheimer's disease, ischemic stroke, neurotoxicity, multiple sclerosis, and depression. By reviewing relevant literature, summarizing recent domestic and international research on nobiletin, outlining its mechanisms of action in the treatment of neurological diseases and its pharmacokinetic properties, aiming to provide a theoretical foundation for clinical application and new drug development.

Key words: nobiletin; neurological disorders; pharmacokinetics; Alzheimer's disease; ischemic stroke; neurotoxicity; multiple sclerosis; depression

川陈皮素为一种天然黄酮类化合物, 主要存在于芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco、酸橙 *C. aurantium* L、甜橙 *C. sinensis* Osbeck、佛手 *C. medica* Fingered 等药材中^[1]。近年来对于川陈皮素来源的研究大多集中于陈皮、枳壳及青皮中, 其中川陈皮素的质量分数分别为 1.048%、0.844%、0.090%^[2]。此外,

川陈皮素还可通过化学路线合成, 但其工艺尚不成熟, 原料来源有限, 通过化学合成途径制备川陈皮素具有一定的局限性, 并不适用于工业生产^[3]。

川陈皮素是一种天然多甲氧基黄酮类化合物, 化学式为 $C_{21}H_{22}O_8$, 有多个甲氧基, 具有平面结构, 有强烈生物活性。研究表明, 川陈皮素具有抑制细

收稿日期: 2025-05-15

基金项目: 河南省科技攻关项目 (242102311277); 河南省中医药科学研究专项课题 (2023ZXZX1077); 河南省中医药传承与创新人才工程 (仲景工程) 中医药学科领军人才项目 (豫卫中医函 [2021] 8 号)

作者简介: 王森雨, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治脑血管病。E-mail: m15516904885@163.com

*通信作者: 刘向哲, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治脑血管病研究。E-mail: liuxiangzhe@163.com

胞凋亡、抑制神经炎症、改善线粒体功能、减少氧化应激等生物活性,广泛用于神经系统疾病^[4]。近年来对于川陈皮素进行了大量的研究,但缺乏系统性的归纳和整理,本文通过从川陈皮素对神经系统疾病的潜在治疗作用和其临床前药动学方面对川陈皮素的研究进展进行综述,为天然产物川陈皮素的进一步开发研究提供参考。

1 川陈皮素治疗神经系统疾病的研究

由于其分子特性,川陈皮素在血脑屏障中具有较高的脂溶性和通透性,有利于中枢神经系统疾病的治疗^[5]。近年研究发现,川陈皮素具有预防和治疗神经系统疾病的潜力,涉及阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、缺血性脑卒中、神经毒性、多发性硬化、抑郁症等。

1.1 AD

AD 临床主要表现为记忆力下降,并伴有语言障碍、定向障碍、运动障碍等表现。AD 发病机制复杂,其中淀粉样蛋白沉淀被认为是 AD 发病的重要原因^[6]。川陈皮素可以通过多途径抑制脑淀粉样变、减轻脑细胞损伤达到防治 AD 的目的。

1.1.1 抑制 β -淀粉样蛋白(β -amyloid β -protein, $A\beta$)产生和损伤 细胞外 $A\beta$ 斑块是 AD 的一个主要病理特征,氧化应激、慢性炎症和能量代谢失衡均会加重 $A\beta$ 的形成和沉积引发异常的细胞凋亡级联反应,导致神经元损失,引起 AD^[7]。研究表明,川陈皮素可通过调节 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 信号通路降低丙二醛和活性氧水平,上调 SOD 活性,减轻氧化应激,抑制 $A\beta$ 沉淀^[8]。此外,川陈皮素可降低 AD 小鼠白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、一氧化氮和前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE $_2$),减轻炎症反应,抑制 $A\beta$ 产生及损伤^[9]。昼夜节律紊乱会导致脑组织中 $A\beta$ 和微管相关蛋白 (microtubule-associated protein tau, Tau) 浓度波动^[10]。川陈皮素可调节与 AD 相关的节律基因的表达,包括淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 基因、 β -分泌酶 1 (β -site APP cleaving enzyme 1, Bace1) 基因和载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因等,减少 $A\beta$ 的沉积及脑损伤^[11]。对于 $A\beta$ 引起的细胞凋亡,川陈皮素可上调 $A\beta$ 处理小鼠皮层和海马中 B 淋巴细胞瘤-2 (B-

cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达,下调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 蛋白表达,并以抑制 $A\beta$ 诱导的神经损伤^[12]。

1.1.2 减轻氧化应激 氧化应激是指机体在遭受各种损伤刺激时,体内生成过量的高活性分子,这些分子的数量超过了机体的清除能力,导致系统平衡被打破,进而引发组织损伤。氧化应激是 AD 发展的早期事件,可能是控制 AD 发病机制的关键点^[13]。研究表明川陈皮素主要通过调节 Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路、增强超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性,减少丙二醛和活性氧的产生来发挥抗氧化作用^[14]。另一项研究发现川陈皮素可通过抑制线粒体复合物 I, 调节钾离子通道,调节电子传递链,治疗线粒体功能障碍,减少活性氧的产生,减轻神经元损伤^[15]。

1.1.3 提高神经可塑性 海马是与认知记忆相关的重要脑区,海马神经细胞突触可塑性降低是认知记忆减退的主要原因^[16]。研究发现川陈皮素可上调小鼠海马区神经元生长相关蛋白-43 (growth associated protein-43, GAP-43)、突触素、水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 表达,提高突触可塑性,此外,川陈皮素可上调 claudin-5 的表达,维持血脑屏障的完整性,减轻神经元的损伤^[17]。

1.2 缺血性脑卒中

缺血性脑卒中指由于脑部血流障碍,局部缺血、缺氧、能量代谢异常,进而引起脑细胞损伤的疾病,其发病主要与炎症、免疫、氧化应激等一系列病理反应密切相关^[18]。

1.2.1 抑制细胞凋亡 细胞凋亡与缺血性脑卒中的发病机制密切相关,卒中后, Bax、Caspase-3、大鼠肉瘤病毒致癌基因同源蛋白 (rat sarcoma viral oncogene homolog, RAS) 等凋亡蛋白的表达显著升高^[19]。研究发现川陈皮素下调 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路,上调 Bcl-2 和下调 Bax 和 Caspase-3 表达,抑制细胞凋亡^[20]。此外,川陈皮素可通过降低脑梗死大鼠血清缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 含量,提升内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 含量,下调 cleaved Caspase-3 蛋白表达抑制神经细胞凋亡^[21]。

川陈皮素亦可通过下调 RAS 同源基因家族成员 A、RAS 相关 C3 肉毒毒素底物 1、Rho 相关激酶 1 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 1, ROCK1)、ROCK2 的基因和蛋白表达,抑制细胞凋亡^[22]。王敏等^[23]研究表明川陈皮素可下调 MOCA 大鼠 *Bax*、*Caspase-3* 基因的转录与表达,上调 *VEGF*、*Bcl-2* 的转录与表达,抑制细胞凋亡,此外,川陈皮素可下调 *TNF- α* 、*IL- β* 的表达,抑制神经炎性损伤。

1.2.2 促进神经元修复 卒中后神经元的修复与患者的症状改善与长期预后密切相关。环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 是细胞中非常重要的第二信使,可以激活 cAMP 依赖性蛋白激酶 (protein kinase A, PKA), 上调磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic AMP response element-binding protein, CREB), 影响下游基因的表达。cAMP/PKA/CREB 通路可上调脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 分泌,促进神经元修复,发挥神经保护作用。川陈皮素可促进 cAMP、PKA、BDNF 表达,促进神经元增殖,发挥神经保护作用,同时下调 *IL-1 β* 、*TNF- α* 分泌,减轻炎性损伤^[24]。另一项研究也表明川陈皮素可以显著提高蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、CREB、BDNF 的活性,同时可促进紧密连接蛋白 claudin-5 的表达,维持血脑屏障的完整性,治疗缺血性脑卒中^[25]。

1.3 神经毒性

神经毒性是指药物或其他物质与神经递质竞争性的占领受体,导致神经信号传导异常,引起机体神经紊乱等一系列症状^[26]。砷是临床上常见的具有神经毒性的物质,它能够穿透血脑屏障,对中枢神经系统造成损害。其引起神经毒性机制中,最常见的是氧化应激。砷可诱导神经祖细胞中 HO-1 表达升高,增加活性氧的产生,引起氧化应激介导的细胞死亡^[27]。Jahan 等^[28]通过 RT-PCR 与蛋白质组学研究表明川陈皮素可调节因砷酸钠诱导的人神经祖细胞基因 *HO-1*、泛素结合蛋白 1、微管相关蛋白 1 轻链 3、*Caspase-3*、凋亡蛋白酶激活因子 1、热休克蛋白 70 和 α -突触核蛋白 1 的异常表达,减轻氧化应激与细胞凋亡。另一项研究表明川陈皮素可调节 Ras 相关 GTP 酶 SH3 结构域结合蛋白和 T 淋巴细胞内抗原 1,减少活性氧及应激颗粒的产生,减轻因砷酸钠诱导的神经祖细胞氧化应激反应^[29]。

顺铂是一种铂类化疗药物,常用于治疗肺癌、卵巢癌、脑癌和膀胱癌等疾病。已有报道称顺铂可诱导大鼠模型 BDNF 下调,通过药理学手段增强 BDNF 水平可提高突触可塑性,减轻顺铂引起的神经毒性^[30]。同时,顺铂会引起线粒体结构损伤,进而诱发氧化应激^[31]。研究表明川陈皮素可上调葡萄糖-6-磷酸脱氢酶,增加细胞的抗氧化能力,并提高 BDNF 的表达,降低脑血管内皮细胞中的 *Caspase-3* 表达,发挥神经保护作用^[32]。铬是一种环境重金属,已被归类为 I 类职业致癌物,重铬酸钾被认为是铬盐中高度危险的化合物。大脑中含有大量的不饱和脂肪细胞,更容易受到重铬酸钾的神经毒性^[33]。研究表明川陈皮素能上调 Nrf2 信号通路,减少活性氧的产生,减轻氧化应激损伤,同时减少脑 *TNF- α* 、*IL-6* 含量,抑制炎症反应^[34]。脂多糖可导致炎性损伤,引起神经病变。Rong 等^[35]研究表明川陈皮素可下调巨噬细胞中的 *IL-6*、调节信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) / 上调人叉头蛋白 O3A (forkhead box protein O3A, FoxO3A) 通路增加的自噬相关基因表达增强自噬,从而抑制炎症反应,减轻脂多糖诱导的神经毒性。Chuang 等^[36]研究表明川陈皮素可降低因脂多糖诱导的中枢神经系统神经炎症,主要通过降低小胶质细胞中炎症因子 *IL-1 β* 、*IL-6*、*TNF- α* 、*PGE₂* 表达,通过 TLR4/髓细胞分化初级反应蛋白 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) /MAPK 信号通路改善炎症损伤。

1.4 多发性硬化

多发性硬化是中枢神经系统常见的慢性免疫介导疾病,特征为中枢神经系统多处的炎症损伤和脱髓鞘病变,病灶往往对相邻神经组织产生附带损伤^[37]。实验性自身免疫性脑脊髓炎是目前研究多发性硬化常用的动物模型,用于研究多发性硬化的发病机制和治疗方法^[38]。辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cells, Th17) 向中枢神经系统的迁移是小鼠发病的关键机制,Th17 可以产生 *IL-17*^[39]。*IL-17* 表达与疾病活动度相关,在自身免疫性多发性硬化症患者中,*IL-17* 在血液和脑脊液的单核细胞及病变部位的表达增加。*IL-17* 通过诱导内皮细胞中的趋化因子分泌和下调紧密连接蛋白表达来促进血脑屏障破坏和中枢神经系统炎症^[40]。此外在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型小鼠中,浸润到大脑和脊髓的树突状细胞和 T 细胞产生的 *TNF- α* 、*IL-6*、*IL-17* 和 γ

干扰素等炎症因子也会加剧小鼠的神经变性^[41]。川陈皮素可抑制 Th17 分化和 IL-17A 的产生,减轻自身免疫性脑脊髓炎损伤^[42]。此外,川陈皮素可通过减少 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平,上调 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 γ 干扰素表达,减轻自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型中的炎症损伤^[43]。

1.5 抑郁症

抑郁症是常见的精神疾病之一,其发病机制复杂,包括神经内分泌失调、神经元丢失、免疫反应与神经炎症等众多假说^[44]。*L*-乳酸是糖酵解的产物,也是线粒体呼吸的底物,是糖酵解和有氧呼吸途径之间的纽带。星形胶质-神经元-乳酸穿梭学说认为神经元优先利用星形胶质细胞糖酵解途径衍生的乳酸盐为兴奋性神经传递过程提供能量^[45]。Zhang 等^[46]研究表明川陈皮素可通过丙酮酸激酶同工酶 M1/M2 激活糖酵解信号通路,增加 *L*-乳酸的含量,增加神经元兴奋性,减轻夜间人工光暴露诱导的抑郁样行为。抑郁症患者存在免疫炎症状态,其血液免疫炎症因子增高,可诱发、加重抑郁症。多项研究表明,抗炎药物具有调节神经炎症作用,辅助使用抗炎药物能显著增强抗抑郁药物的治疗效果,可能通过调节神经炎症反应来实现其抗抑郁作用^[47]。NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体高度参与神经炎症和神经退行性疾病的过程^[48]。腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 通路介导的自噬可以调节 NLRP3 炎症小体的激活^[49]。研究发现川陈皮素可调节 AMPK 信号通路,促进细胞自噬,同时抑制 NLRP3 激活,减轻炎症反应,发挥抗抑郁作用^[50]。

1.6 其他神经损伤

脊髓损伤是一种严重的中枢神经系统疾病,通常导致感觉和自主运动功能的丧失^[51]。小胶质细胞是中枢神经系统中最主要的先天免疫细胞,其过度活化介导的炎症反应与脊髓损伤密切相关^[52]。川陈皮素可通过抑制 BV2 小胶质细胞核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的磷酸化,抑制 NF- κ B 信号通路,下调 TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达,减轻细胞炎症反应,治疗脊髓损伤^[53]。

动脉粥样硬化是威胁人类健康的主要疾病之一。脑动脉粥样硬化可导致局部脑供血不足,引起

脑卒中等疾病^[54]。川陈皮素可上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 信号通路,抑制巨噬细胞摄取脂质,同时调节 CD36 通路,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 等炎症因子的释放,发挥抗动脉粥样硬化作用^[55]。

术后认知功能障碍是最常见的围手术期并发症之一,主要表现为意识、认知和注意力降低,发生在 5%~50% 的手术患者中^[56]。昼夜节律和炎症反应相互作用,共同促进术后认知功能障碍的发病^[57-58]。Sun 等^[59]研究表明川陈皮素可通过调节芳烃受体核转运蛋白样蛋白 1 及其靶基因及其靶基因核受体亚家族 1 组 D 成员 1 (reverse erythroblastosis virus α , Rev-erba) 和视黄酸相关孤儿受体 (retinoic acid receptor-related orphan receptor, Rors) 的表达,恢复因麻醉而产生昼夜节律紊乱,同时减少 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的分泌,抑制神经炎症反应。

总之,川陈皮素具有多种生物活性,可在多种神经系统疾病中发挥治疗作用,其可能治疗机制和作用靶点见图 1。

2 川陈皮素的药动学研究

2.1 吸收、分布、代谢与排泄

川陈皮素作为黄酮苷元,疏水性较强,且因分子含多个甲氧基、无糖苷基团,具有良好的膜通透性^[60-61]。研究表明,川陈皮素主要在大鼠上消化道消化并在空肠中吸收^[62]。川陈皮素在油悬浮液中的生物利用度约为 20%^[63]。吸收后,川陈皮素会迅速均匀地分布到全身。朱泓锦等^[64]应用超高效液相色谱-质谱法研究川陈皮素在大鼠体内组织分布特征,结果表明川陈皮素在小肠和肝组织中分布浓度最高,其次是胃和脂肪组织,同时发现给药仅 0.5 h 后川陈皮素在脑组织中已达最高浓度,表明川陈皮素能有效通过大鼠血脑屏障,并以基质中实际测得川陈皮素浓度为横坐标 (x),被测物峰面积与内标物的实际峰面积比值为纵坐标 (y),进行线性回归计算,求得回归方程为 $y=0.0365x-1.0933$ 。大部分川陈皮素通过肝微粒体和细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 在肝脏中去甲基化。对川陈皮素的体内研究表明,CYP1A1、CYP1A2 和 CYP1B1 是负责肝脏中 4 位去甲基化的主要酶,而 CYP3A4 和 CYP3A5 在川陈皮素的 C-6 和 C-7 位去甲基化中起关键作用^[65]。李喆等^[66]基于特征离子分

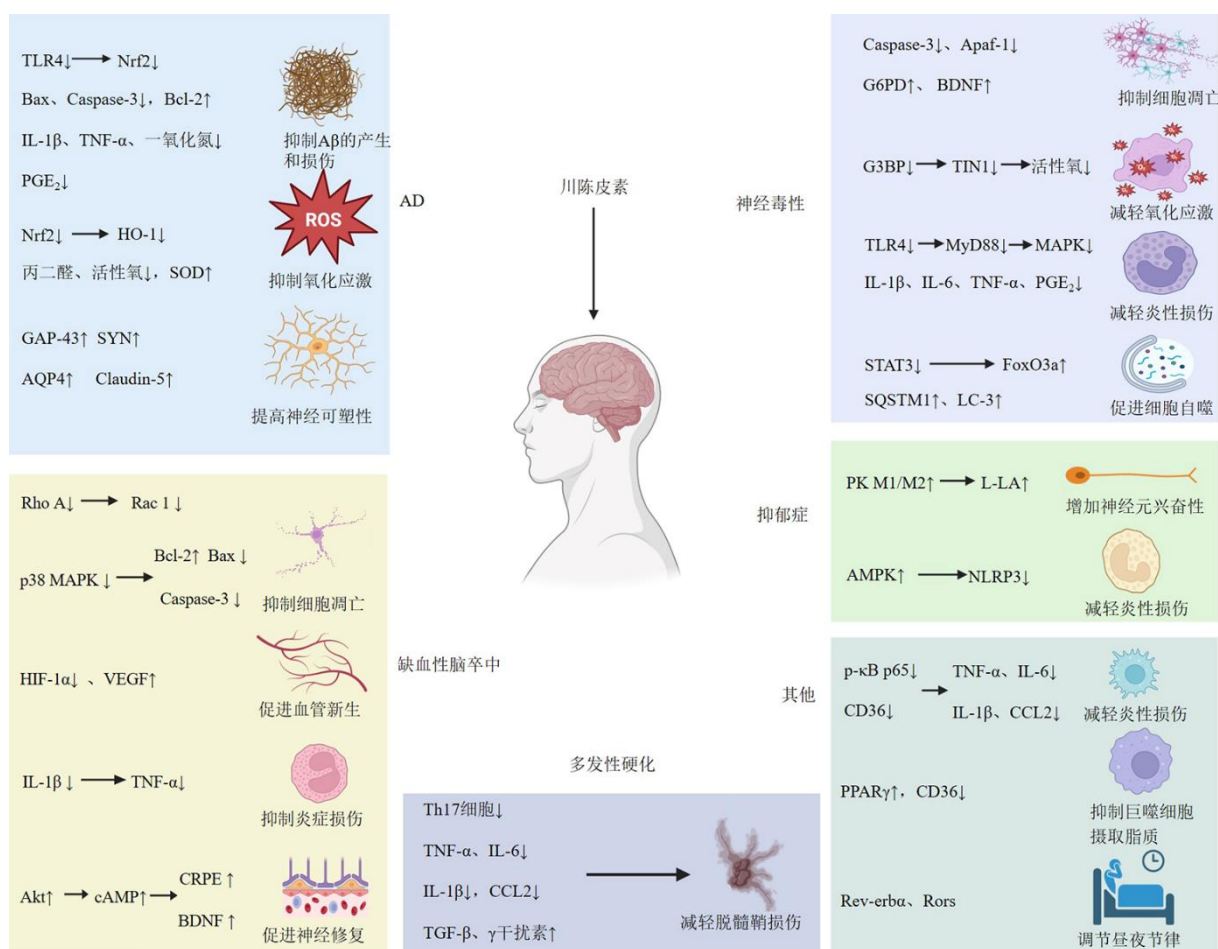


图 1 川陈皮素对神经系统疾病的潜在治疗机制

Fig. 1 Potential therapeutic mechanisms of nobiletin on neurological diseases

析川陈皮素在大鼠体内代谢产物，在大鼠尿液、血浆、粪便中分别检测到 43、32、8 个代谢物，进一步分析表明川陈皮素代谢过程主要有 2 个步骤：首先，失去甲基生成的羟基黄酮，然后发生进一步反应，如葡萄糖醛酸化、硫酸化、氢化及其复合反应等。川陈皮素的代谢物通过尿液排出^[67]。此外，未被吸收的川陈皮素会进入结肠，然后通过粪便排出^[68]。

Singh 等^[69]通过 ig 川陈皮素水溶液 50 mg/kg 于大鼠，测得其在血浆与脑中的最大血药浓度 (maximum plasma concentration, C_{max}) 分别为 1.78、4.20 $\mu\text{g/mL}$ ，血药浓度达峰时间 (time to maximum concentration, T_{max}) 均为 1 h，血浆半衰期 (plasma half-life time, $t_{1/2}$) 分别为 1.80、11.42 h，0~t 时刻的药-时曲线下面积 [area under the curve from 0 to time t, AUC_{0-t}] 分别为 7.490 3、20.660 3 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ ， $AUC_{0-\infty}$ 分别为 7.843、23.20 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ 。其中川陈皮素的大脑暴露量大约是血浆的 3 倍，可作为神经药

理学作用的支持。另一项研究通过 ig 枳实提取物于正常大鼠后，测得川陈皮素在大鼠体内的达峰时间为 (1.17 ± 0.26) h， C_{max} 为 (130.28 ± 4.78) $\mu\text{g/L}$ ，川陈皮素在大鼠体内的平均消除半衰期为 (2.10 ± 0.37) h， AUC_{0-t} 为 (472.64 ± 118.70) $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ ， $AUC_{0-\infty}$ 为 (480.11 ± 116.51) $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ ^[70]。张渊茂等^[71]通过检测 ig 达立通浸膏后小鼠的血药浓度，发现单次 ig 达立通浸膏 6.4 g/kg 后，川陈皮素的 T_{max} 为 (0.63 ± 0.28) h， C_{max} 为 (27.01 ± 17.69) $\mu\text{g/mL}$ ， AUC_{0-t} 为 (41.30 ± 28.69) $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ ， $t_{1/2}$ 为 (1.08 ± 0.01) h。且多次给药后，能够明显增加川陈皮素在大鼠体内的暴露量，但不影响其吸收和代谢速度。以上研究表明，单独使用川陈皮素时，血药浓度及生物利用均偏低，而在药物提取混合物或中药复方中较高，这可能与川陈皮素的水溶性不佳，与肠壁亲和度不够高有关。因此，提高川陈皮素的肠道利用率是提高川陈皮素治疗效果的关键。

2.2 改良应用研究

由于川陈皮素的水溶性不佳,其在胃肠道中溶解速率较慢。而药物的制备与组装方法可以调节药物的生物活性,可用于提高药物的吸收速率并控制药物在体内的分布。Ju 等^[72]发现含二十二碳六烯酸的磷脂酰胆碱作为乳化剂来递送川陈皮素可以提高其消化和入血速度,乳液传递和油悬浮液的川陈皮素的生物利用度分别计算为 $(58.6 \pm 2.5)\%$ 和 $(13.0 \pm 0.2)\%$,小鼠口服乳液后血清中的川陈皮素浓度在 0.5 h 达到第 1 个峰值,约为 $1.29 \mu\text{g/mL}$,是油悬液组的 1.4 倍。同时可显著提高其在脑部中的分布。王诗睿等^[73]通过构建川陈皮素纳米乳液传递体系,发现纳米乳液传递体系包埋的川陈皮素在 3.89 h 达到 $C_{\max}$,为 $7.18 \mu\text{g/mL}$, $t_{1/2}$ 为 16.11 h,平均驻留时间为 24.40 h, AUC 为 $122.27 \mu\text{g}/(\text{mL} \cdot \text{h})$;表明纳米乳液传递体系可以显著提高血药质量浓度并延长作用时间,从而提高生物利用度。并通过观察不同器官的代谢物浓度,推测纳米乳液递送体系可能通过淋巴循环途径转运川陈皮素,从而规避肝脏的首过效应,这或许是提高其生物利用度的一种潜在机制。林薇等^[74]通过构建川陈皮素自组装前体脂质体,川陈皮素脂质体在大鼠体内的峰浓度 $C_{\max}$ 、药-时曲线下面积均有显著提高,达峰时间 $T_{\max}$ 显著缩短,吸收速度显著增加,相对生物利用度为 264.3%。Feng 等^[75]发现 1,3-二酰基甘油及三酰基甘油混合包埋川陈皮素颗粒可提高其负载量和生物利用度,尤其当 1,3-二酰基甘油含量超过 50% 更加明显。Tokunaga 等^[76]研究表明通过制作尿素与川陈皮素药物共晶体可以提高川陈皮素的溶解度,提高川陈皮素在肠道中的溶解和吸收。这些组装形式可以提高药物的吸收和溶解,为中药在现代临床中的研发和应用开辟了新的途径。

3 结语与展望

中药已被用于多种神经系统疾病的临床治疗中。川陈皮素为传统中药陈皮的提取物,具有较高的药用价值。综合以上研究结果可以发现,川陈皮素具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、调脂、调节昼夜节律等多种生物活性,在淀粉样变、缺血再灌注损伤、脱髓鞘病变等病理损伤中均具有脑保护作用,川陈皮素在神经系统疾病中具有广泛的应用,它对 AD、缺血性脑卒中、神经毒性、多发性硬化、抑郁症等神经系统疾病具有治疗潜力。

然而,目前对于川陈皮素的药理机制仍处于表

面阶段,神经系统疾病往往发病机制复杂,涉及多条信号通路与多种病理损伤,因此,将中药药理研究与现代多组学技术相结合,可以更加清晰的阐述川陈皮素的作用机制。因此,未来可通过开展多组学动物或细胞实验,揭示陈皮及其提取物在神经系统疾病治疗中的潜力,为临床治疗提供更为有效的治疗方案。

川陈皮素作为多甲氧基黄酮,解决其水溶性低的化学特性可以显著提高其生物学利用度,对于中药临床药物的研发具有重要的意义。目前对于川陈皮素改良应用主要为通过油液悬浮、乳化剂、共晶体等方式提高溶解度,提升血药浓度,进而增加生物利用度。然而对于此类体系在细胞层面的摄取和转运机制仍缺乏研究。同时,吸收代谢动力学研究无法代替药效学的结论,因此需要通过其他动物模型对所构建的体系进行药效学的研究,对体系的生物利用率提供完整的评价。未来可借助现代新技术把川陈皮素制成新剂型,实现缓慢释药,增强疗效,并进一步评估其临床上的应用价值。这对于中药临床药物的研发具有重要的意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Qin Y Q, Yang J F, Li H B, *et al.* Recent advances in the therapeutic potential of nobiletin against respiratory diseases [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155506.
- [2] 辛力, 龚文慧, 郭静英, 等. 天然产物川陈皮素的成分差异及抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(1): 191-195.
- [3] Hung W L, Chang W S, Lu W C, *et al.* Pharmacokinetics, bioavailability, tissue distribution and excretion of tangeretin in rat [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(2): 849-857.
- [4] Sorita G D, Rodríguez-García C, Strieder M M, *et al.* An innovative approach for the recovery of nobiletin, hesperidin, and other phytochemicals from tangerine leaves (*Citrus reticulata*) by-products using a solvent mixture based on natural compounds [J]. *Food Chem*, 2025, 486: 144628.
- [5] Shimazu R, Anada M, Miyaguchi A, *et al.* Evaluation of blood-brain barrier permeability of polyphenols, anthocyanins, and their metabolites [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(39): 11676-11686.
- [6] 索宗武, 魏凯欣, 徐依, 等. 天然产物通过调控神经炎症改善阿尔茨海默病的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(7): 2284-2300.

- [7] Sharma V K, Singh T G, Singh S, *et al.* Apoptotic pathways and Alzheimer's disease: Probing therapeutic potential [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(12): 3103-3122.
- [8] Ghasemi-Tarie R, Kiasalari Z, Fakour M, *et al.* Nobiletin prevents amyloid β_{1-40} -induced cognitive impairment via inhibition of neuroinflammation and oxidative/nitrosative stress [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(5): 1337-1349.
- [9] Youn K, Lee S, Jun M. Discovery of nobiletin from *Citrus* peel as a potent inhibitor of β -amyloid peptide toxicity [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2648.
- [10] Holth J K, Fritsch S K, Wang C, *et al.* The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans [J]. *Science*, 2019, 363(6429): 880-884.
- [11] Wirianto M, Wang C Y, Kim E, *et al.* The clock modulator nobiletin mitigates astrogliosis-associated neuroinflammation and disease hallmarks in an Alzheimer's disease model [J]. *FASEB J*, 2022, 36(3): e22186.
- [12] Lee H J, Lee S K, Lee D R, *et al.* Ameliorating effect of *Citrus aurantium* extracts and nobiletin on β -amyloid (1-42)-induced memory impairment in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3448-3455.
- [13] Zhang Q, Zhang X X, Yang B, *et al.* Ligustilide-loaded liposome ameliorates mitochondrial impairments and improves cognitive function via the PKA/AKAP1 signaling pathway in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14460.
- [14] Wang D D, Gao F J, Hu F Y, *et al.* Nobiletin alleviates astrocyte activation and oxidative stress induced by hypoxia *in vitro* [J]. *Molecules*, 2022, 27(6): 1962.
- [15] Amarsanaa K, Kim H J, Ko E A, *et al.* Nobiletin exhibits neuroprotective effects against mitochondrial complex I inhibition via regulating apoptotic signaling [J]. *Exp Neurobiol*, 2021, 30(1): 73-86.
- [16] Vollhardt A, Frölich L, Stockbauer A C, *et al.* Towards a better diagnosis and treatment of dementia: Identifying common and distinct neuropathological mechanisms in Alzheimer's and vascular dementia [J]. *Neurobiol Dis*, 2025, 208: 106845.
- [17] 赵宇红, 陈世坚, 李坤平, 等. Nobiletin 对慢性低灌注损伤后小鼠脑海马神经血管单元的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1732-1735.
- [18] 蔡湘玉, 梁晓晖, 龚怡婷, 等. 中药活性成分防治缺血性脑卒中机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2593-2603.
- [19] Tuo Q Z, Zhang S T, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications [J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1): 259-305.
- [20] Wang T, Wang F, Yu L, *et al.* Nobiletin alleviates cerebral ischemic-reperfusion injury via MAPK signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5967-5977.
- [21] 杨华, 田萌, 刘喜燕. 川陈皮素对脑梗死大鼠 HIF-1 α 和 VEGF 含量及神经细胞凋亡的影响与机制 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(20): 1980-1983.
- [22] Murata T, Ishiwa S, Lin X, *et al.* The *Citrus* flavonoid, nobiletin inhibits neuronal inflammation by preventing the activation of NF- κ B [J]. *Neurochem Int*, 2023, 171: 105613.
- [23] 王敏, 卢怀海, 庞旭阳, 等. 川陈皮素对脑梗死缺血再灌注大鼠的保护作用及其机制研究 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(14): 2642-2647.
- [24] 田新利, 上官军发, 王丽萍, 等. 川陈皮素调节 cAMP/PKA 信号通路对 OGD/R 诱导的神经元损伤的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(3): 725-729.
- [25] Zhang L, Zhao H Y, Zhang X J, *et al.* Nobiletin protects against cerebral ischemia via activating the p-Akt, p-CREB, BDNF and Bcl-2 pathway and ameliorating BBB permeability in rat [J]. *Brain Res Bull*, 2013, 96: 45-53.
- [26] 王汉隆, 孙洋, 刘莎莎, 等. 三七皂苷 R₁ 药理作用机制与神经保护作用研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(11): 2020-2025.
- [27] Medda N, Patra R, Ghosh T K, *et al.* Neurotoxic mechanism of arsenic: Synergistic effect of mitochondrial instability, oxidative stress, and hormonal-neurotransmitter impairment [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 198(1): 8-15.
- [28] Jahan S, Ahmad Ansari U, Srivastava A K, *et al.* A protein-miRNA biomic analysis approach to explore neuroprotective potential of nobiletin in human neural progenitor cells (hNPCs) [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1343569.
- [29] Jahan S, Ansari U A, Siddiqui A J, *et al.* Nobiletin ameliorates cellular damage and stress response and restores neuronal identity altered by sodium arsenate exposure in human iPSCs-derived hNPCs [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(5): 593.
- [30] Lomeli N, Pearre D C, Cruz M, *et al.* Cisplatin induces BDNF downregulation in middle-aged female rat model while BDNF enhancement attenuates cisplatin neurotoxicity [J]. *Exp Neurol*, 2024, 375: 114717.
- [31] Cicek B, Danisman B, Bolat I, *et al.* Effect of tangeretin on cisplatin-induced oxido-inflammatory brain damage in rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(14): e18565.
- [32] Kazak F, Akalin P P, Yarim G F, *et al.* Protective effects of nobiletin on cisplatin induced neurotoxicity in rats [J]. *Int J Neurosci*, 2022, 132(5): 531-537.
- [33] Hao P, Zhu Y R, Wang S H, *et al.* Selenium administration

- alleviates toxicity of chromium(VI) in the chicken brain [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 178(1): 127-135.
- [34] Sedik A A, Elgohary R. Neuroprotective effect of tangeretin against chromium-induced acute brain injury in rats: Targeting Nrf2 signaling pathway, inflammatory mediators, and apoptosis [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(3): 1465-1480.
- [35] Rong X, Xu J, Jiang Y, *et al.* Citrus peel flavonoid nobiletin alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation by activating IL-6/STAT3/FoxO3a-mediated autophagy [J]. *Food Funct*, 2021, 12(3): 1305-1317.
- [36] Chuang J M, Chen H L, Chang C I, *et al.* Nobiletin derivative, 5-acetoxy-6,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone, inhibits neuroinflammation through the inhibition of TLR4/MyD88/MAPK signaling pathways and STAT3 in microglia [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2024, 46(4): 450-460.
- [37] 赵琼, 王文敏. 甲状腺激素在多发性硬化动物模型中的应用 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(1): 148-151.
- [38] 肖林婷, 周少琰, 周辉, 等. IgG 受体 FcγRIIB 调节实验性自身免疫性脑脊髓炎致神经元损伤及 Th17/Treg 免疫平衡的作用研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(5): 1030-1035.
- [39] Xue Y M, Zhang L, Chu L F, *et al.* JAK2/STAT3 pathway inhibition by AG490 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis via regulation of Th17 cells and autophagy [J]. *Neuroscience*, 2024, 552: 65-75.
- [40] Yu Q Y, Li M Q, Anayyat U, *et al.* Forskolin improves experimental autoimmune encephalomyelitis in mice probably by inhibiting the calcium and the IL-17-STEAP4 signaling pathway [J]. *Heliyon*, 2024, 10(16): e36063.
- [41] Ginwala R, Bhavsar R, Moore P, *et al.* Apigenin modulates dendritic cell activities and curbs inflammation via RelB inhibition in the context of neuroinflammatory diseases [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2021, 16(2): 403-424.
- [42] Nakamoto A, Hirabayashi Y, Anzaki C, *et al.* Nobiletin suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by modulation of T helper 17 cell differentiation [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2021, 69(2): 145-150.
- [43] Yarim G F, Yarim M, Sozmen M, *et al.* Nobiletin attenuates inflammation via modulating proinflammatory and antiinflammatory cytokine expressions in an autoimmune encephalomyelitis mouse model [J]. *Fitoterapia*, 2022, 156: 105099.
- [44] 陈伟康, 令狐婷, 任燕. 中药治疗抑郁症作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 4090-4102.
- [45] 万娟, 程春芳, 唐珊, 等. 乳酸作为信号分子作用的研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(10): 1980-1986.
- [46] Zhang M L, Li X P, Gao L F, *et al.* Nobiletin, an activator of the pyruvate kinase isozyme M1/M2 protein, upregulated the glycolytic signalling pathway and alleviated depressive-like behaviour caused by artificial light exposure at night in zebrafish [J]. *Food Chem*, 2025, 463(Pt 2): 141328.
- [47] 杨淑, 刘晓蕾, 杨礼聪, 等. 抑郁症与血清炎症因子的关系及其治疗研究进展 [J]. *医药导报*, 2025, 44(6): 906-911.
- [48] 曾九僧, 纪雅菲, 方洋, 等. NLRP3 炎症小体在抑郁症中的作用及中药干预研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(11): 3418-3428.
- [49] Wang H, Zhong P, Sun L. Exogenous hydrogen sulfide mitigates NLRP3 inflammasome-mediated inflammation through promoting autophagy via the AMPK-mTOR pathway [J]. *Biol Open*, 2019, 8(7): bio043653.
- [50] Wang H D, Guo Y J, Qiao Y, *et al.* Nobiletin ameliorates NLRP3 inflammasome-mediated inflammation through promoting autophagy via the AMPK pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12): 5056-5068.
- [51] Anjum A, Yazid M D, Fauzi Daud M, *et al.* Spinal cord injury: Pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7533.
- [52] Hung W L, Ho C T, Pan M H. Targeting the NLRP3 inflammasome in neuroinflammation: Health promoting effects of dietary phytochemicals in neurological disorders [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(4): 1900550.
- [53] 迟文鑫, 张存鑫, 高凯, 等. 川陈皮素抑制 BV2 小胶质细胞炎症反应的机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(7): 1321-1327.
- [54] 李源, 王长秋, 鲁安怀, 等. 脑动脉粥样硬化斑块中不同类型钙化集合体的矿物学特征及分布规律 [J]. *地学前缘*, 2020, 27(5): 291-299.
- [55] Wang H, Tian Q Q, Zhang R J, *et al.* Nobiletin alleviates atherosclerosis by inhibiting lipid uptake via the PPARG/CD36 pathway [J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 76.
- [56] Mahanna-Gabrielli E, Schenning K J, Eriksson L I, *et al.* State of the clinical science of perioperative brain health: Report from the American Society of Anesthesiologists Brain Health Initiative Summit 2018 [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(4): 464-478.
- [57] Guo D K, Zhu Y, Sun H Y, *et al.* Pharmacological activation of REV-ERBα represses LPS-induced microglial activation through the NF-κB pathway [J]. *Acta*

- Pharmacol Sin*, 2019, 40(1): 26-34.
- [58] 王舒恒, 白帅东, 白雪, 等. 光遗传学技术在昼夜节律及相关疾病中的应用研究进展 [J]. 生命科学, 2024, 36(7): 929-942.
- [59] Sun Z N, Yang N, Jia X X, *et al*. Nobiletin attenuates anesthesia/surgery-induced neurocognitive decline by preserving the expression of clock genes in mice [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 938874.
- [60] Qin Y Q, Yang J F, Li H B, *et al*. Recent advances in the therapeutic potential of nobiletin against respiratory diseases [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155506.
- [61] 李虹, 丁平, 李卫岗, 等. 多甲氧基黄酮的神经保护作用研究进展 [J]. 武汉大学学报: 理学版, 2024, 70(2): 169-176.
- [62] Cheng Y K, Feng S S, Sheng C Q, *et al*. Nobiletin from *Citrus peel*: A promising therapeutic agent for liver disease-pharmacological characteristics, mechanisms, and potential applications [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1354809.
- [63] Feng S L, Zhou H F, Wu D Y, *et al*. Nobiletin and its derivatives overcome multidrug resistance (MDR) in cancer: Total synthesis and discovery of potent MDR reversal agents [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(2): 327-343.
- [64] 朱泓锦, 赵迪, 崔红新, 等. UPLC-MS 法研究橙皮苷及川陈皮素在大鼠体内组织分布特征 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 52-56.
- [65] Koga N, Ohta C, Kato Y, *et al*. *In vitro* metabolism of nobiletin, a polymethoxy-flavonoid, by human liver microsomes and cytochrome P450 [J]. *Xenobiotica*, 2011, 41(11): 927-933.
- [66] 李喆, 王雨晴, 吴冬雪, 等. 基于特征离子分析川陈皮素在大鼠体内代谢产物 [J]. 中成药, 2024, 46(6): 1800-1809.
- [67] Vajdi M, Farhangi M A. *Citrus peel* derived polymethoxylated flavones (PMF) [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2023, 93(3): 252-267.
- [68] Zhao C Z, Guo J H, Du C Y, *et al*. Modulation of fat deposition-gut interactions in obese mice by administrating with nobiletin [J]. *Genes*, 2023, 14(5): 1062.
- [69] Singh S P, Wahajuddin, Tewari D, *et al*. Permeability determination and pharmacokinetic study of nobiletin in rat plasma and brain by validated high-performance liquid chromatography method [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(8): 1206-1214.
- [70] Yuan J B, Wei F T, Luo X Z, *et al*. Multi-component comparative pharmacokinetics in rats after oral administration of *Fructus aurantii* extract, naringin, neohesperidin, and naringin-neohesperidin [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 933.
- [71] 张渊茂, 张冉, 廖睿伟, 等. 达立通浸膏中延胡索乙素、川陈皮素和木香烯内酯在大鼠体内的药代动力学及组织分布研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(1): 37-51.
- [72] Ju S N, Shi H H, Yang J Y, *et al*. Characterization, stability, digestion and absorption of a nobiletin nanoemulsion using DHA-enriched phosphatidylcholine as an emulsifier *in vivo* and *in vitro* [J]. *Food Chem*, 2022, 397: 133787.
- [73] 王诗睿, 赵冲. 纳米乳液传递体系对柑橘川陈皮素生物利用度和生物转化的影响 [J]. 食品与生物技术学报, 2024, 43(12): 46-54.
- [74] 林薇, 姚静, 周建平. 川陈皮素自组装前体脂质体的制备及其大鼠体内药代动力学研究 [J]. 药学学报, 2009, 44(2): 192-196.
- [75] Feng K L, Duan Y S, Zhang H T, *et al*. Influence of 1,3-diacylglycerol on physicochemical and digestion properties of nanoemulsions and its enhancement of encapsulation and bioaccessibility of hydrophobic nobiletin [J]. *Food Funct*, 2023, 14(13): 6212-6225.
- [76] Tokunaga S, Uchikoshi C, Hayashi K, *et al*. Novel pharmaceutical cocrystals and solvate crystals of nobiletin, a *Citrus* flavonoid with potent pharmacological activity [J]. *Chem Pharm Bull*, 2023, 71(8): 633-640.

[责任编辑 赵慧亮]