

· 述 评 ·

川陈皮素的药理活性研究进展*

杨静帆,李敏艳,秦燕勤,李建生

河南中医药大学/河南省中医药防治呼吸病重点实验室/呼吸疾病中医药
防治省部共建协同创新中心,河南 郑州 450046

摘要:川陈皮素药理活性广泛,可发挥抗肿瘤、抗炎、抗氧化应激、减轻组织纤维化、降血压、降血糖、降血脂等作用,能够改善肿瘤、急性肺损伤、神经炎性疾病、类风湿性关节炎、缺血再灌注损伤、糖尿病、肺纤维化、高血压病等多种疾病症状,具有很大的开发潜力。目前,川陈皮素的调控机制尚未完全阐明;药理研究多围绕单一靶点或单一途径,具有局限性;与其他中药有效组分配伍能否发挥协同增效作用有待探讨。今后的研究思路:进一步探讨川陈皮素调控多维分子网络与相应药理作用的关系,揭示其药理作用机制;采用配体-受体结合实验、靶分子共定位等方法论证川陈皮素的多途径、多靶点作用;结合中医理论,应用现代分子生物学技术,研究川陈皮素在体内的药物代谢过程,促进川陈皮素的药物研发。
关键词:川陈皮素;药理活性;研究进展
DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2023.04.120
中图分类号:R285.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2023)04-0719-07

Research Progress on Pharmacological Activity of Nobiletin

YANG Jingfan,LI Minyan,QIN Yanqin,LI Jiansheng

Henan University of Chinese Medicine/Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease/Collaborative
Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Education
Ministry of P. R. China,Zhengzhou Henan China 450046

Abstract:Nobiletin has a wide range of pharmacological activities,and can exert effects such as anti-tumor,anti-inflammatory,anti-oxidative stress,alleviate tissue fibrosis,lower blood pressure,lower blood sugar,lower blood fat,etc. It can improve the symptoms of various diseases such as tumors,acute lung injury,neuroinflammatory diseases,rheumatoid arthritis,ischemia-reperfusion injury,diabetes,pulmonary fibrosis,hypertension,etc.,and has great potential for development. At present,the shortcomings of related research on nobiletin include:The regulatory mechanism of nobiletin has not been fully elucidated. Its pharmacological studies are mostly focused on a single target or a single pathway,which has limitations. And whether it can play a synergistic effect with other effective Chinese medicine components remains to be explored. Future research ideas:use specific pathway agonists,inhibitors,gene silencing,knockout,and other methods to explore the relationship between nobiletin's regulation of multidimensional molecular networks and corresponding pharmacological effects,and reveal its pharmacological mechanism. Using methods such as ligand-receptor binding experiments and target molecule co-localization to demonstrate the multi-path and multi-target effects of nobiletin. And combining TCM theories and applying modern molecular biology techniques to study the drug metabolism process of nobiletin in the body and promote its drug development.
Key words:nobiletin;pharmacological activity;research progress

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81973822,82104662);河南省高等学校重点科研项目(22A360007);河南省科技攻关项目(222102310141)

川陈皮素(Nobiletin)又称川皮亭、蜜橘黄素,化学名为5,6,7,8,3'4'-六甲氧基黄酮,属多甲氧基黄酮类化合物,主要存在于芸香科植物橘及其栽培变种(如酸橙、柑橘)的干燥幼果或未成熟果实中,是陈皮、枳实等传统中药材发挥作用的重要活性成分^[1-2]。有研究运用高速逆流色谱技术(high-speed countercurrent chromatography, HSCCC),从陈皮中提取并纯化出较高纯度的川陈皮素^[3-4]。川陈皮素在大鼠体内的组织分布较为广泛,且能够透过血脑屏障^[5]。研究表明,川陈皮素具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化应激、减轻组织纤维化、降血压、降血糖、降血脂等多种药理活性;可通过调控多条信号通路改善肿瘤、急性肺损伤、神经炎性疾病、类风湿性关节炎、缺血再灌注损伤、糖尿病、肺纤维化、心肌纤维化、肠纤维化、高血压病等多种疾病的症状。现对川陈皮素的药理活性进行综述,探究其对疾病的潜在治疗价值,为临床应用及新药研发提供参考。

1 抗肿瘤作用

恶性肿瘤是世界范围的主要公共卫生问题,是造成我国居民死亡的主要原因之一。川陈皮素对肺癌、肝癌、前列腺癌等均具有治疗作用,主要通过阻滞细胞周期、促进细胞凋亡、抑制癌细胞转移、抑制血管生成等途径发挥抗癌作用^[6-8]。

1.1 阻滞癌细胞周期 在肿瘤细胞增殖过程中,细胞周期G1—S期限限制点决定细胞继续增殖抑或进入G0期,G1期细胞阻滞,抑制细胞增殖,G2/M期阻滞,细胞会进入凋亡期。管晓琳等^[9]研究发现,川陈皮素能够作用于非小细胞肺癌A549细胞,将细胞周期阻滞于G2/M期,G0/G1期细胞明显减少,细胞凋亡增多,且随着剂量的增加,凋亡率明显增高。Jiang等^[10]研究川陈皮素对胰腺癌细胞的生长转移作用,发现川陈皮素能够阻滞胰腺癌细胞周期,使其停止在G0/G1期,且与抑制细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)和周期蛋白依赖性激酶4(cyclin-dependent kinase 4,CDK4)的表达有关。

1.2 促进癌细胞凋亡 肿瘤细胞的生长和凋亡比例是影响肿瘤生长速度的重要因素,抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡对治疗肿瘤有重要作用。细胞凋亡的核心是死亡受体途径和线粒体途径介导的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)酶原的活化^[11-12]。研究表明,川陈皮素调节哺乳动物B细胞淋巴瘤-2/Bcl-2相关X蛋白(B cell lymphoma

2,Bcl-2/Bcl-2 associated X protein,Bax)平衡、启动Caspase级联反应,促进肺癌细胞凋亡,在体内外均有明显的抑制肿瘤细胞增殖的作用^[13]。郑亚琴等^[14]研究川陈皮素诱导卵巢癌细胞凋亡的作用及分子机制,发现川陈皮素可通过线粒体途径抑制磷脂酰肌醇-3-激/蛋白激酶B酶(phosphoinositide 3-ki-nases,PI3K/protein kinase B,Akt)信号通路激活,诱导卵巢癌细胞凋亡。

1.3 抑制癌细胞转移 上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition,EMT)与肿瘤的侵袭和转移密切相关^[15]。实验研究表明,川陈皮素可促进宫颈癌细胞EMT标志物E-钙黏蛋白的表达,同时抑制纤维粘连蛋白、波形蛋白、基质金属蛋白酶9的表达,且可通过调节自噬降低癌细胞对抗癌治疗的敏感性,抑制宫颈癌转移^[16]。川陈皮素也可上调自噬相关蛋白Atg5、Beclin1和微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II,LC3-II)的表达,发挥抗宫颈癌侵袭的作用^[17]。Ashrafizadeh等^[18]认为信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)、核因子-κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)、Akt、PI3K、Wnt等癌基因因子是EMT上游介质,并证实川陈皮素能够抑制这些癌基因因子的表达,发挥抑制EMT的作用,从而减少癌细胞转移。此外,川陈皮素还可增强缺氧条件下肿瘤抑制因子miR-200b的表达,抑制EMT介导的肺癌细胞转移^[19]。

1.4 抑制肿瘤血管生成 肿瘤血管生成是肿瘤生长、转移扩散的物质基础,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)通过增强血管通透性、刺激血管内皮细胞增殖促进肿瘤血管生成^[20]。研究发现,川陈皮素能够通过调节Src/FAK/STAT3信号转导,减少VEGF的产生,抑制乳腺癌细胞血管生成^[21]。川陈皮素还可以作为抗血管生成物质,抑制卵巢癌细胞分泌关键血管生成介质Akt、缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1,HIF-1)、NF-κB和VEGF,抑制卵巢癌肿瘤血管生成^[22]。

1.5 增强临床化疗药的抗肿瘤活性 与单一抗癌药物治疗相比,药物联合治疗可以增强抗癌效果、降低单个药物用量、降低药物副作用。川陈皮素与其他化疗药物联合应用可以增强药物敏感性,起到协同抗肿瘤作用。川陈皮素与奥沙利铂联合通过促进促凋亡蛋白(Bax、cleaved-caspase3)的表达,抑制抗凋亡蛋白Bcl-2表达,从而增强奥沙利铂对于结直肠癌细胞增殖抑制作用,还可以通过下调PI3K/

Akt/mTOR 途径使结肠癌细胞对奥沙利铂化疗敏感^[23]。Ma 等^[24]研究表明,川陈皮素和比卡鲁胺的联合治疗对前列腺癌细胞的生长而言比单独使用任何一种化合物有更强的抑制作用,川陈皮素和比卡鲁胺的联合能协同抑制集落形成和迁移,并诱导细胞凋亡。机制研究表明,川陈皮素和比卡鲁胺组合使用可减少 p - Erk/Erk、p - STAT3/STAT3 和 NF - κ B 等关键的细胞信号调节器。在 A549/T 异种植移植模型中,川陈皮素还可以增强紫杉醇的治疗效果,增加多耐药肿瘤中的紫杉醇含量和抑制 AKT/ERK/Nrf2 途径,逆转多重耐药癌细胞对于紫杉醇的抗性^[25]。

2 抗炎作用

川陈皮素具有显著的抗炎反应作用,可用于急性肺损伤、神经炎症性疾病、类风湿性关节炎等各类炎症反应性疾病。川陈皮素可减轻脂多糖刺激的全身炎症反应,如减少白细胞介素 - 1 β (interleukin - 1 β ,IL - 1 β)和肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α ,TNF - α)的产生,且与调控 NF - κ B 信号通路有关^[26]。

2.1 治疗急性肺损伤 急性肺损伤会导致急性、进行性、缺氧性呼吸功能不全或衰竭,肺部或全身炎症反应是急性肺损伤的主要病理机制。任雪等^[27]通过检测脂多糖诱导的小鼠肺组织损伤程度、促炎细胞因子含量等,发现川陈皮素可以减少细胞 TNF - α 、IL - 6 和 IL - 1 β 的表达,减轻肺组织损伤。在脂多糖诱导的 A549 细胞炎症模型和小鼠急性肺损伤模型中,川陈皮素能够通过抑制 NF - κ B 的活化进而抑制脂多糖诱导的体内外炎症反应,发挥对急性肺损伤的保护作用^[28]。

2.2 治疗神经炎症性疾病 神经炎症被证实与各种神经退行性疾病有关,神经炎症发生时,脑内小胶质细胞被激活,分泌 IL - 1 β 、TNF - α 、 γ 干扰素等多种炎症因子,引发一系列炎症反应,造成神经元损伤,导致疾病的发生。川陈皮素可剂量依赖性抑制脂多糖诱导的 BV2 小胶质细胞 NO 的产生及 TNF - α 、IL - 1 β 等炎症因子的释放,且与调控细胞外信号调节激酶(extracellular signal - regulated kinase,ERK)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen - activated protein kinase,MAPK)、NF - κ B 通路有关^[29]。川陈皮素能够抑制小胶质细胞激活和促炎细胞因子 IL - 1 β 、TNF - α 、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)等的分泌,并通过维持细胞氧化平衡

和阻断 NF - κ B 转录,减少脂多糖刺激的神经炎症和记忆障碍^[30]。神经炎症和自噬与抑郁症的发生发展密切相关,川陈皮素可用于治疗神经炎症并调节自噬,具有潜在的抗抑郁症作用,其机制是促进自噬并减弱脂多糖诱导的 NOD 样受体蛋白 3(NOD - like receptor protein 3,NLRP3)炎症小体激活,参与了该过程中的腺苷单磷酸激活的蛋白激酶(AMP - activated protein kinase,AMPK)途径^[31]。

2.3 治疗类风湿性关节炎 类风湿性关节炎的显著特征是 IL - 1、TNF - α 等促炎因子的持续产生。聚集蛋白聚糖酶 - 1/解聚素、金属蛋白酶的凝血酶敏感蛋白 - 4(A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motif - 4,ADAMTS - 4)和聚集蛋白聚糖酶 - 2/ADAMTS - 5 对类风湿性关节炎的关节软骨破坏有重要作用,川陈皮素可下调人滑膜纤维细胞中 IL - 1 β 介导的 ADAMTS - 4、ADMTS - 5 的 mRNA 表达,抑制关节炎小鼠滑膜纤维细胞中 ADAMTS - 4、ADAMTS - 5 的产生,还可抑制关节软骨中聚集蛋白聚糖酶介导的聚集蛋白聚糖的形成^[32]。Liu 等^[33]研究发现,川陈皮素可通过调控 Janus 激酶/信号转导与转录激活子 3(The Janus kinase/signal transducer and activator of tran - ions3,JAK/STAT3)途径抑制 IL - 21 诱导的成纤维细胞样滑膜细胞炎症因子表达,延缓类风湿性关节炎进展。

3 抗氧化应激作用

氧化应激是机体内氧化与抗氧化失衡的一种状态,正常情况下,机体氧化/抗氧化系统处于平衡状态,在有害因素刺激时,机体内氧化产物增加或抗氧化产物减少、缺乏,导致氧化应激。氧化应激被认为是导致认知功能障碍、糖尿病、缺血再灌注损伤等多种疾病以及衰老的重要因素。

3.1 改善认知功能障碍 认知功能障碍是帕金森、阿尔兹海默症等疾病的常见症状之一,氧化应激介导的脑损伤是造成认知功能障碍的重要因素。氧化应激促使神经细胞氧化 - 抗氧化失衡,大量活性氧富集,损伤神经元功能。氧化应激反应促使脑内 β - 淀粉样蛋白(amyloid β - protein,A β)的产生和聚集,A β 聚集会继续诱发氧化应激,促进自由基生成,损伤神经元细胞,导致细胞内 ROS 升高,引起膜脂损伤^[34]。研究发现,氧化损伤神经细胞生物膜稳定性降低,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)和谷胱甘肽(glutathione,GSH)的活性减弱,活性氧与脂质过氧化物丙二醛的含量增高,凋亡蛋白

酶 Caspase-3 活性显著增强。川陈皮素可以维持氧化损伤细胞膜的稳定性,提高 SOD、GSH 活性,降低活性氧、丙二醛含量及 Caspase-3 活性,发挥保护氧化损伤的神经细胞的作用^[35]。

3.2 治疗糖尿病 糖尿病患者由于长期高糖刺激及细胞功能异常,体内氧化应激水平增加,积聚大量活性氧,活性氧作用于人体器官或组织,导致一系列病理改变,如糖尿病肾病、糖尿病所致的神经细胞氧化损伤等。研究表明,川陈皮素可降低糖尿病肾病氧化应激^[36]。川陈皮素通过促胰岛素及胰岛素增敏作用、改善抗氧化防御系统减低糖尿病大鼠血糖,并改善其肝肾功能^[37]。持续高糖状态导致神经系统氧化应激,造成神经元损伤,引起多种疾病的产生和发展。川陈皮素还能通过上调核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-derived factor 2-related factor, Nrf2) 蛋白和血红素氧合酶 1 (Heme oxygenase-1, HO-1) 表达,减轻神经系统损伤,有效改善糖尿病大鼠认知功能^[38]。

3.3 改善缺血再灌注损伤 组织缺血时,抗氧化酶类无法合成,自由基积累,加剧缺血再灌注损伤。川陈皮素可调控缺血再灌注损伤大鼠肝组织和过氧化氢诱导的大鼠肝细胞线粒体自噬,降低活性氧水平,并上调自噬相关蛋白 LC3-II、Beclin1、Atg-1 的蛋白和 mRNA 表达水平^[39]。陈才等^[40]发现川陈皮素对减少心肌梗死面积和心肌细胞凋亡效果显著,可减轻缺血/再灌注损伤,其机制与抑制缺血/再灌注损伤过程中丙二醛生成、促进血清总超氧化歧酶生成、减轻氧化应激水平有关。

3.4 抗衰老 人们普遍认为,衰老可能是正常代谢或外部压力产生的过量活性氧对 DNA、蛋白质和脂质造成损伤的结果。氧化应激是心血管疾病、神经退行性疾病和癌症等与衰老相关的各种疾病的重要因素。川陈皮素通过降低线虫体内活性氧、丙二醛水平,提高抗氧化酶活性,延长线虫在高温、紫外辐射刺激下的寿命^[41]。川陈皮素可促进高脂肪饮食小鼠的健康衰老。在高脂肪饮食骨骼肌中,NOB-ROR 轴广泛激活线粒体呼吸链复合物 (mitochondrial respiratory chain, MRC) 的基因并强化 MRC 活性和结构,包括复合物 II 激活和超复合物形成。这些机制协同导致 ATP 的产生增加,活性氧水平降低^[42]。

4 改善组织纤维化

纤维化见于多种组织器官,主要病理改变为纤维结缔组织增多,实质细胞减少,最终导致器官结构

及功能损伤。组织内细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积是促进组织纤维化的重要因素^[43]。成纤维细胞在理化因素刺激下,释放胶原蛋白进行间质修复,过度的间质修补导致 ECM 沉积,造成组织纤维化,促进疾病进展,如肺纤维化、心肌纤维化、肠纤维化等。

4.1 改善肺纤维化 肺纤维化发展过程中,成纤维细胞在受到外部刺激的情况下,会释放 ECM 沉积于组织间隙,引起炎症细胞趋化,释放炎症因子,导致肺部成纤维细胞被进一步激活,最终促进肺纤维化的发生发展。网络药理学分析结果显示,川陈皮素可能通过 p53 信号通路、TNF 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、甲状腺激素信号通路和 MAPK 信号通路抑制成纤维细胞释放 ECM,从而减轻胶原沉积,发挥抗肺纤维化作用^[44]。

4.2 减轻心肌梗死后心肌纤维化导致的心脏病理性重塑 心肌梗死后由于心肌细胞死亡和冠状动脉血管阻塞,导致心肌纤维细胞生成 ECM 增加,修复受损的心肌组织,过度组织修复在梗死区域形成瘢痕,引起病理性心脏重塑,最终导心力衰竭^[45]。实验研究表明,川陈皮素可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 和 PPAR γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α), 抑制氧化应激反应,抑制心肌成纤维细胞释放 ECM 沉积,延缓心脏瘢痕形成,减轻心肌梗死后的病理性心脏重构^[46]。川陈皮素通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinases, JNK) 通路,减少活性氧产生,改善大鼠急性心肌梗死引起的心脏功能下降和心脏重构^[47]。此外,川陈皮素还能通过激活 PI3K/Akt 信号通路以及减少氧化应激抑制心肌细胞凋亡,减轻冠状动脉栓塞造成的心肌纤维化^[48]。

4.3 改善肠纤维化 炎症性肠病的一般病理特征是肠纤维化。持续的炎症反应可引起肠道黏膜反复损伤、修复,引起肌成纤维细胞的过度增殖和胶原沉积,最终导致瘢痕形成及肠壁纤维化,肠腔狭窄或梗阻以及脓肿等并发症,严重影响着患者生活质量。川陈皮素可以减少结肠炎小鼠的炎症症状,下调促炎细胞因子 IL-6、TNF、趋化因子 (C-C motif ligand 2, CCL2) 的表达,减少纤维化胶原的沉积和表达,发挥抑制肠纤维化作用^[49]。

5 其他作用

5.1 降血脂 高血脂是导致心脑血管疾病的重要

因素,血脂水平升高会导致肥胖、动脉粥样硬化、冠心病等疾病,心脑血管疾病的发生发展和血脂水平密切相关。川陈皮素能有效降低高脂饲养大鼠血清中总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白水平,降低动脉粥样硬化指数,改善肝细胞脂肪变性,预防脂肪肝^[50]。Sarawoot等^[51]研究发现,川陈皮素能够显著增加高脂饮食大鼠血浆脂联素水平,上调肝脂联素受体1水平,下调还原型辅酶Ⅱ氧化酶亚基gp91phox表达,减轻高脂饮食诱导的脂肪肝。

5.2 降血压 高血压是心脑血管疾病、肾衰竭等疾病的高危因素。川陈皮素可靶向血管内皮细胞,调节内皮细胞分泌功能,升高血液一氧化氮和前列腺素水平,降低高血压大鼠血压,疗效优于其他降压药物^[52]。有研究者考察川陈皮素对NOS抑制剂L-NAME诱导的高血压大鼠血管功能障碍和重塑的影响,发现川陈皮素可通过减低主动脉壁厚度、横截面积、血管平滑肌细胞和胶原沉积发挥抗高血压作用,其机制与Nrf-2/HO-1/MMP信号通路的恢复有关^[53]。

6 结语及展望

川陈皮素药理活性广泛,包括阻滞癌细胞周期、促进癌细胞凋亡、抑制肿瘤细胞转移、抑制肿瘤血管生成,与化疗药物协同发挥抗肿瘤作用;抑制炎症因子分泌、调控炎症信号通路,发挥抗炎效应;调节氧化应激,发挥神经保护作用,治疗糖尿病病变,减轻缺血再灌注损伤;改善组织纤维化,干预肺纤维化、肠纤维化及心梗后心脏纤维化导致的心脏重塑;还可起到降血脂、降血压的作用。川陈皮素药理活性广泛,可用于多种疾病的治疗,具有很大的开发潜力。

目前,对川陈皮素的研究尚有不足之处:①川陈皮素药理活性涉及多条信号通路相互作用的多维分子网络,调控机制未完全阐明。②川陈皮素的治疗作用是通过多靶点途径实现的,目前药理研究大多围绕单一靶点或单一途径,具有局限性。③川陈皮素与其他中药有效组分配伍能否发挥协同增效作用,尚待进一步研究。因此,未来研究首先应借助具体通路激动剂、通路抑制剂、基因沉默、基因敲除、高表达等方法,探讨川陈皮素调控多维分子网络与相应药理作用的关系,揭示其发挥药理作用的机制;其次,采用配体-受体结合实验、靶分子共定位、免疫共沉淀等方法论证川陈皮素的多途径、多靶点作用;再次,结合中医理论,应用现代分子生物学技术,研

究川陈皮素在体内的药物代谢过程,促进川陈皮素的药物研发。

参考文献:

[1] 宋保兰. 陈皮药理作用[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(8): 132-133, 160.
SONG B L. Chenpi pharmacological action[J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2014, 28(8): 132-133, 160.

[2] 舒尊鹏, 胡书法, 翟亚东, 等. 中药枳壳化学成分及药理作用研究[J]. 科技创新与应用, 2012(17): 8-9.
SHU Z P, HU S F, ZHAI Y D, et al. Study on chemical constituents and pharmacological effects of Fructus Aurantii[J]. Technol Innov Appl, 2012(17): 8-9.

[3] 郑国栋, 周芳, 蒋林, 等. 高速逆流色谱分离制备广陈皮中多甲氧基黄酮类成分的研究[J]. 中草药, 2010, 41(1): 52-55.
ZHENG G D, ZHOU F, JIANG L, et al. Isolation and purification of polymethoxylated flavonoids from Pericarpium Citri Reticulatae by high-speed counter-current chromatography[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2010, 41(1): 52-55.

[4] 刘辰, 马青云, 王旭, 等. 陈皮中多甲氧基黄酮类成分的高效分离及其抑制 SARS-CoV-2 3CLpro 的潜在活性研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2021, 23(12): 4622-4631.
LIU C, MA Q Y, WANG X, et al. Study on efficient separation of polymethoxylated flavones from citri reticulatae pericarpium and their potential inhibitory activity against SARS-CoV-2 3CLpro[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(12): 4622-4631.

[5] 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.
ZHU H J, ZHAO D, CUI H X, et al. Tissue distribution of hesperidin and nobiletin in rats by UPLC-MS[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(1): 52-56.

[6] SUN Y, HAN Y H, SONG M Y, et al. Inhibitory effects of nobiletin and its major metabolites on lung tumorigenesis[J]. Food Funct, 2019, 10(11): 7444-7452.

[7] YOUSEF E H, EL-MESERY M E, HABEEB M R, et al. Polo-like kinase 1 as a promising diagnostic biomarker and potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biol, 2020, 42(4): 1010428320914475.

[8] 张阳, 姜华茂. 川陈皮素对人前列腺癌 DU145 细胞生长的抑制作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(6): 1260-1266, 1352.
ZHANG Y, JIANG H M. Inhibitory effect of nobiletin on growth of human prostate cancer DU145 cells and its mechanism[J]. J Jilin Univ Med Ed, 2020, 46(6): 1260-1266, 1352.

[9] 管晓琳, 罗刚, 朱玲, 等. 川陈皮素诱导非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡的研究[J]. 中国药科大学学报, 2006, 37(5): 443-446.
GUAN X L, LUO G, ZHU L, et al. Inhibition of nobiletin on human non-small cell lung cancer cell line A549[J]. J China Pharm Univ, 2006, 37(5): 443-446.

[10] JIANG H, CHEN H Q, JIN C, et al. Nobiletin flavone inhibits the

- growth and metastasis of human pancreatic cancer cells via induction of autophagy, G0/G1 cell cycle arrest and inhibition of NF- κ B signalling pathway[J]. J BUON, 2020, 25(2): 1070-1075.
- [11] 杨涛, 费振海, 钟兴明. Caspase 家族与细胞凋亡的研究进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(18): 2083-2087, 2091.
- YANG T, FEI Z H, ZHONG X M. Research progress of caspase family and apoptosis[J]. Zhejiang Med J, 2018, 40(18): 2083-2087, 2091.
- [12] 刘大锐, 李报春, 李怀东. 细胞凋亡核心基因 Caspase 家族的研究进展[J]. 中国医药导刊, 2020, 22(11): 800-805.
- LIU D R, LI B C, LI H D. Research progress in caspase family of apoptosis core gene[J]. Chin J Med Guide, 2020, 22(11): 800-805.
- [13] 罗刚, 曾云, 朱玲, 等. 川陈皮素对肺癌的增殖抑制作用及其机制[J]. 四川大学学报(医学版), 2009, 40(3): 449-453.
- LUO G, ZENG Y, ZHU L, et al. Inhibition effect and its mechanism of nobiletin on proliferation of lung cancer cells[J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed, 2009, 40(3): 449-453.
- [14] 郑亚琴, 李淑珍, 李巧稚, 等. 川陈皮素诱导人卵巢癌细胞(H08910)的凋亡效应[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2017, 51(6): 487-491, 496.
- ZHENG Y Q, LI S Z, LI Q Z, et al. Effects of nobiletin on apoptosis of human ovarian cancer cells(H08910)[J]. J Harbin Med Univ, 2017, 51(6): 487-491, 496.
- [15] 杨岩涛, 肖佳妹, 杨岩, 等. 基于上皮间质转化的人参活性成分抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(16): 5052-5061.
- YANG Y T, XIAO J M, YANG Y, et al. Research progress on antitumor effects of active components from Panax ginseng based on epithelial interstitial transformation[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(16): 5052-5061.
- [16] 周展, 李赓. 黑色素瘤缺乏因子2在宫颈癌组织中的表达及其通过调节自噬对宫颈癌组织转移的影响[J]. 中国性科学, 2021, 30(9): 55-59.
- ZHOU Z, LI Y. Expression of AIM2 in cervical cancer tissues and its effect on cervical cancer metastasis by regulating autophagy[J]. Chin J Hum Sex, 2021, 30(9): 55-59.
- [17] 郑晖, 王龙. 川陈皮素通过诱导细胞自噬抑制宫颈癌细胞侵袭能力[J]. 职业与健康, 2019, 35(13): 1770-1773.
- ZHENG H, WANG L. Effect of nobiletin inhibiting human cervical carcinoma cells invasion by inducing autophagy[J]. Occup Health, 2019, 35(13): 1770-1773.
- [18] ASHRAFIZADEH M, ZARRABI A, SABERIFAR S, et al. Nobiletin in cancer therapy: how this plant derived-natural compound targets various oncogene and onco-suppressor pathways[J]. Biomedicines, 2020, 8(5): 110.
- [19] GAO X J, LIU J W, ZHANG Q G, et al. Nobiletin inhibited hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition of lung cancer cells by inactivating of Notch-1 signaling and switching on miR-200b[J]. Pharmazie, 2015, 70(4): 256-262.
- [20] RICCARDI C, NAPOLITANO E, PLATELLA C, et al. Anti-VEGF DNA-based aptamers in cancer therapeutics and diagnostics[J]. Med Res Rev, 2021, 41(1): 464-506.
- [21] SP N, KANG D Y, JOUNG Y H, et al. Nobiletin inhibits angiogenesis by regulating src/FAK/STAT3-mediated signaling through PXN in ER α breast cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 935.
- [22] CHEN J C, CHEN A Y, HUANG H Z, et al. The flavonoid nobiletin inhibits tumor growth and angiogenesis of ovarian cancers via the Akt pathway[J]. Int J Oncol, 2015, 46(6): 2629-2638.
- [23] LI N, ZHANG Z H, JIANG G D, et al. Nobiletin sensitizes colorectal cancer cells to oxaliplatin by PI3K/Akt/MTOR pathway[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2019, 24(2): 303-312.
- [24] MA Y R, REN X, PATEL N, et al. Nobiletin, a citrus polymethoxy-flavone, enhances the effects of bicalutamide on prostate cancer cells via down regulation of NF- κ B, STAT3, and ERK activation[J]. RSC Adv, 2020, 10(17): 10254-10262.
- [25] FENG, SEN-LING. Nobiletin potentiates paclitaxel anticancer efficacy in A549/T xenograft model: Pharmacokinetic and pharmacological study[J]. Phytomedicine, 2020, 67: 153141.
- [26] 陈俊. 川陈皮素对 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞损伤的保护作用[J]. 现代食品科技, 2019, 35(10): 44-49.
- CHEN J. The protective effect of nobiletin on lipopolysaccharides(LPS)-induced RAW 264.7 cell injury[J]. Mod Food Sci Technol, 2019, 35(10): 44-49.
- [27] 任雪, 石凯欣, 张震, 等. 广陈皮中多甲氧基黄酮提取物对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 华中农业大学学报, 2021, 40(3): 248-255.
- REN X, SHI K X, ZHANG Z, et al. Protective effects of polymethoxyflavones extract from Citrus reticulata "Chachi" on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice[J]. J Huazhong Agric Univ, 2021, 40(3): 248-255.
- [28] LI W F, ZHAO R Q, WANG X M, et al. Nobiletin-ameliorated lipopolysaccharide-induced inflammation in acute lung injury by suppression of NF- κ B pathway in vivo and Vitro[J]. Inflammation, 2018, 41(3): 996-1007.
- [29] CUI Y J, WU J J, JUNG S C, et al. Anti-neuroinflammatory activity of nobiletin on suppression of microglial activation[J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(11): 1814-1821.
- [30] QI G Y, MI Y S, FAN R, et al. Nobiletin protects against systemic inflammation-stimulated memory impairment via MAPK and NF- κ B signaling pathways[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(18): 5122-5134.
- [31] 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.
- [32] 李君丽, 孙薇, 席忠新, 等. 中药单体成分治疗类风湿关节炎研究进展[J]. 中药材, 2012, 35(8): 1355-1360.
- LI J L, SUN L, XI Z X, et al. Research progress of traditional Chinese medicine monomer components in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. J Chin Med Mater, 2012, 35(8): 1355-1360.
- [33] LIU Z. Nobiletin suppresses IL-21/IL-21 receptor-mediated inflammatory response in MH7A fibroblast-like synoviocytes (FLS): an implication in rheumatoid arthritis[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 875: 172939.

[34]倪嘉纘,陈平,刘琼,等. 阿尔茨海默病的防治策略研究进展[J]. 深圳大学学报(理工版),2013,30(4):331-348.
NI J Z, CHEN P, LIU Q, et al. Advance reseach on strategies for the prevention of Alzheimer's disease[J]. J Shenzhen Univ Sci Eng, 2013, 30(4):331-348.

[35]YAN-HUA, LU. Protective effects of the citrus flavanones to PC12 cells against cytotoxicity induced by hydrogen peroxide[J]. Neurosci Lett, 2010, 484(1):6-11.

[36]李会英,赵晓丽,王丽,等. 川陈皮素对高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞炎症因子和氧化应激水平的影响[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(20):2537-2542.
LI H Y, ZHAO X L, WANG L, et al. Effects of nobiletin on high glucose-induced inflammatory cytokines and oxidative stress in rat mesangial cells[J]. Chin J New Drugs, 2019, 28(20):2537-2542.

[37]田玉娜,梁宏霞,郑佳,等. 川陈皮素对糖尿病认知功能障碍大鼠神经细胞损伤改善的实验研究[J]. 现代预防医学, 2019, 46(12):2231-2234.
TIAN Y N, LIANG H X, ZHENG J, et al. Effects of nobiletin on nerve cell injury and related protein expression in diabetic rats with cognitive impairment[J]. Mod Prev Med, 2019, 46(12):2231-2234.

[38]ALI A M, GABBAR M A, ABDEL-TWAB S M, et al. Antidiabetic potency, antioxidant effects, and mode of actions of Citrus reticulata fruit peel hydroethanolic extract, hesperidin, and quercetin in nicotineamide/streptozotocin-induced wistar diabetic rats[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:1730492.

[39]杨超君,王跃武,周开珩. 川陈皮素防治肝缺血再灌注损伤的作用机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(8):2343-2350.
YANG C J, WANG Y W, ZHOU K H. Protective effect and mechanism of nobiletin on hepatic ischemia reperfusion injury[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(8):2343-2350.

[40]陈才,吴继雄,王槐,等. 川陈皮素后处理减轻心肌缺血再灌注损伤时细胞凋亡[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(7):944-950.
CHEN C, WU J X, WANG L, et al. Nobiletin post-conditioning attenuates myocardial cell apoptosis following myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Acta Univ Med Anhui, 2016, 51(7):944-950.

[41]YANG X Y, WANG H, LI T, et al. Nobiletin delays aging and enhances stress resistance of Caenorhabditis elegans[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(1):341.

[42]NOHARA K, MALLAMPALLI V, NEMKOV T, et al. Nobiletin fortifies mitochondrial respiration in skeletal muscle to promote healthy aging against metabolic challenge[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):3923.

[43]ZHANG M J, ZHANG S. T cells in fibrosis and fibrotic diseases[J]. Front Immunol, 2020, 11:1142.

[44]彭文潘,徐泳,韩迪,等. 基于网络药理学和实验验证探讨陈皮抗肺纤维化的分子机制[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(2):103-111.

PENG W P, XU Y, HAN D, et al. To explore the mechanism of Chenpi in the treatment of pulmonary fibrosis based on network pharmacology and experimental verification[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 37(2):103-111.

[45]段文莉,魏庆双,吴美平. 基于心脏成纤维细胞探讨心肌梗死后心肌纤维化的研究进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(23):3698-3703.

DUAN W L, WEI Q S, WU M P. Exploration of research progress of myocardial fibrosis after myocardial infarction based on cardiac fibroblasts[J]. World Chin Med, 2020, 15(23):3698-3703.

[46]ZHOU Y F, YIN T, SHI M S, et al. Nobiletin attenuates pathological cardiac remodeling after myocardial infarction via activating PPAR γ and PGC1 α [J]. PPAR Res, 2021, 2021:9947656.

[47]LIU Z M, GAO Z M, ZENG L H, et al. Nobiletin ameliorates cardiac impairment and alleviates cardiac remodeling after acute myocardial infarction in rats via JNK regulation[J]. Pharmacol Res Perspect, 2021, 9(2):e00728.

[48]MAO Q, LIANG X L, WU Y F, et al. Nobiletin protects against myocardial injury and myocardial apoptosis following coronary microembolization via activating PI3K/Akt pathway in rats[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2019, 392(9):1121-1130.

[49]HAGENLOCHER Y, COMMERINGER S, HELD A, et al. Nobiletin acts anti-inflammatory on murine IL-10 colitis and human intestinal fibroblasts[J]. Eur J Nutr, 2019, 58(4):1391-1401.

[50]冯孔龙,朱晓艾,陈彤,等. 川陈皮素对高脂膳食诱导大鼠的降脂减肥及预防脂肪肝形成作用[J]. 食品科学, 2018, 39(1):213-220.

FENG K L, ZHU X A, CHEN T, et al. Hypolipidemic and anti-obesity effect of nobiletin and its role in prevention of fatty liver in high fat diet-fed rats[J]. Food Sci, 2018, 39(1):213-220.

[51]SARAWOOT, BUNBUPHA. Nobiletin alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease by modulating AdipoR1 and gp91phox expression in rats[J]. J Nutr Biochem, 2021, 87:108526.

[52]祁云龙,李淑珍,朱大岭. 川陈皮素对高血压大鼠的血压调节作用及机制[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2019, 53(1):35-38, 43.
QI Y L, LI S Z, ZHU D L. Role of nobiletin in blood pressure regulation in hypertension rats and its mechanism[J]. J Harbin Med Univ, 2019, 53(1):35-38, 43.

[53]POTUE P, WUNPATHE C, MANEESAI P, et al. Nobiletin alleviates vascular alterations through modulation of Nrf-2/HO-1 and MMP pathways in l-NAME induced hypertensive rats[J]. Food Funct, 2019, 10(4):1880-1892.

收稿日期:2022-10-23

作者简介:杨静帆(1998-),女,河南洛阳人,硕士研究生,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病机制。

通信作者:秦燕勤,女,医学博士,助理研究员,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病机制及配伍规律。E-mail:qinyan-qin1990@126.com

编辑:吴楠