

魏静, 宋若兰, 陈翔, 等. 新甲基橙皮苷二氢查耳酮及合成前体药理作用研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(23): 436–449. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022010176

WEI Jing, SONG Ruolan, CHEN Xiang, et al. Research Progress on Pharmacological Activities of Neohesperidin Dihydrochalcone and Its Synthetic Precursors[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(23): 436–449. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022010176

· 专题综述 ·

# 新甲基橙皮苷二氢查耳酮及合成前体药理作用研究进展

魏 静<sup>1</sup>, 宋若兰<sup>1</sup>, 陈 翔<sup>2</sup>, 王振东<sup>3</sup>, 董 英<sup>1</sup>, 钟祥健<sup>1</sup>, 吕 芳<sup>1</sup>, 折改梅<sup>1,\*</sup>

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488;

2. 桓台史氏医院, 山东淄博 256405;

3. 山东奔月生物科技股份有限公司, 山东东营 257000)

**摘 要:** 新甲基橙皮苷二氢查耳酮 (Neohesperidin dihydrochalcone, NHDC) 是一种无毒、高甜度、低热量的甜味剂, 具有增甜、增香、掩盖苦味、修饰风味的功能与抗氧化、抗炎、降血脂等药理活性, 在食品及医药领域具有一定的开发潜力。当前 NHDC 的合成前体主要包括橙皮苷 (Hesperidin, HSD)、新橙皮苷 (Neohesperidin, NHP) 和柚皮苷 (Naringin, NRG), 具有抗氧化、保护肝肾、抑菌和改善胃肠道等多种生物学活性。NHDC 的药理研究相对具有发展进程缓慢、研究系统欠缺、机制深度缺乏等特点。本文以 NHDC 及其合成前体为关键词在 SciFinder、Web of Science、CNKI 等科学数据库中进行检索, 综述了 NHDC 的药理作用和机制, 并对其合成前体的药理研究进展进行总结, 以期对 NHDC 的进一步综合利用和开发高附加值产品提供参考。

**关键词:** 新甲基橙皮苷二氢查耳酮, 橙皮苷, 新橙皮苷, 柚皮苷, 药理作用

中图分类号: R961

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)23-0436-14

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022010176



本文网刊:

## Research Progress on Pharmacological Activities of Neohesperidin Dihydrochalcone and Its Synthetic Precursors

WEI Jing<sup>1</sup>, SONG Ruolan<sup>1</sup>, CHEN Xiang<sup>2</sup>, WANG Zhendong<sup>3</sup>, DONG Ying<sup>1</sup>, ZHONG Xiangjian<sup>1</sup>,  
LÜ Fang<sup>1</sup>, SHE Gaimei<sup>1,\*</sup>

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2. Huantai County Shishi Hospital, Zibo 256405, China;

3. Shandong Benyue Biological Technology Co., Ltd., Dongying 257000, China)

**Abstract:** Neohesperidin dihydrochalcone (NHDC) is a sweetener with non-toxic, highly sweet and low-calorie characteristics. It has abilities of adding sweetness, adding fragrance and masking the bitterness, together with modifying flavours, as well as pharmacological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, hypolipidemic and has potential for development in the fields of food and pharmaceutical. NHDC is usually obtained by hydrogenated reduction of neohesperidin (NHP) after hydrolysis under alkaline conditions, while neohesperidin is synthesized from hesperidin (HSD) and naringenin (NRG), they are called as synthesis precursors of NHDC. The synthetic precursors of NHDC have various biological activities, including antioxidant, liver and kidney protection, antibacterial and improving gastrointestinal function, etc. The pharmacological effects of NHDC are characterized by slow development process, lack of research systems and lack of depth of mechanisms compared to other dihydrochalcone compounds. In this paper, we searches the scientific databases including SciFinder, Web of Science and CNKI with the keywords of NHDC and its synthetic precursors, and reads its relevant literature. The pharmacological activity is systematically discussed and synthetic

收稿日期: 2022-01-21

作者简介: 魏静 (1996-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中 (民族) 药药效成分和新药创制研究, E-mail: Radiant\_JJ@163.com。

\* 通信作者: 折改梅 (1976-), 女, 博士, 研究员, 研究方向: 中 (民族) 药药效成分和新药创制研究, E-mail: shegaimei@126.com。

precursors mechanism is summarized for the NHDC, which will provide reference for the further utilization and development of NHDC and produce high value-added products in future.

**Key words:** neohesperidin dihydrochalcone (NHDC); hesperidin (HSD); neohesperidin (NHP); naringin (NRG); pharmacological activities

新甲基橙皮苷二氢查耳酮(Neohesperidin dihydrochalcone, NHDC)为高甜度、低热量的甜味剂,于1994年被欧盟批准作为食品甜味剂在食品行业中应用,其甜度为蔗糖的1500~1800倍,是目前研究人员所发现的最佳药用甜味剂和屏味剂<sup>[1-3]</sup>。随着NHDC在食品、营养学等行业中应用增多,近几年NHDC的药理研究逐渐成为关注热点。现代药理学研究表明,NHDC并不会抑制口服耐受的建立,从而避免诱导食物过敏<sup>[2]</sup>。此外,除对稳定的自由基和活性氧有显著的剂量依赖性清除作用<sup>[4-7]</sup>,还具有保护肝脏<sup>[5,8]</sup>和降血脂<sup>[9]</sup>等药理作用,有望用作保肝剂、治疗或预防脂质水平升高疾病新原料等<sup>[1]</sup>,但其生物学特性和临床应用需要更深入的研究。

目前国内多集中于NHDC的制备工艺研究,其合成方法日臻成熟,但药理作用及相关机制研究较少<sup>[1,3,10-11]</sup>。当前多采用橙皮苷(Hesperidin, HSD)以生物合成法或由柚皮苷(Naringin, NRG)以化学合成法制备新橙皮苷(Neohesperidin, NHP),再由NHP在碱性条件下经氢化还原后得到NHDC<sup>[1]</sup>。NHDC合成前体的药理作用研究较为成熟,涉及心血管系统、神经系统和生殖系统等多个方面,具有多种生物学特性,如抗癌<sup>[12-14]</sup>、抗氧化<sup>[15-17]</sup>、抗炎<sup>[18-19]</sup>、降血糖<sup>[20-22]</sup>、降血脂<sup>[23-25]</sup>、保护肝脏<sup>[26-27]</sup>等作用,对人体健康有益<sup>[28-30]</sup>。故鉴于其合成前体广泛的药理作用,本文主要对NHDC及其合成前体代表性文献中的药理作用进行综述并分析,以期对功能性甜味剂NHDC后续开发提供理论信息。

## 1 NHDC 的合成及合成前体结构

NHDC为二氢查耳酮类化合物,通常认为是一种半合成的糖苷查耳酮,分子式为 $C_{28}H_{36}O_{15}$ ,糖基为新橙皮糖,由L-鼠李糖基通过 $\alpha$ -1,2-糖苷连接到 $\beta$ -葡萄糖苷残基组成<sup>[31]</sup>。本研究团队在多叶棘豆植物中发现有天然的NHDC存在<sup>[32]</sup>,其含量无法满足市场需求。为实现大规模工业化生产,市场多由HSD、NHP和NRG等前体进行合成<sup>[33]</sup>。HSD分子式为 $C_{28}H_{34}O_{15}$ ,化学名称为橙皮素-7-芸香糖苷<sup>[34]</sup>;NHP为HSD的异构体,两者区别在于HSD糖基中鼠李糖连接葡萄糖的6位,NHP糖基中鼠李糖连接葡萄糖的2位<sup>[35]</sup>;NRG分子式为 $C_{27}H_{32}O_{14}$ ,由柚皮素和新橙皮糖组成<sup>[36]</sup>。NHDC及其合成前体结构如图1所示。

HSD、NHP和NRG多存在于芸香科下属柑橘属植物的果皮中,以糖苷形式存在,是柑橘属中黄酮类化合物的主要成分。工业上多以NHP为原料在碱性条件下开环得到NHDC。随着市场需求量的增加,直接从柑橘果实中提取NHP已无法满足市场需求,现通常为化学合成所得<sup>[37]</sup>。合成的方式有2种:a.生物法合成:以HSD为原料,在生物酶的作用下将其转化为NHP;b.化学法合成:以NRG为原料,通过催化剂催化羟醛缩合反应合成NHP,再进一步以常规加氢法或非常规加氢法得到NHDC<sup>[33]</sup>。

## 2 药理作用研究进展

在过去的时间内,研究人员开展了各种体内外

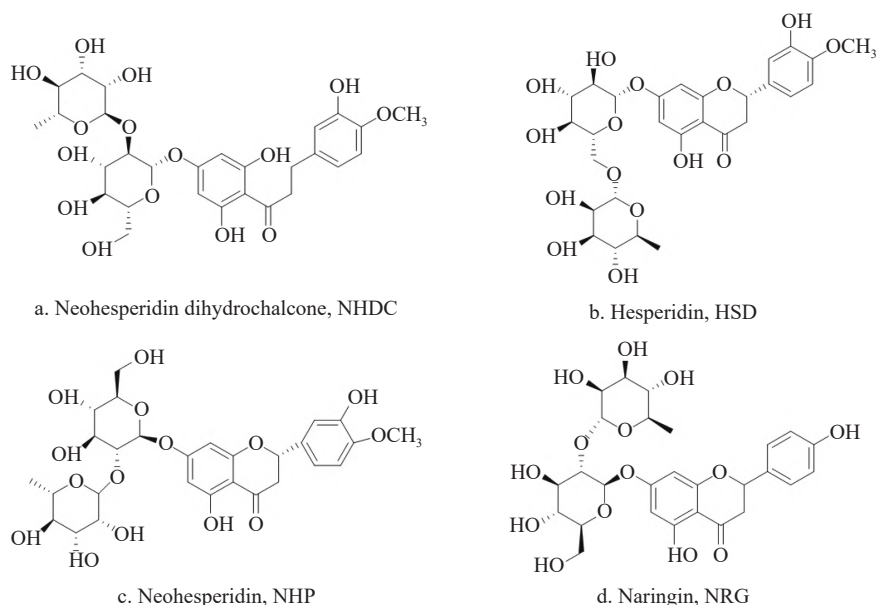


图1 新甲基橙皮苷二氢查耳酮及其合成前体结构<sup>[1, 34-36]</sup>

Fig.1 Chemical structures of neohesperidin dihydrochalcone and its synthetic precursors<sup>[1, 34-36]</sup>

实验来评价 NHDC 及其合成前体的药理作用, 包括抗氧化、抑菌、抗炎、保护肝脏和降脂等。

## 2.1 抗氧化作用

黄酮类化合物多具有较强的抗氧化作用, 不仅能直接清除自由基, 还能通过激活抗氧化酶<sup>[38]</sup>、抑制氧化酶<sup>[39]</sup>、缓解一氧化氮<sup>[40]</sup>、提高尿酸水平<sup>[41]</sup>等途径防止组织损伤, 预防多种氧化应激损伤或其他机制对组织造成的损害<sup>[29]</sup>。NHDC、HSD、NHP 及 NRG 均为黄酮类化合物, 具有良好的自由基清除活性。

NHDC 对体内外氧化损伤均具有保护作用。Hu 等<sup>[5]</sup>实验表明, NHDC 能够有效缓解 CCl<sub>4</sub> 诱导的氧化损伤, 表现为显著恢复过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-px)活性以及谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平, 下调 CCl<sub>4</sub> 诱导的核因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)、细胞凋亡蛋白酶 caspase-3 和 caspase-8 等表达。Choi 等<sup>[6]</sup>和 Suarez 等<sup>[7]</sup>研究发现 NHDC 对不同的活性自由基和氧自由基具有清除作用, 对 O<sub>2</sub><sup>-</sup>自由基、OH 自由基、非酶性脂质过氧化、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和 HOCl 的抑制作用分别为 31.53%~84.62%、6.00%~23.49%、15.43%~95.33%、73.5%±0.9% 和 93.5%±2.9%; 其中 NHDC 对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和次氯酸(HOCl)抑制作用最佳。这些结果表明 NHDC 是一种有效的抗氧化剂。

HSD 通过抑制氧化应激产生抗氧化作用。Aksu 等<sup>[15]</sup>在黏菌素诱导的生殖损伤模型中发现 HSD 显著降低睾丸氧化应激水平, 如丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平明显降低, GSH、GSH-px 水平明显升高, 睾丸组织中 caspase-3 的表达水平降低, 但 HSD 组内无统计学差异。Raushan 等<sup>[42]</sup>研究发现 HSD 在高脂血症模型中可减弱氧化还原稳态的改变。与高脂饮食(high-fat diet, HFD)组相比, HSD 组大鼠细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)显著降低,

MDA、蛋白羰基(protein carbonyl, PCO)和人晚期氧化蛋白产物(oxidation of plasma protein, AOPP)水平显著降低。Estruel 等<sup>[43]</sup>研究发现 HSD 可以预防运动引起的氧化应激, 提高运动能力, 既防止了额外衰竭试验诱导的 ROS 产生, 又避免了胸腺和脾脏中 SOD 和 CAT 活性的降低。Elhelaly 等<sup>[44]</sup>发现 HSD 和地奥司明(diosmin, DS)联合使用显著降低了丙酰胺(acrylamide, AA)诱导的血清和组织的生化改变, 改善了 AA 暴露引起的炎症反应和氧化损伤。

NHP 对 DPPH 自由基和 ABTS<sup>+</sup>自由基有一定的清除能力, 其半抑制浓度(the half maximal inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>)分别为 29.54 mg/mL 和 22.54  $\mu$ g/mL<sup>[16]</sup>, 贾富霞等<sup>[45]</sup>用最小二乘法回归方法, 以总抗氧化活性指标结果进行回归分析, 相对于柚皮苷、野漆树苷等成分, NHP 与 DPPH 自由基、ABTS<sup>+</sup>自由基和总抗氧化能力正相关的药效组分相关性最强。

NRG 具有较强的体内外抗氧化活性, 其体外具有超氧化物自由基清除活性、黄嘌呤氧化酶抑制活性、抑制 ROS、抑制脂质过氧化等作用, 特别在活性氧相关疾病中发挥重要作用。龙江宜等<sup>[46]</sup>研究发现 NRG 通过降低 CC 类趋化因子配体 2(chemokine CC motif ligand 2, CCL<sub>2</sub>)的海马氧化应激反应, 抑制 caspase-8、caspase-3 信号凋亡通路, 下调相关凋亡基因, 对抗 CCl<sub>2</sub> 引起的神经元结构损伤, 改善 CCl<sub>2</sub> 诱导的学习记忆损害和认知障碍。Chen 等<sup>[17]</sup>研究表明, NRG 能够通过调节 Nrf2 信号通路, 抑制长期氧化应激导致的抗氧化剂消耗, 用以维持肺部氧化系统平衡。NHDC 及其合成前体抗氧化通路作用机制如图 2 所示。

## 2.2 抑菌作用

NHDC 及其合成前体均为黄酮类化合物, 具有抗有害微生物的作用。常见的抗菌机制包括: 抑制核酸合成、影响生物膜形成而抑制细胞质功能和影响

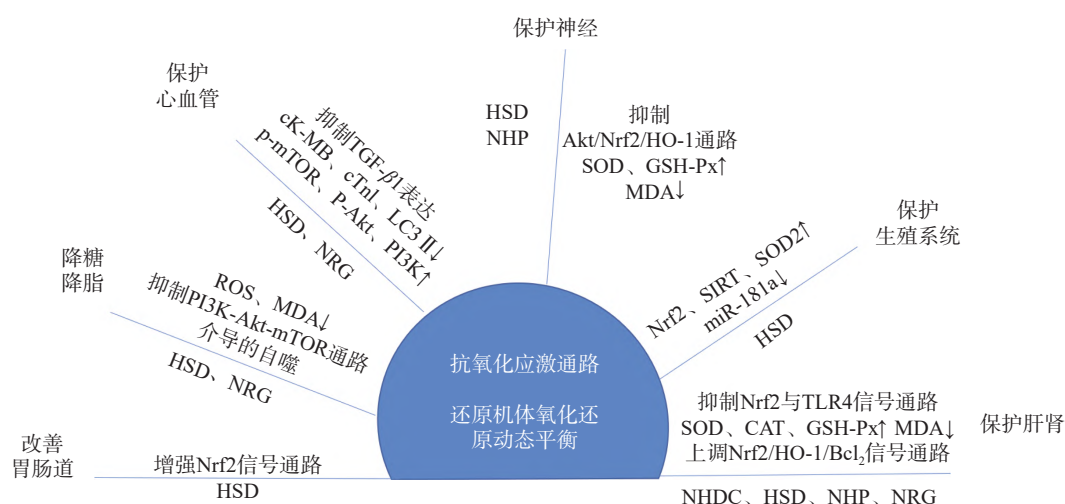


图 2 NHDC 及其合成前体抗氧化通路作用机制<sup>[5-7, 15-17]</sup>

Fig.2 Action mechanism of NHDC and its synthetic precursors in the antioxidant pathway<sup>[5-7, 15-17]</sup>

某些关键酶的相互作用等<sup>[46]</sup>。HSD 抑菌效果无种属特异性,具有广谱的抑菌活性,可作为广谱抑菌药物进行开发。张启焕等<sup>[47]</sup>和 Jin 等<sup>[48]</sup>采用平板法和琼脂稀释法检测抑菌活性,结果表明 HSD 可以抑制青霉菌生长半径和孢子形成,对六种菌(大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、伤寒沙门氏菌、阴沟肠杆菌、粪肠球菌、表皮葡萄球菌)均具有抑制作用,效果随浓度的增加而增加。

Du 等<sup>[49]</sup>用 TLIM 脂肪酶对毛孢热霉进行抑菌活性研究,试验结果表明,当 NHP 浓度为 50 mg/mL 时,生长抑制区为 24.2 mm;当 NHDC 浓度为 50 mg/mL 时,生长抑制区为 26.3 mm,对抑制革兰氏阴性菌有很大的改善作用,但抑菌作用仍不如新橙皮苷酯衍生物,可能与衍生物较高的亲脂性相关。左龙亚等<sup>[50]</sup>采用菌丝生长速率法研究柠檬果皮中多酚物质抑菌活性,表明 NHP 为柠檬果皮提取物抑菌性检测中最佳作用因子之一,相关系数为 0.869。Zhao 等<sup>[51]</sup>研究表明 NRG 能显著提高细菌(大肠杆菌和金黄色葡萄球菌)的氧化应激,有效地抑制假单胞菌的生物膜形成,导致细菌 RNA 与 DNA 的泄露,并对牙周病原菌和常见的口腔微生物也具有一定的抑制作用。

### 2.3 抗炎作用

炎症是血管组织对有害刺激的复杂生物反应的一部分,如存在病原体、受损细胞或刺激物<sup>[52]</sup>。尽管炎症是对组织损伤的正常反应,若不加以控制,可能会导致慢性自身免疫性疾病<sup>[53]</sup>。天然植物中 HSD、NRG 和 NHP 等黄酮类化合物,已被证明具有良好的抗炎效果。Shi 等<sup>[4]</sup>发现 NHDC 对百草枯(paraquat, pq)所致小鼠急性肝损伤具有很强的抗炎作用,表现为显著抑制 pq 诱导的 NF- $\kappa$ B 表达和线粒体驱动的凋亡信号,对肝损伤起到有效的保护作用。

HSD 具有抗炎作用,在化学性炎症诱导模型、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)模型中得到验证,抗炎作用与降低炎症因子过表达等相关。Li 等<sup>[18]</sup>首次发现 HSD 能降低皮肤组织中环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的过表达和炎症细胞的浸润,对 RAW264.7 细胞的迁移有剂量依赖性的抑制作用。Wang 等<sup>[54]</sup>研究表明, HSD 能有效减轻 COPD 小鼠肺组织炎症反应和细胞死亡, HSD 高剂量组小鼠支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BLAF)中 IL-6、白细胞介素 8(interleukin8, IL-8)水平及肺髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性均有效下降,肺组织中沉默信息调节因子(silence information regulator 1, SIRT1)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活子 1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )、磷酸化 p-65(p-p65)的表达水平提高,为 HSD 治疗 COPD 提供了研究依据。

NHP 在大多炎症模型中具有良好的抗炎作用,

如对皮肤炎症表现出良好的抑制作用,具有一定的抗过敏开发价值<sup>[55]</sup>。但 Hamdan 等<sup>[56]</sup>研究发现 NHP 与吡哆美辛联用能显著加重消炎痛给药后胃的损伤,表现为胃溃疡指数升高和胃组织病理改变,加重了溃疡的形成,具有促炎症特性,其部分原因可能是诱导大鼠胃细胞 DNA 断裂,并增加了 COX-2 的表达,导致胃损伤加重。因此,最好在炎症条件下避免 NHP 与吡哆美辛联用,避免溃疡恶化。

NRG 在体内外均可发挥抗炎作用。Ahmad 等<sup>[57]</sup>研究表明, NRG 能够抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和 IL-1 $\beta$ 的产生,显著上调转化生长因子  $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)的 mRNA 表达水平,有效调节抗炎细胞因子加速肺部炎症的修复过程。Gil 等<sup>[58]</sup>研究表明, NRG 通过 AMPK、p38 和 Nrf-2 信号通路诱导巨噬细胞 HO-1 表达,从而在脓毒症中产生抗炎活性。

### 2.4 保护肝肾作用

NHDC 可通过抗氧化、抗炎和抗凋亡等作用减轻肝脏损伤。Xia 等<sup>[8]</sup>发现 NHDC 通过维持肝功能、减少 ROS 生成和减少促炎细胞因子分泌来有效预防脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的暴发性肝衰竭(fulminant hepatic failure, FHF)。Shi 等<sup>[4]</sup>研究表明, NHDC 能有效减轻 pq 诱导的急性肝损伤,通过显著逆转 pq 诱导的促凋亡相关蛋白(Bcl-2-associated X, Bax)上调和 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)下调,抑制 pq 增加,减轻氧化应激状态,阻断 NF- $\kappa$ B 信号级联,减少促炎症介质生成的增加,减轻肝损伤。Su 等<sup>[59]</sup>研究表明, NHDC 通过直接清除自由基和间接清除 Nrf2/ARE 信号通路激活,对抗 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝损伤。

HSD 对肝肾损伤具有保护作用,与抗氧化、抗炎和抗凋亡等密切相关。Ramadan 等<sup>[26]</sup>研究表明, HSD 通过上调 Nrf2/HO-1/Bcl2 信号通路和下调 NF- $\kappa$ B,降低促炎症和凋亡介质,提高抗氧化能力,保护肝脏免受甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)诱导的氧化应激、脂质过氧化、炎症和凋亡的影响。ABD-Elhakim 等<sup>[60]</sup>利用 CCl<sub>4</sub> 诱导的急性肝损伤模型研究发现 HSD 单独或与牛磺酸联合使用能使谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸转氨酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyltranspeptidase, GGT)等水平显著降低,白蛋白与白蛋白/球蛋白比值分别显著增高,改善肝功能。隗世波等<sup>[61]</sup>证实了 HSD 干预对脓毒症所致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)大鼠肾脏有一定的保护作用,可以改善脓毒症所致肾脏病理和肾功能损伤。Park 等<sup>[62]</sup>观察到 HSD 对缺血致 AKI 大鼠的肾功能具有保护作用,与模型组相比, HSD 处理组 CAT、SOD、GSH-px 和一氧化氮的表达量较高,而尿素氮和血清肌酐的表达量较低,故能够通过抗氧化



作用改善 AKI。

NHP 可以减少脂肪酸氧化导致的肝脏脂肪变性。Wang 等<sup>[63]</sup>检测了肝脏中参与脂肪酸合成和脂肪酸氧化的关键基因的表达,结果表明,NHP 上调了过氧化物酶体增殖物激活受体(proliferator-activated receptor $\alpha$ , PPar $\alpha$ )、乙酰辅酶 A 酰基转移酶 2(acetyl-coenzyme aacyltransferase 2, Acaa2)、肉毒碱棕榈酰转移酶-1(carnitine palmitoyl transferase1, Cpt-1)、丙酮酸脱氢酶激酶 4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, Pdk4)和过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化酶 1 蛋白(acyl-coenzyme A oxidase 1, Acox1)等 HFD 小鼠肝脏中脂肪酸氧化基因的表达,同时下调了固醇调控元件结合转录因子 1(sterol regulatory elemental binding transcription factors, Srebf1)、脂肪酸合成酶基因(fatty acid synthase, Fasn)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl-CoA desaturase1, Scd1)和乙酰辅酶 A 羧化酶 1(acetyl coenzyme A carboxylase 1, Acc1)等脂肪生成基因的表达,最终达到改善 HFD 小鼠的肝脏脂肪变性。

NRG 具有抗炎和清除自由基的作用,可防止肝星状细胞的激活和肝纤维化,对乙酰氨基酚、阿霉素、环磷酰胺、顺铂等化学药物或毒素引起的肝肾损伤具有一定的保护作用,以不同的途径抑制肝损伤<sup>[36]</sup>。如 Caglayan 等<sup>[27]</sup>发现 NRG 预处理组显著降低了血清毒性指标,提高了抗氧化酶活性,通过调节氧化应激、炎症、凋亡、自噬和 DNA 损伤来保护环磷酰胺诱导的肝毒性和肾毒性。Adil 等<sup>[64]</sup>证实 NRG 对扑

热息痛所致大鼠肝肾毒性具有一定改善作用,表现为 NRG 预处理组可维持异常抗氧化和活性氧生成,对抗细胞损伤,增强法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和尿肾损伤因子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)mRNA 的表达。NHDC 及其合成前体保护肝肾作用机制如图 3 所示。

## 2.5 降血糖、降血脂作用

肥胖的发病机制复杂,与多种因素有关。NHDC 在高血脂模型中表现出降血脂作用。Han 等<sup>[28]</sup>实验表明,分化组的油红 O 染色在所有组中最高,NHDC 组油红 O 染色较分化组略少。Bok 等<sup>[9,65]</sup>实验表明 NHDC 可以大大降低血浆胆固醇水平,抑制 HMG-CoA 还原酶和酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶(acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase, ACAT)的活性,防止动脉内皮细胞中巨噬细胞-脂质复合物的积累,抑制脂肪肝形成;此外, NHDC 能显著提高动物血浆高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的含量,从而促进胆固醇的代谢。

HSD 通过调节脂质代谢和糖代谢发挥降糖降脂作用<sup>[66]</sup>。Rehman 等<sup>[20]</sup>研究表明, HSD 可以通过改善 HFD 引起的血脂水平异常,提高炎症介质(瘦素、IL-6 和 TNF- $\alpha$ )的血清水平等改善胰岛素抵抗。- Sundaram 等<sup>[67]</sup>发现 HSD 通过调节链脉佐菌素诱导的糖尿病大鼠碳水化合物代谢的糖原合酶和糖原磷酸化酶来改善高血糖。Prasatthong 等<sup>[68]</sup>在 HFD 导致的代谢综合征(metabolic syndrome, MS)中发现, HSD 和二甲双胍联合显著减轻了脂肪垫和脂肪肝的堆积,

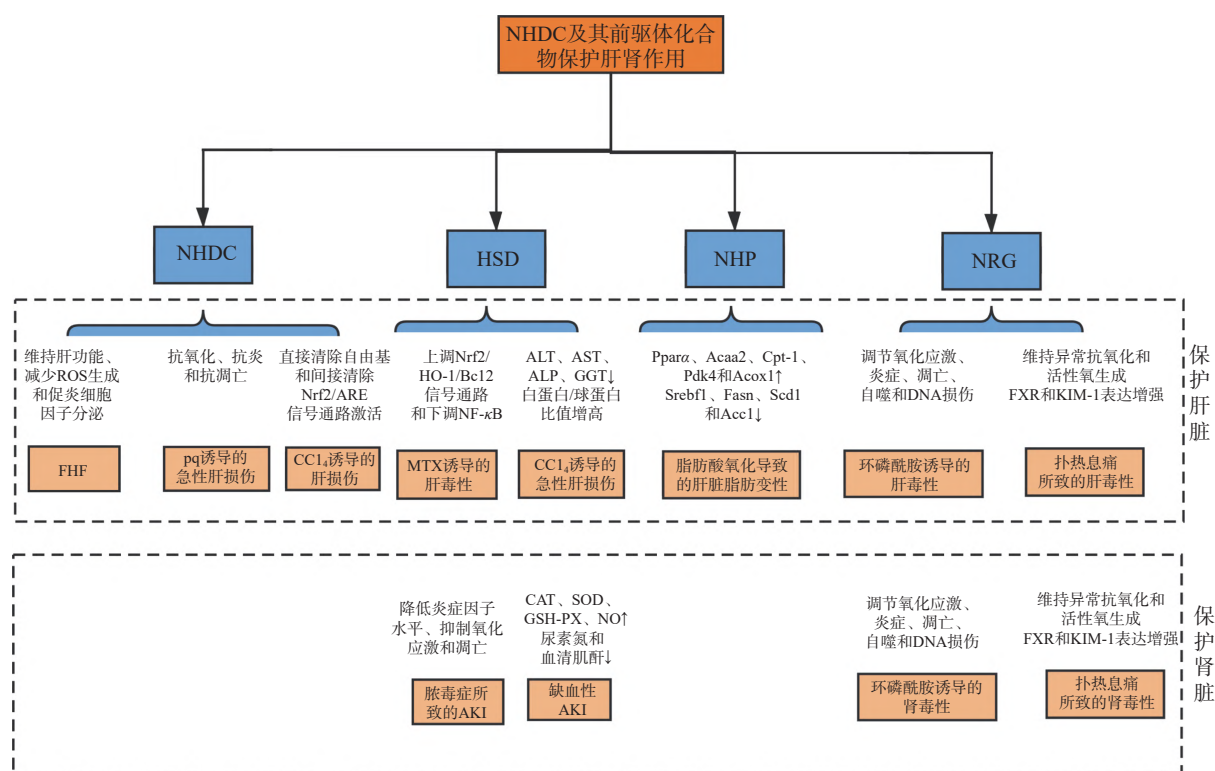


图3 NHDC 及其合成前体保护肝肾作用机制<sup>[4, 8, 26-27]</sup>

Fig.3 Action mechanism of hepatorenal protective effect of NHDC and its synthetic precursors<sup>[4, 8, 26-27]</sup>

扭转了脂肪细胞的大小和数量,改善了 MS 大鼠的心肌肥厚,使胰岛素信号通路 IRS/Akt/GLUT4 蛋白表达恢复。

NHP 具有降血脂和降血糖的双重作用。Jia 等<sup>[21]</sup>研究表明,在糖尿病 KK-Ay 小鼠模型中,NHP 能够降低空腹血糖、甘油三酯、瘦素等水平,抑制肝脏脂质积聚和附睾脂肪细胞增大,降低硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl-CoA desaturase 1, *SCD1*)、*FAS*、酰基辅酶 A 氧化酶(acyl-coenzyme A oxidases, *ACOX*)等相关基因表达,从而发挥降糖降脂作用。Zhang 等<sup>[69]</sup>发现 NHP 能够增加 HepG2 细胞葡萄糖的消耗,呈剂量依赖性,且与 NRG 联合使用比单独使用产生更多的葡萄糖,增强了 AMPK 蛋白在细胞中的表达,可能通过糖代谢发挥潜在降糖作用。Wang 等<sup>[63]</sup>证实了 NHP 能够通过促进 PGC-1 $\alpha$  的表达,增加线粒体生物发生,减轻 HFD 小鼠的肝脏脂肪变性,减轻胰岛素抵抗。Lu 等<sup>[24]</sup>发现 NHP 可通过改变 HFD 小鼠肠道微生物群的组成,维持肠上皮的完整性,减轻肥胖引起的代谢紊乱,显著恢复肠道屏障损伤、代谢性内毒素血症和全身炎症。

NRG 通过改善内皮细胞功能障碍与肾纤维化发挥预防和治疗糖尿病的潜力,作用机制涉及抑制 PI3K-Akt-mTOR 通路介导的自噬<sup>[22]</sup>,抑制 HG 诱导的 ERK1/2 和 JNK MAPK 磷酸化,抑制 ERK1/2 和 JNK MAPK 信号通路<sup>[70]</sup>。此外,Bi 等<sup>[25]</sup>发现 NRG 通过抑制炎症、凋亡和 MAPK 通路,对 LPS 诱导的 HUVECs 细胞损伤有强大的拮抗作用。Pengnet 等<sup>[71]</sup>首次发现 NRG 可有效抑制高胆固醇血症大鼠主动脉低密度脂蛋白受体-1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)的表达,下调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶水平,从而降低氧化应激,改善高胆固醇血症诱导的内皮功能障碍,降低高胆固醇血症的致动脉粥样硬化风险。

## 2.6 改善胃肠道作用

胃肠道中,胃酸分泌和胃运动受 5-羟色胺(serotonin, 5-HT)调节,两者都是调节食物摄入和饱腹感的复杂网络机制的一部分。Zopun 等<sup>[72]</sup>实验表明,NHDC 是 HGT-1 细胞通过甜味受体 T1R3 释放 5-HT 的有效诱导剂,但不可调控 *SLC2A1* mRNA 表达水平的影响,其对 HGT-1 细胞甜味感知相关基因的调控有待进一步研究。此外,NHDC 能够通过影响肠道微生物减少肠道疾病。Daly 等<sup>[73]</sup>实验表明,膳食中添加 NHDC 可以积极影响乳酸杆菌的数量,改变胃肠道微生物群,增强免疫保护,减少胃肠道炎症反应,维持肠道健康。Shi 等<sup>[74]</sup>通过宏基因组学、代谢组学和生物学分析的高度创新组合评估糖精、非热量甜味剂(noncaloric artificial sweeteners, NAS)和 NHDC 摄入对肠道微生物群的影响。三者相比,NHDC 对细菌群落没有显著影响。

HSD 对肠道中胃肠道传递功能、肠道微生物及肠道炎症有一定的改善作用。Wu 等<sup>[75]</sup>发现 HSD 通过 5-羟色胺 4R/cAMP 信号通路改善洛哌胺诱导的便秘大鼠结肠运动;与模型组相比,HSD 处理组粪便数量和含水量显著增高,肠道转运率升高;5-HT 受体荧光强度和细胞内游离钙离子增加,cAMP/PKA 通路和磷酸化 cAMP 反应成分结合蛋白(p-CREB)表达上调。Estruel 等<sup>[76]</sup>证实了 HSD 能够通过增加肠道菌群总数来影响肠道微生物群,增加乳酸菌属和双歧杆菌属的比例,以较低剂量增加肠道免疫球蛋白 A 来维持肠道内稳态,具有潜在益生元作用。Guo 等<sup>[77]</sup>研究发现 HSD 可通过增强 Nrf2 抗氧化途径,增加调节性 T 细胞(regulatory cell, Treg)种群数量,减少结肠组织损伤,恢复肠道屏障功能来保护肠道炎症、保护肠上皮细胞的存活和屏障的完整性。

NHP 可通过改变肠道微生物群防止直肠肿瘤的发生。Gong 等<sup>[78]</sup>首次揭示了肠道微生物群在 NHP 预防肿瘤方面起着重要作用,NHP 通过诱导肿瘤细胞凋亡和抑制血管生成来显著抑制 APC Min/+小鼠结直肠肿瘤的发生。袁菱等<sup>[79]</sup>比较 NRG、HSD、NHP 分别和芍药苷配伍后相应成分的肠道吸收特点发现,单体成分与配伍成分结合使用对肠道吸收无显著性差异,配伍并不能显著性影响主成分的肠吸收。Lee 等<sup>[80]</sup>研究表明,枳实中成分 NHP 具有抗胃溃疡和胃炎作用,显著降低了胃液分泌量和胃酸排出量,提高了胃酸 pH,对 HCl/乙醇诱导的胃损伤有 55.0% 的抑制作用,有望对胃炎起到保护作用。

NRG 对肠道血管屏障损伤具有保护作用。Liu 等<sup>[81]</sup>研究表明,NRG 能够显著抑制 TNF- $\alpha$  刺激下 RIMVECs 细胞的迁移,使肠血管屏障(gut-vascular barrier, GVB)内皮细胞完整性升高,保护 RIMVECs 单层屏障的完整性,紧密连接蛋白 zona 10 occludin-1、occludin、claudin-1 和 claudin-2 的表达和分布。

## 2.7 心血管保护作用

已有研究表明 HSD 能够抑制肾血管性高血压大鼠肾素-血管紧张素系统,具有降压作用。在此基础上,Maneesai 等<sup>[82]</sup>发现 HSD 能够抑制 L-精氨酸甲酯(L-arginine methyl ester, L-NAME)诱导的大鼠高血压的发生和心血管重构,抑制 TGF- $\beta$ 1 和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)蛋白表达,对心血管具有保护作用,其机制与减少氧化应激和炎症作用有关。Li 等<sup>[83]</sup>研究发现 HSD 预处理组可显著降低心肌梗死面积、心肌损伤及血清肌酸激酶同工酶(cK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)水平,显著下调了微管相关轻链蛋白 3 II(LC3 II)和自噬基因 *Beclin1* 的表达,显著上调了磷酸化雷帕霉素靶蛋白(phosphorylated mammalian target of rapamycin, p-mTOR)、磷酸化蛋白激酶 B(phosphorylated protein kinase B, P-Akt)和磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的表达,通过抑制过度自

噬具有保护心肌缺血/再灌注损伤作用。Kuzu 等<sup>[84]</sup>发现 HSD 处理组可显著抑制 MDA 和 8-羟化脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)的增加,抑制 GSH 水平的降低,提高 SOD、CAT、GSH-px 等抗氧化酶活性。通过减少氧化应激和细胞凋亡,增加抗氧化酶活性,预防炎症,保护心脏细胞结构。

NHP 可能是治疗心肌肥厚和心脏重塑的潜在药物。Zhang 等<sup>[85]</sup>研究发现,NHP 能显著抑制血管紧张素 II 抗体(angiotensin II, AngII)诱导的心肌收缩功能障碍、心肌肥厚、心肌纤维化、心肌氧化应激和炎症反应,减轻 Ang II 引起的心肌肥大和重构。

NRG 可减少心肌细胞的凋亡。Chen 等<sup>[86]</sup>研究表明,NRG 能够通过增加线粒体降低的 GSH 活性和抑制 H9c2 细胞中 MAPK(p38 MAPK, ERK1/2 和 JNK)的激活和氧化应激来保护 HG 诱导的损伤。刘丹等<sup>[87]</sup>发现 NRG 预处理可降低 Caspase-3 活性,下调 IRE1 $\alpha$  蛋白表达水平,抑制 IRE1 $\alpha$  途径,对心肌缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)损伤有保护作用,从而减少内质网(endoplasmic reticulum stress, ER)应激或 ER 应激介导的细胞凋亡。

## 2.8 神经损伤保护作用

HSD 对各种神经退行性疾病如阿尔茨海默氏病、帕金森病、中风、亨廷顿病等发展具有抑制作用,其神经保护潜力是通过改善神经生长因子和内源性抗氧化防御功能,减少神经炎症和凋亡途径介导的<sup>[88]</sup>。Hajialyani 等<sup>[89]</sup>通过评估 ROS 生成、线粒体膜电位和细胞凋亡水平等发现,HSD 减轻鱼藤酮诱导的神经元损伤与降低氧化应激、改善线粒体功能障碍和细胞凋亡相关。Antunes 等<sup>[90]</sup>发现 HSD 通过调节 C57BL/6 小鼠黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)中的线粒体功能障碍、凋亡和多巴胺能神经元来防止 6-羟多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)注射引起的运动、嗅觉和空间记忆障碍,从而调节行为的改变。Welbat 等<sup>[91]</sup>证实 HSD 既能改善 MTX 诱导的成年大鼠氧化应激,也能有效预防 MTX 诱导的细胞损伤和海马神经损伤。

NHP 具有活性氧清除和体外神经保护作用。Wang 等<sup>[92]</sup>研究表明,NHP 可以显著改善神经功能,减轻大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)诱导的梗死体积、病理改变和神经元损失。通过抑制 MCAO 诱导的 Bax、细胞色素 C、cleaved caspase-9 和-3 的上调以及 Bcl-2 的下调,抑制凋亡。Wang 等<sup>[93]</sup>首次证实 NHP 通过阻断蛋白二硫键异构酶(protein-disulphide isomerase, PDI)的 s-亚硝基化,防止未折叠蛋白(unfolded protein response, UPR)和 ER 应激相关的神经毒性,减弱 A $\beta$ 25-35 诱导的细胞凋亡,对 A $\beta$ 25-35 诱导的原代培养海马神经元神经毒性具有保护作用。

NRG 具有体内神经保护作用。Kulasekaran 等<sup>[94]</sup>证明 NRG 显著降低了 3-硝基丙酸(3-nitropropionic

acid, 3-NP)诱导的活性氧和脂质过氧化水平,通过作用于 PI-3K/Akt 依赖的 Nrf2 信号通路,使 PC12 细胞免受 3-NP 诱导的神经毒性。Meng 等<sup>[95]</sup>发现 NRG 通过淀粉样  $\beta$  代谢、Tau 蛋白超磷酸化、氧化应激和细胞凋亡等多种机制,显著改善氢化可的松诱导的记忆障碍小鼠的认知、学习和记忆功能紊乱。

## 2.9 生殖系统保护作用

HSD 对睾丸损伤有保护作用。Helmy 等<sup>[96]</sup>研究表明,HSD 在邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(Di-(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP)诱导的睾丸损伤模型中,HSD 预处理组睾丸 3 $\beta$  羟基固醇脱氢酶(3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases, 3 $\beta$ -HSD)活性和血清睾酮水平显著升高,抗氧化应激水平显著升高,微小 RNA-181a(microRNA-181a, miR-181a)表达水平降低,SIRT1 和超氧化物歧化酶 2(SOD2)的蛋白表达水平显著上调,Nrf2 和 HO-1 蛋白表达水平升高,睾丸器官系数趋于正常。Olayinka 等<sup>[97]</sup>在非那雄胺诱导的睾丸损伤模型中发现,HSD 处理组通过抑制氧化应激指标、改善精子参数和标记酶活性,抑制非那雄胺与 5 $\alpha$ -还原酶(5 $\alpha$ -reductase, 5AR)的结合,改善非那雄胺诱导的睾丸损伤。ABD-Elhakim 等<sup>[98]</sup>研究表明,HSD 与牛磺酸联合使用可显著抑制 CCl<sub>4</sub> 诱导的尿素、尿酸、钾和促卵泡激素水平的升高,减轻了 CCl<sub>4</sub> 诱导的氧化应激和炎症,诱发睾丸结构的改变,对 CCl<sub>4</sub> 诱导的生殖损伤具有预防性的保护作用。

## 2.10 抗癌作用

在过去的十年里,人们对 HSD 及其苷元橙皮素的抗癌活性进行了大量的研究。HSD 对结肠癌、肿瘤、胃癌、皮肤癌、舌癌、肺癌、肝癌、肾癌和乳腺癌等各种类型的癌细胞具有很强的抑制作用,通过不同的机制在不同组织中诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[99]</sup>。如 Tan 等<sup>[12]</sup>试验中与单独接受 NSCLC 细胞移植的大鼠相比,HSD 治疗的 NSCLC 细胞移植大鼠的肿瘤体积明显更小,且增加 miR-132 的表达,降低 ZEB2 的表达,显著降低了 NSCLC 细胞的集落形成效率,促进 NSCLC 细胞的凋亡。Kongtawelert 等<sup>[100]</sup>研究表明,HSD 通过下调三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)中 Akt 和 NF- $\kappa$ B 信号通路来抑制程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)的表达,从而抑制乳腺癌细胞的生长。

Xu 等<sup>[13]</sup>首次证实 NHP 通过激活 Bcl-2/bax 介导的信号通路诱导人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡,并显著上调肿瘤抑制蛋白 P53 和 Bax 的表达,下调 Bcl-2 表达,导致 Bax/Bcl-2 比值升高,与 MDA-MB-231 细胞凋亡的发生相对应。

NRG 能够抑制 HeLa 宫颈癌细胞、人三阴性乳腺癌细胞、P388 细胞和 H69AR SCLC 等恶性肿瘤的细胞生长;以 H69AR SCLC 细胞和宫颈癌 HeLa 细胞为例,Chen 等<sup>[14]</sup>首次证实 NRG 的抗癌作用为 H69AR 细胞的抑制增殖和诱导凋亡,并上调 miR-

126 表达,抑制了血管细胞粘附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)蛋白水平,抑制 SCLC 的生长。Zeng 等<sup>[101]</sup>证实了 NRG 通过抑制 NF- $\kappa$ B/COX-2-caspase-1 通路的激活,抑制细胞生长并诱导其凋亡,显示抗癌作用。

## 2.11 其他作用

NHDC 及其合成前体主要药理作用如图 4 所示,具体作用机制及途径总结见表 1 所示。除此之外,NHDC 也是哺乳动物、细菌和真菌  $\alpha$ -淀粉酶的激活剂,具有不同作用机制,可以稳定细菌的淀粉酶,但不能防止热诱导的展开<sup>[102]</sup>。

HSD 具有广泛的生物学活性,除以上主要的药理作用以外,还具有抗衰老、镇痛等作用。Lee 等<sup>[103]</sup>研究发现 HSD 通过抑制 MAPK 依赖的信号通路,调节 MMP-9 的表达,抑制小鼠皮肤厚度增加、皱纹形成和胶原纤维丢失。Ventura 等<sup>[104]</sup>在小鼠内脏疼痛模型中研究发现,HSD 与安乃近(metamizole)协同使用具有镇痛作用,54.4 mg/kg 的安乃近与 42.2 mg/kg 的 HSD 组合使用具有 70% 的镇痛作用,与单独服用 100 mg/kg 的安乃近或 100 mg/kg 的 HSD 镇痛效果接近。

NHP 还具有减轻肺纤维化、抗衰老、溃疡愈合等作用。Guo 等<sup>[105]</sup>研究表明,NHP 主要通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 通路、阻断 TGF- $\beta$ 1 信号通路,特别是抑制 Smad3 激活,参与保护上皮细胞损伤、抑制肌成纤维细胞分化、ECM 沉积和成纤维细胞迁移。Tan 等<sup>[106]</sup>发现 NHP 可通过影响 RANKL/RANK-和  $\text{Ca}^{2+}$ 依赖的信号通路抑制破骨细胞分化;通过抑制 TRAcP 和组织蛋白酶 k 的表达抑制破骨细胞介导的骨吸收等,为骨质疏松症提供了一种潜在的治疗方法。

Guo 等<sup>[107]</sup>研究表明,NHP 以浓度依赖性的方式延长了酵母的实生寿命(CLS)。在降低酵母 ROS 积累方面表现出最强的功能,属于抗衰老柑橘类黄酮。

NRG 还具有体内外抗骨质疏松和支气管扩张作用,与可促进破骨细胞凋亡,抑制破骨细胞吸收,有效的增强骨密度、骨小梁厚度等相关<sup>[108]</sup>。Li 等<sup>[109]</sup>评估 NRG 对骨吸收影响,结果表明 NRG 有效抑制 OVX 诱导的骨丢失,增加骨密度、骨体积和骨小梁厚度,促进成骨细胞分化,有效逆转卵巢切除相关骨质疏松症。Yue 等<sup>[110]</sup>研究发现 NRG 是有显著作用的支气管扩张剂。在体外能使培养的气道平滑肌 ASMC 细胞放松,在体内能使小鼠收缩的支气管气道扩张,是一种有效、安全的哮喘扩张剂候选药物。

## 3 结论与展望

通过检索整理文献发现,NHDC 合成前体发展历程久,研究领域涉及各个系统当中,作用机制的研究包括细胞层次、动物层次和临床相关报道,结合体内外研究广泛应用于临床当中。相比之下,NHDC 药理作用有待于进一步研究,当前从氧化应激、肝肾损伤、血脂紊乱和胃肠道疾病等方面对 NHDC 的研究居多,特别是氧化应激方面。NHDC 体外研究表明具有 HOCl 清除活性,清除能力高于抗坏血酸,对黄嘌呤氧化酶、非酶脂质过氧化有重要的抑制作用,是一种强抗氧化剂<sup>[6-7]</sup>。体内研究表明,NHDC 的抗氧化特性可能对 pq 诱导的小鼠毒性有显著肝保护作用,其清除自由基能力对  $\text{CCl}_4$  诱导的急性氧化损伤也有肝保护作用,有可能被用作肝保护剂<sup>[4-5,59]</sup>。NHDC 的甜味、低毒、强抗氧化特性使其在药物开发方面具有许多优势,之后需要进一步的研究来阐明 NHDC 在抗氧化通路的更多药理作用及相关机制。

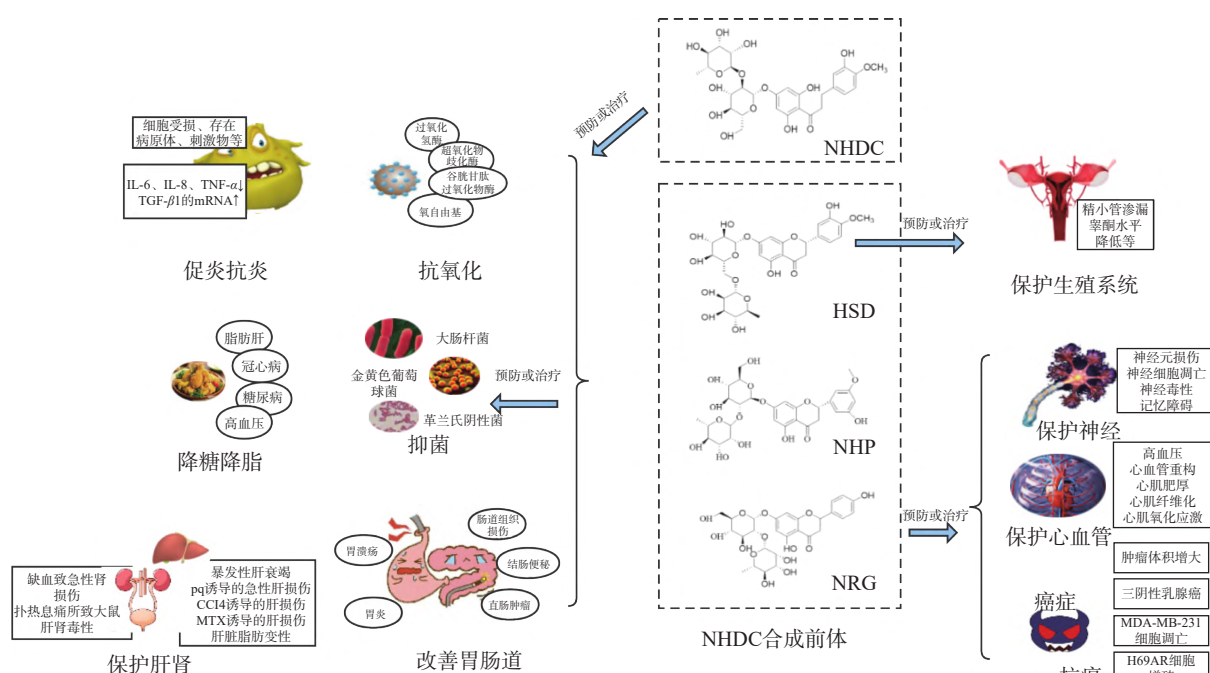


图 4 NHDC 及其合成前体药理作用对应疾病<sup>[4-8, 15, 21-27, 46-49, 54-66, 73-96]</sup>

Fig.4 Pharmacological effects of NHDC and its synthetic precursors correspond to diseases<sup>[4-8, 15, 21-27, 46-49, 54-66, 73-96]</sup>



表 1 NHDC 及其合成前体药理作用及机制

Table 1 Pharmacological effect and mechanism of NHDC and its synthetic precursors

药物	药理作用	作用机制及途径	参考文献
NHDC	抗氧化	通过增强SOD、GSH-Px活性,降低CAT等抑制氧化应激 抑制ABTS <sup>+</sup> 、·O <sup>2-</sup> 、·OH、H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 、HOCl等自由基	[5] [6-7]
	抗炎	抑制pq诱导的NF-κB表达和线粒体驱动的凋亡信号	[4]
	保护肝脏	抑制LPS与TLR4结合,激活Nrf2、抑制TLR4信号通路	[8]
		逆转Bax上调与Bcl-2下调,抑制氧化应激	[4]
		间接清除Nrf2/ARE信号通路激活	[59]
	降血脂	抑制HMG-CO还原酶和ACAT的活性,抑制脂肪肝形成	[9,65]
	抗氧化	降低ROS、MDA、PCO、AOPP与caspase-3表达水平,抑制氧化应激	[15,42-51]
	抗炎	降低COX-2的过表达和炎症细胞的浸润	[18]
		降低IL-6、IL-8、SIRT1、PGC-1α和p-p65等表达水平	[54]
	保护肝脏	上调Nrf2/HO-1/Bcl2信号通路和下调NF-κB信号通路 降低ALT、ALP、GGT等水平,增强白蛋白与白蛋白/球蛋白比值	[26] [60]
HSD	保护肾脏	提高一氧化氮的表达量,降低尿素氮和血清肌酐的表达量	[61-62]
	降血脂	提高瘦素、IL-6和TNF-α水平,改善血脂水平异常	[20]
	降血糖	影响PPAR信号通路,恢复胰岛素信号通路IRS/Akt/GLUT4蛋白表达	[66,68]
	改善肠道	增加5-HT <sub>4</sub> 和细胞内游离钙离子,增强cAMP/PKA途径和p-CREB途径相关蛋白表达,改善 洛哌胺诱导的便秘大鼠结肠运动	[75]
		抑制TGF-β1和MMPs蛋白表达	[82]
	保护心血管系统	下调LC3II和Beclin1表达,上调p-mTOR、P-Akt和PI3K表达	[83]
	神经保护	通过降低氧化应激、改善线粒体功能障碍和细胞凋亡减轻神经元损伤	[89-91]
	保护生殖系统	降低miR-181a和miR126-3p表达水平,上调SIRT1和SOD2 mRNA蛋白表达水平,提高Nrf2、 HO-1蛋白表达水平	[96]
	抗癌	增强miR-132的表达,降低ZEB2的表达,促进NSCLC细胞的凋亡 抑制NF-κB和Akt通路,降低PD-L1表达水平,抑制乳腺癌生长	[12] [100]
	抗氧化	对DPPH自由基和ABTS <sup>+</sup> 自由基有清除能力	[16,44]
NHP	促炎症	与吲哚美辛联用,诱导大鼠胃细胞DNA断裂,增加了COX-2的表达	[56]
	保护肝脏	上调 <i>Ppara</i> 、 <i>Acaa2</i> 、 <i>Cpt-1</i> 、 <i>Pdk4</i> 、 <i>Acox1</i> 等脂肪酸氧化基因表达 下调 <i>Srebf1</i> 、 <i>Fasn</i> 、 <i>Scd1</i> 、 <i>Acc1</i> 等脂肪生成基因表达	[63]
		抑制 <i>SCD-1</i> 和 <i>FAS</i> 的基因表达,显著上调ACOX、AMPK的表达,促进PGC-1α,增强线粒体生物 发生等	[21,63,69]
	神经保护	抑制神经元凋亡、抑制氧化应激、调控凋亡通路和Akt/Nrf2/HO-1通路 抑制Aβ <sub>25-35</sub> 诱导的内质网功能紊乱和促凋亡反应	[92] [93]
		激活P53/Bcl-2/Bax信号通路,诱导MDA-MB-231细胞凋亡	[13]
	抗氧化	抑制超氧化物自由基、黄嘌呤氧化酶、ROS和脂质过氧化等作用 抑制caspase-8、caspase-3信号凋亡与Nrf2信号通路,下调相关凋亡基因	[17] [45]
		抑制TNF-α和IL-1β产生,上调 <i>TGF-β1</i> 表达	[57]
	抗炎	通过AMPK、p38和Nrf-2信号通路诱导巨噬细胞HO-1表达	[58]
	保护肝肾	调节氧化应激、炎症、凋亡、自噬和DNA损伤 增强FXR和KIM-1的mRNA表达,对抗细胞损伤	[27] [64]
		抑制PI3K-Akt-mTOR通路介导的自噬,改善应激导致内皮功能障碍 抑制HG诱导的ERK1/2和JNK MAPK信号通路,改善肾纤维化	[22] [70]
NRG	降血糖	抑制LOX-1表达,下调NADPH表达,改善内皮功能障碍	[25]
	降血脂		
	保护肠道	抑制TNF-α刺激下RIMVECs细胞的迁移,保护屏障完整性	[81]
	保护心肌细胞	抑制ROS激活的MAPK通路,保护H9c2细胞免受HG诱导的损伤 调节ERK和IRE1α通路,减少ER应激介导的细胞凋亡	[86-87]
	神经保护	作用于PI-3K/Akt依赖的Nrf2信号通路 淀粉样β代谢、Tau蛋白超磷酸化、氧化应激和细胞凋亡等	[94] [95]
	抗癌	调节miR-126/VCAM-1抑制SCLC生长,诱导细胞凋亡 减少NF-κB/COX-2-caspase-1通路的激活,诱导凋亡	[14] [101]

NHDC 作为甜味剂,多应用于饲料及食品行业,但目前药物开发方面相比其合成前体仍存在问题:a.药理研究涉及领域较窄,现多集中于抗氧化、抗炎等研究方向,未全面向各系统开展药理作用研究,更缺乏临床相关报道;b.实验研究不够深入,其靶点和作用通路尚未阐明,缺乏体内、体外相结合实验,缺少有力的证据。总之,NHDC 在药物开发方面相比 HSD、NRG 和 NHP 等合成前体还不够完善,

相关药理作用探索还需继续深入研究。本文多方位对三个合成前体的药理作用及机制进行探讨,后续可参考其合成前体研究领域,对 NHDC 加大研究力度,借助现代研究手段,挖掘成分新活性或现有活性新靶点,为 NHDC 的开发利用提供科学依据,使其能够广泛应用于临床疾病治疗当中。

参考文献

[1] 雷琳,黄宝华,卢宇靖,等.新橙皮苷二氢查耳酮的调味应用

及其生理活性研究进展[J]. 中国调味品, 2014, 39(12): 41–47.

[ 2 ] 魏继浩. 新橙皮苷二氢查耳酮对 OVA 诱导口服耐受的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2020. [ CHEN J H. Effect of neohesperidin dihydrochalcone on OVA-induced oral tolerance[D]. Changchun: Jilin University, 2020. ]

[ 3 ] 梁健丹, 李海梅, 罗华健, 等. 新橙皮甙二氢查尔酮与 HSA/BSA 的相互作用机制研究[J]. 南宁师范大学学报(自然科学版), 2020, 37(2): 29–36. [ LIANG J D, LI H M, LUO H J, et al. Study on the interaction mechanism between neohesperidin dihydrochalcone and different organisms (HSA/BSA)[J]. Journal of Nanning Normal University(Natural Science Edition), 2020, 37(2): 29–36. ]

[ 4 ] SHI Q, SONG X, FU J, et al. Artificial sweetener neohesperidin dihydrochalcone showed antioxidative, anti-inflammatory and anti-apoptosis effects against paraquat-induced liver injury in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 29(2): 722–729.

[ 5 ] HU L, LI L, XU D, et al. Protective effects of neohesperidin dihydrochalcone against carbon tetrachloride-induced oxidative damage *in vivo* and *in vitro*[J]. Chem Biol Interact, 2014, 213: 51–59.

[ 6 ] CHOI J M, YOON B S, LEE S K, et al. Antioxidant properties of neohesperidin dihydrochalcone: Inhibition of hypochlorous acid-induced DNA strand breakage, protein degradation, and cell death[J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(2): 324.

[ 7 ] SUAREZ J, HERRERA MD, MARHUENDA E. *In vitro* scavenger and antioxidant properties of hesperidin and neohesperidin dihydrochalcone[J]. Phytomedicine, 1998, 5(6): 469–73.

[ 8 ] XIA X M, FU J L, SONG X F, et al. Neohesperidin dihydrochalcone down-regulates MyD88-dependent and -independent signaling by inhibiting endotoxin-induced trafficking of TLR4 to lipid rafts[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 89: 522–532.

[ 9 ] BOK S H, JEONG T S, HWAN B K, et al. Use of neohesperidin dihydrochalcone for the manufacture of a medicament for preventing or treating elevated blood lipid level related diseases: European, EP 1113726 B1[P]. 2004-03-24.

[ 10 ] 王振东, 陈良, 王洋. 关于新甲基橙皮苷二氢查耳酮食品级产品标准和检测方法的研究[J]. 中国调味品, 2016, 41(11): 135–139. [ WANG Z D, CHEN L, WANG Y. Research on food-grade product standards and testing methods of neohesperidin dihydrochalcone[J]. China Condiment, 2016, 41(11): 135–139. ]

[ 11 ] 李爱平. 新橙皮苷二氢查耳酮的制备及应用研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2016. [ LI A P. Preparation and application of neohesperidin dihydrochalcone[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2016. ]

[ 12 ] TAN S, DAI L L, TAN P C, et al. Hesperidin administration suppresses the proliferation of lung cancer cells by promoting apoptosis via targeting the miR132/ZEB2 signalling pathway[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(6): 2069–2077.

[ 13 ] XU F, ZANG J, CHEN D Z, et al. Neohesperidin induces cellular apoptosis in human breast adenocarcinoma MDA-MB-231 cells

via activating the Bcl-2/Bax-mediated signaling pathway[J]. Nat Prod Commun, 2012, 7(11): 1475–1478.

[ 14 ] CHEN M J, PENG W L, HU S F, et al. miR-126/VCAM-1 regulation by naringin suppresses cell growth of human non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 16(4): 4754–4760.

[ 15 ] AKSU E H, KANDEMIR F M, KÜÇÜKLER S. The effects of hesperidin on colistin-induced reproductive damage, autophagy, and apoptosis by reducing oxidative stress[J]. Andrologia, 2021, 53(2): e13900.

[ 16 ] 徐坤勇, 郭建忠, 颜娟, 等. 响应曲面法优化枳壳中柚皮苷与新橙皮苷的提取工艺及抗氧化研究[J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(1): 66–72. [ XU K Y, GUO J Z, YAN J, et al. Optimization of extraction process of naringin and neohesperidin from *Aurantii fructus* by response surface methodology and anti-oxidant activity[J]. Research and Practice on Chinese Medicines, 2021, 35(1): 66–72. ]

[ 17 ] CHEN P, XIAO Z T, WU H, et al. The effects of naringin on cigarette smoke-induced dynamic changes in oxidation/antioxidant system in lung of mice[J]. Nat Prod Commun, 2020, 15(8): 1–9.

[ 18 ] LI Y S, ZHANG J, TIAN G H, et al. Kireanol, darutoside and hesperidin contribute to the anti-inflammatory and analgesic activities of siegesbeckia pubescens makino by inhibiting COX-2 expression and inflammatory cell infiltration[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 268: 113547.

[ 19 ] JAIN M, PARMAR H S. Evaluation of antioxidative and anti-inflammatory potential of hesperidin and naringin on the rat air pouch model of inflammation[J]. Inflamm Res, 2011, 60(5): 483–491.

[ 20 ] REHMAN K, MUARWAR S M, AKASH MSH, et al. Hesperidin improves insulin resistance via down-regulation of inflammatory responses: Biochemical analysis and *in silico* validation[J]. PLoS One, 2020, 15(1): e0227637.

[ 21 ] JIA S, HU Y, ZHANG W N, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of neohesperidin derived from *Citrus aurantium* L. in diabetic KK-A(y) mice[J]. Food Funct, 2015, 6(3): 878–886.

[ 22 ] WANG K, PENG S J, XIONG S F, et al. Naringin inhibits autophagy mediated by PI3K-Akt-mTOR pathway to ameliorate endothelial cell dysfunction induced by high glucose/high fat stress[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 874: 173003.

[ 23 ] AJA P M, EKPO E U, AWOKE J N, et al. Hesperidin ameliorates hepatic dysfunction and dyslipidemia in male wistar rats exposed to cadmium chloride[J]. Toxicol Rep, 2020, 7: 1331–1338.

[ 24 ] LU J F, ZHU M Q, ZHANG H, et al. Neohesperidin attenuates obesity by altering the composition of the gut microbiota in high-fat diet-fed mice[J]. FASEB J, 2020, 34(9): 12053–12071.

[ 25 ] BI C, JIANG Y N, FU Y N, et al. Naringin inhibits lipopolysaccharide-induced damage in human umbilical vein endothelial cells via attenuation of inflammation, apoptosis and MAPK pathways[J]. Cytotechnology, 2016, 68(4): 1473–1487.

[ 26 ] ABDELAZIZ R M, ABDELAZEM A Z, HASHEM K S, et al. Protective effects of hesperidin against MTX-induced hepatotoxicity in male albino rats[J]. N-S Arch Pharmacol, 2020, 393(8): 1405–1417.

- [27] CAGLAYAN C, TEMEL Y, KANDEMIR F M, et al. Naringin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and DNA damage[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25(21): 20968–20984.
- [28] HAN G E, KANG H T, CHUNG S, et al. Novel neohesperidin dihydrochalcone analogue inhibits adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells through the Nrf2 pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2215.
- [29] IRANSHAHI M, REZAEI R, PARHIZ H, et al. Protective effects of flavonoids against microbes and toxins: The cases of hesperidin and hesperetin[J]. *Life Sci*, 2015, 137: 125–132.
- [30] PARHIZ H, ROOHBAKHSH A, SOLTANI F, et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: An updated review of their molecular mechanisms and experimental models[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(3): 323–331.
- [31] DALY K, DARBY A C, HALL N, et al. Bacterial sensing underlies artificial sweetener-induced growth of gut *Lactobacillus* [J]. *Environ Microbiol*, 2016, 18(7): 2159–2171.
- [32] SHE G M, WANG S, LIU B. Dihydrochalcone glycosides from oxytropis myriophylla[J]. *Chem Cent J*, 2011, 5: 71.
- [33] 王刚, 蔡才, 王亚珍, 等. 新橙皮苷二氢查耳酮的合成工艺及应用进展[J]. 江汉大学学报(自然科学版), 2020, 48(1): 37–44.
- [WANG G, CAI C, WANG Y Z, et al. Synthesis and application of neohesperidin dihydrochalcone[J]. *Journal of Jiangnan University Natural Science Edition*, 2020, 48(1): 37–44.]
- [34] ROOHBAKHSH A, PARHIZ H, SOLTANI F, et al. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases[J]. *Life Sci*, 2015, 124: 64–74.
- [35] 陈春玉, 李毅, 黄超明, 等. 新橙皮苷的制备工艺及应用进展[J]. 天然气化工(C1 化学与化工), 2014, 39(3): 81–87. [CHEN C Y, LI Y, HUANG C M, et al. Advances in preparation and application of neohesperidin[J]. *Natural Gas Chemical Industry*, 2014, 39(3): 81–87.]
- [36] SHIRANI K, YOUSEFSANI B S, SHIRANI M, et al. Protective effects of naringin against drugs and chemical toxins induced hepatotoxicity: A review[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8): 1734–1744.
- [37] 刘坚, 王振, 蒋书歌, 等. 根皮乙酰苯-4'- $\beta$ -新橙皮糖苷合成新橙皮苷工艺研究[J]. 中国野生植物资源, 2020, 39(8): 1–5.
- [LIU J, WANG Z, JIANG S G, et al. Study on the synthesis of neohesperidin from phloracetophenone-4'- $\beta$ -neohesperidoside[J]. *Chinese Wild Plant Resources*, 2020, 39(8): 1–5.]
- [38] NIJVELDT R J, VAN NOOD E, VAN HOORN D E, et al. Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74(4): 418–425.
- [39] COS P, YING L, CALOMME M, et al. Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers[J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(1): 71–76.
- [40] VAN ACKER S A, TROMP M N, HAENEN G R, et al. Flavonoids as scavengers of nitric oxide radical[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 214(3): 755–759.
- [41] LOTITO S B, FREI B. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: Cause, consequence, or epiphenomenon?[J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 41(12): 1727–1746.
- [42] KUMAR R, AKHTAR F, RIZZVI S I. Hesperidin attenuates altered redox homeostasis in an experimental hyperlipidaemic model of rat[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(4): 571–582.
- [43] ESTRUEL-AMADES S, MASSOT-CLADERA M, GARCIA-CERDÀ P, et al. Protective effect of hesperidin on the oxidative stress induced by an exhausting exercise in intensively trained rats[J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 783.
- [44] ELHELALY A E, ALBASHER G, ALFARRAJ S, et al. Protective effects of hesperidin and diosmin against acrylamide-induced liver, kidney, and brain oxidative damage in rats[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(34): 35151–35162.
- [45] 贾富霞, 王秀娟, 罗容. 酸橙枳实黄酮类抗氧化活性的药效组分研究[J]. 世界中医药, 2017, 16(15): 46–55. [JIA F X, WANG X J, LUO R. Study on antioxidative active components alignment of flavonoids from *Aurantii fructus immaturus*[J]. *World Chinese Medicine*, 2017, 16(15): 46–55.]
- [46] 龙江宜, 陈健民, 廖苑君, 等. 柚皮苷改善 CCl<sub>4</sub> 所致大鼠学习记忆障碍及其机制[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 372–379.
- [LONG J Y, CHEN J M, LIAO Y J, et al. Naringin improves learning and memory impairment induced by CCl<sub>4</sub> in rats and its mechanism[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2020, 36(3): 372–379.]
- [47] 张启焕, 严新, 许伟, 等. 超声波辅助醇溶剂法提取橙皮苷及体外抑菌活性分析[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(31): 33–34, 52.
- [ZHANG Q H, YAN X, XU W, et al. Study on extraction of hesperidin from ponkan peel and analysis of its bacteriostatic activity[J]. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 2015, 43(31): 33–34, 52.]
- [48] JIN Y B, LIU P, LIU X G, et al. *In vitro* antioxidant and antimicrobial activities of the extract of *Pericarpium Citri Reticulatae* of a new *Citrus* cultivar and its main flavonoids[J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2008, 41(4): 597–603.
- [49] DU L H, JIANG Z P, XU L L, et al. Microfluidic reactor for lipase-catalyzed regioselective synthesis of neohesperidin ester derivatives and their antimicrobial activity research[J]. *Carbohydr Res*, 2018, 455: 32–38.
- [50] 左龙亚, 滕左, 王孝仕, 等. 不同溶剂柠檬果皮提取物抗氧化、抑菌活性比较及其与多酚组成的关系[J]. 园艺学报, 2017, 44(4): 743–754. [ZUO L Y, TENG Z, WANG X S, et al. Comparison of antioxidant and antifungal activities of various solvent extracts of lemon peel and analysis the relationship with polyphenol composition[J]. *Acta Horticulturae Sinica*, 2017, 44(4): 743–754.]
- [51] ZHAO Y, LIU S. Bioactivity of naringin and related mechanisms[J]. *Pharmazie*, 2021, 76(8): 359–363.
- [52] FERRERO-MILIANI L, NIELSEN O H, ANDERSEN P S, et al. Chronic inflammation: Importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 $\beta$  generation[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 147: 227–

235.

[ 53 ] BENAVENTE-GARCÍA O, CASTILLO J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: New findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity[J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(15): 6185–6205.

[ 54 ] WANG S Y, HE N, XING H Y, et al. Function of hesperidin alleviating inflammation and oxidative stress responses in COPD mice might be related to SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling axis[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2020, 40(4): 388–394.

[ 55 ] 冯宝民, 蒋革, 贾景明, 等. 柚皮苷和新橙皮苷抗过敏作用的研究[J]. 大连大学学报, 2005(4): 63–64. [ FENG B M, JIANG G, JIA J M, et al. Study on the anti-allergic activities of naringin and neohesperidin[J]. Journal of Dalian University, 2005(4): 63–64. ]

[ 56 ] HAMDAN D I, MAHMOUD M F, WINK M, et al. Effect of hesperidin and neohesperidin from bitter-sweet orange (*Citrus aurantium* var. *bigaradia*) peel on indomethacin-induced peptic ulcers in rats[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2014, 37(3): 907–915.

[ 57 ] AHMAD S F, ATTIA S M, BAKHEET S A, et al. Naringin attenuates the development of carrageenan-induced acute lung inflammation through inhibition of NF- $\kappa$ B, STAT3 and pro-inflammatory mediators and enhancement of I $\kappa$ B $\alpha$  and anti-inflammatory cytokines[J]. Inflammation, 2015, 38(2): 846–857.

[ 58 ] GIL M, KIM Y K, HONG S B, et al. Naringin decreases TNF- $\alpha$  and HMGB1 release from LPS-stimulated macrophages and improves survival in a CLP-induced sepsis mice[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164186.

[ 59 ] SU C Y, XIA X M, SHI Q, et al. Neohesperidin dihydrochalcone versus CCl<sub>4</sub>-induced hepatic injury through different mechanisms: The implication of free radical scavenging and Nrf2 activation[J]. J Agric Food Chem, 2015, 63(22): 5468–5475.

[ 60 ] ABD-ELHAKIM Y M, GHONEIM M H, KHAIRY M H, et al. Single or combined protective and therapeutic impact of taurine and hesperidin on carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in rat[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2020, 27(12): 13180–13193.

[ 61 ] 隗世波, 刘青云, 石雅娴. 橙皮苷对脓毒症所致急性肾损伤大鼠的作用及其机制[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(8): 494–498. [ CHEN S B, LIU Q Y, SHI Y X. Effects and mechanism of hesperidin on sepsis-induced acute kidney injury in rats[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2020, 39(8): 494–498. ]

[ 62 ] PARK W S, PARK M S, KANG S W, et al. Hesperidin shows protective effects on renal function in ischemia-induced acute kidney injury (Sprague-Dawley Rats)[J]. Transplant Proc, 2019, 51(8): 2838–2841.

[ 63 ] WANG S W, SHENG H, BAI Y F, et al. Neohesperidin enhances PGC-1 $\alpha$ -mediated mitochondrial biogenesis and alleviates hepatic steatosis in high fat diet fed mice[J]. Nutr Diabetes, 2020, 10(1): 27.

[ 64 ] ADIL M, KANDHARE A D, GHOSH P, et al. Ameliorative effect of naringin in acetaminophen-induced hepatic and renal toxicity in laboratory rats: Role of FXR and KIM-1[J]. Ren Fail, 2016, 38(6): 1007–1020.

[ 65 ] BOK S H, JEONG T S, CHOI M S, et al. Bioflavonoids as

plasma high density lipoprotein level increasing agent: Canadian, CA 2346325 A1[P]. 2001-04-07.

[ 66 ] XIONG H J, WANG J, RAN Q, et al. Hesperidin: A therapeutic agent for obesity[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 3855–3866.

[ 67 ] SUNDARAM R, NANDHAKUMAR E, HASEENA B H. Hesperidin, a citrus flavonoid ameliorates hyperglycemia by regulating key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Toxicol Mech Methods, 2019, 29(9): 644–653.

[ 68 ] PRASATTHONG P, MEEPHAT S, RATTANAKANOK-CHAI S, et al. Hesperidin ameliorates signs of the metabolic syndrome and cardiac dysfunction via IRS/Akt/GLUT4 signaling pathway in a rat model of diet-induced metabolic syndrome[J]. Eur J Nutr, 2021, 60(2): 833–848.

[ 69 ] ZHANG J K, SUN C D, YAN Y Y, et al. Purification of naringin and neohesperidin from Huyou (*Citrus changshanensis*) fruit and their effects on glucose consumption in human HepG2 cells[J]. Food Chem, 2012, 135(3): 1471–1478.

[ 70 ] YANG Y, GONG W Y, JIN C X, et al. Naringin ameliorates experimental diabetic renal fibrosis by inhibiting the ERK1/2 and JNK MAPK signaling pathways[J]. J Funct Foods, 2018, 50: 53–62.

[ 71 ] PENGNET S, PROMMAOUAN S, SUMARITHUM P, et al. Naringin reverses high-cholesterol diet-induced vascular dysfunction and oxidative stress in rats via regulating LOX-1 and NADPH oxidase subunit expression[J]. Biomed Res Int, 2019: 3708497.

[ 72 ] ZOPUN M, LIEDER B, HOLIK A K, et al. Noncaloric sweeteners induce peripheral serotonin secretion via the T1R3-dependent pathway in human gastric parietal tumor cells (HGT-1)[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(27): 7044–7053.

[ 73 ] DALY K, DARBY A C, HALL N, et al. Dietary supplementation with lactose or artificial sweetener enhances swine gut *Lactobacillus* population abundance[J]. Br J Nutr, 2014, 111(Suppl 1): S30–S35.

[ 74 ] SHI Z, LEI H, CHEN G, et al. Impaired intestinal *Akkermansia muciniphila* and aryl hydrocarbon receptor ligands contribute to nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. mSystems, 2021, 6(1): 20.

[ 75 ] WU M N, LI Y R, GU Y F. Hesperidin improves colonic motility in loeramide-induced constipation rat model via 5-hydroxytryptamine 4R/cAMP signaling pathway[J]. Digestion, 2020, 101: 692–705.

[ 76 ] ESTRUEL-AMADES S, MASSOT-CLADERA M, PÉREZ-CANO F J, et al. Hesperidin effects on gut microbiota and gut-associated lymphoid tissue in healthy rats[J]. Nutrients, 2019, 11(2): 324.

[ 77 ] GUO K, REN J, GU G, et al. Hesperidin protects against intestinal inflammation by restoring intestinal barrier function and up-regulating treg cells[J]. Mol Nutr Food Res, 2020, 64(10): e1970058.

[ 78 ] GONG Y, DONG R, GAO X, et al. Neohesperidin prevents colorectal tumorigenesis by altering the gut microbiota[J]. Pharmacol Res, 2019, 148: 104460.



- [79] 袁菱, 陈彦, 辛然, 等. 柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷与芍药苷配伍的肠吸收研究[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(15): 1256–1260. [YUAN L, CHEN Y, XIN R, et al. Study on intestinal absorption of main components after naringin, hesperidin, neohesperidin co-administration with paeoniflorin, respectively[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2013, 33(15): 1256–1260.]
- [80] LEE J H, LEE S H, KIM Y S, et al. Protective effects of neohesperidin and poncirin isolated from the fruits of *Poncirus trifoliata* on potential gastric disease[J]. Phytother Res, 2009, 23(12): 1748–1753.
- [81] LIU P, BIAN Y, FAN Y, et al. Protective effect of naringin on *in vitro* gut-vascular barrier disruption of intestinal microvascular endothelial cells induced by TNF- $\alpha$ [J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(1): 168–175.
- [82] MANEESAI P, BUNBUPHA S, POTUE P, et al. Hesperidin prevents nitric oxide deficiency-induced cardiovascular remodeling in rats via suppressing TGF- $\beta$ 1 and MMPs protein expression[J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1549.
- [83] LI X F, HU X R, WANG J C, et al. Inhibition of autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR pathway contributes to the protection of hesperidin against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(4): 1917–1924.
- [84] KUZU M, KANDEMIR F M, YILDIRIM S, et al. Attenuation of sodium arsenite-induced cardiotoxicity and neurotoxicity with the antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic effects of hesperidin[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(9): 10818–10831.
- [85] ZHANG J S, FU X D, YANG L, et al. Neohesperidin inhibits cardiac remodeling induced by Ang II *in vivo* and *in vitro*[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110364.
- [86] CHEN J, GUO R, YAN H, et al. Naringin inhibits ROS-activated MAPK pathway in high glucose-induced injuries in H9c2 cardiac cells[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014, 114(4): 293–304.
- [87] 刘丹, 熊书, 马玲, 等. 柚皮苷对缺氧/复氧损伤心肌细胞 Caspase-3 活性及 IRE1 $\alpha$  表达的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(8): 904–907. [LIU D, XIONG S, MA L, et al. Effect of naringin on Caspase-3 activity and IRE1 $\alpha$  expression in myocardial cells injured by hypoxia/reoxygenation[J]. Chinese Journal of Biologicals, 2020, 33(8): 904–907.]
- [88] HAJIALYANI M, HOSEIN F M, ECHEVERRÍA J, et al. Hesperidin as a neuroprotective agent: A review of animal and clinical evidence[J]. Molecules, 2019, 24(3): 648.
- [89] TAMILSELVAM K, BRAIDY N, MANIVASAGAM T, et al. Neuroprotective effects of hesperidin, a plant flavanone, on rotenone-induced oxidative stress and apoptosis in a cellular model for Parkinson's disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2013: 102741.
- [90] ANTUNES M S, LADD F V L, LADD A A B L, et al. Hesperidin protects against behavioral alterations and loss of dopaminergic neurons in 6-OHDA-lesioned mice: The role of mitochondrial dysfunction and apoptosis[J]. Metab Brain Dis, 2021, 36(1): 153–167.
- [91] WELBAT J U, NAEWLA S, PANNANGRONG W, et al. Neuroprotective effects of hesperidin against methotrexate-induced changes in neurogenesis and oxidative stress in the adult rat[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 178: 114083.
- [92] WANG J J, CUI P. Neohesperidin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting the apoptotic pathway and activating the Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. J Asian Nat Prod Res, 2013, 15(9): 1023–1037.
- [93] WANG J, YUAN Y, ZHANG P, et al. Neohesperidin prevents A $\beta$ 25-35-induced apoptosis in primary cultured hippocampal neurons by blocking the s-nitrosylation of protein-disulphide isomerase[J]. Neurochem Res, 2018, 43(9): 1736–1744.
- [94] KULASEKARAN G, GANAPASAM S. Neuroprotective efficacy of naringin on 3-nitropropionic acid-induced mitochondrial dysfunction through the modulation of Nrf2 signaling pathway in PC12 cells[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 409(1-2): 199–211.
- [95] MENG X D, FU M M, WANG S F, et al. Naringin ameliorates memory deficits and exerts neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease by regulating multiple metabolic pathways[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5): 332.
- [96] HELMY H S, SENOUSY M A, EL-SAHAR A E, et al. Aberrations of miR-126-3p, miR-181a and sirtuin1 network mediate Di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced testicular damage in rats: The protective role of hesperidin[J]. Toxicology, 2020, 433-434: 152406.
- [97] OLAYINKA E T, ADEWOLE K E. *In vivo* and *in silico* evaluation of the ameliorative effect of hesperidin on finasteride-induced testicular oxidative stress in wistar rats[J]. Toxicol Mech Methods, 2021, 31(2): 81–89.
- [98] ABD-ELHAKIM Y M, GHONEIM M H, EBRAHEIM L L M, et al. Taurine and hesperidin rescues carbon tetrachloride-triggered testicular and kidney damage in rats via modulating oxidative stress and inflammation[J]. Life Sci, 2020, 254: 117782.
- [99] STANISIC D, COSTA A F, CRUZ G, et al. Applications of flavonoids, with an emphasis on hesperidin, as anticancer prodrugs: Phytotherapy as an alternative to chemotherapy[J]. Studies in Natural Products Chemistry, 2018, 58: 161–212.
- [100] KONGTAWELERT P, WUDTIWAI B, SHWE T H, et al. Inhibitory effect of hesperidin on the expression of programmed death ligand (PD-L1) in breast cancer[J]. Molecules, 2020, 25(2): 252.
- [101] ZENG L, ZHEN Y, CHEN Y, et al. Naringin inhibits growth and induces apoptosis by a mechanism dependent on reduced activation of NF- $\kappa$ B/COX-2-caspase-1 pathway in HeLa cervical cancer cells[J]. Int J Oncol, 2014, 45(5): 1929–1936.
- [102] KASHANI-AMIN E, EBRAHIM-HABIBI A, LARIJANI B, et al. Effect of neohesperidin dihydrochalcone on the activity and stability of  $\alpha$ -amylase: A comparative study on bacterial, fungal, and mammalian enzymes[J]. J Mol Recognit, 2015, 28(10): 605–613.
- [103] LEE H J, IM A R, KIM S M, et al. The flavonoid hesperidin exerts anti-photoaging effect by downregulating matrix metalloproteinase (MMP)-9 expression via mitogen activated protein kinase (MAPK)-dependent signaling pathways[J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 39.
- [104] VENTURA-MARTINEZ R, MARES-SÁNCHEZ J J, AVILÉS-HERRERA J, et al. Antinociceptive synergy between metamizole

and hesperidin in a model of visceral pain in mice[J]. Arch Med Res, 2021, 52(4): 389–396.

[ 105 ] GUO J, FANG Y, JIANG F, et al. Neohesperidin inhibits TGF- $\beta$ 1/Smad3 signaling and alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 864: 172712.

[ 106 ] TAN Z, CHENG J, LIU Q, et al. Neohesperidin suppresses osteoclast differentiation, bone resorption and ovariectomised-induced osteoporosis in mice[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 439: 369–378.

[ 107 ] GUO C, ZHANG H, GUAN X, et al. The anti-aging potential of neohesperidin and its synergistic effects with other citrus flavonoids in extending chronological lifespan of *saccharomyces*

*cerevisiae* BY4742[J]. Molecules, 2019, 24(22): 4093.

[ 108 ] LI F B, SUN X L, MA J X, et al. Naringin prevents ovariectomy-induced osteoporosis and promotes osteoclasts apoptosis through the mitochondria-mediated apoptosis pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 452(3): 629–635.

[ 109 ] LI N, JIANG Y, WOOLEY P H, et al. Naringin promotes osteoblast differentiation and effectively reverses ovariectomy-associated osteoporosis[J]. J Orthop Sci, 2013, 18(3): 478–485.

[ 110 ] YUE W, YUN L, LUO M, et al. Evaluation of pharmacological relaxation effect of the natural product naringin on *in vitro* cultured airway smooth muscle cells and *in vivo* ovalbumin-induced asthma Balb/c mice[J]. Biomedical Reports, 2016, 5(6): 715.