DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20260319002
引用格式: 吴春艳, 吴悠, 祝洲杰, 等. 柑橘中多甲氧基类黄酮成分的化学多样性、组织分布与生物活性研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(12): 145–154.
WU CY, WU Y, ZHU ZJ, *et al*. Research progress on the chemical diversity, tissue distribution and biological activities of polymethoxylated flavonoids in *Citrus* [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(12): 145–154. (in Chinese with English abstract).

柑橘中多甲氧基类黄酮成分的化学多样性、组织分布与生物活性研究进展

吴春艳, 吴　悠, 祝洲杰, 冯尚坤*
(台州科技职业学院农业与生物工程学院, 台州　318020)

摘　要: 柑橘中多甲氧基类黄酮(polymethoxyflavonoids, PMFs)是一类具有独特化学结构和显著生物活性的天然产物。本文系统综述了柑橘 PMFs 的化学多样性、组织分布与种质差异, 以及其在抗氧化、抑制肿瘤增殖、抑菌、免疫调节、抗病毒等方面的生物活性, 并总结了初步的构效关系。在此基础上, 分析了当前研究中存在的靶点鉴定不足、体内代谢过程不清及生物利用度低等核心问题, 并对未来利用多组学技术、靶点解析及新型递送系统等研究方向进行了展望, 旨在为柑橘 PMFs 的深度开发与功能产品创制提供参考。

关键词: 多甲氧基类黄酮; 柑橘; 组织分布; 化学多样性; 生物活性

Research progress on the chemical diversity, tissue distribution and biological activities of polymethoxylated flavonoids in *Citrus*

WU Chun-Yan, WU You, ZHU Zhou-Jie, FENG Shang-Kun*
(*College of Agriculture and Bioengineering*, *Taizhou Vocational College of Science & Technology*, *Taizhou* 318020, *China*)

ABSTRACT: Polymethoxyflavonoids (PMFs) in *Citrus* fruits are a class of natural compounds with unique chemical structures and significant biological activities. This paper systematically reviewed the chemical diversity, tissue distribution and germplasm variations of citrus PMFs, as well as their biological activities in antioxidant, antiproliferative/antitumor activities, antibacterial, immunomodulatory and antiviral effects, and summarizes preliminary structure-activity relationships. Building on this, it analyzed core issues in current research, such as insufficient target identification, unclear *in vivo* metabolic processes, and low bioavailability, and provided prospects for future research directions, including the application of multi-omics technologies, target elucidation and novel delivery systems, aiming to provide references for the in-depth development and functional product creation of citrus PMFs.

KEY WORDS: polymethoxylated flavonoids; *Citrus*; tissue distribution; chemical diversity; biological activities

收稿日期: 2026-03-19
基金项目: 台州市科技计划项目(24nya17)
第一作者: 吴春艳(1990—), 女, 博士, 副教授, 主要研究方向为天然产物功能性成分开发。E-mail: wcy13575460036@126.com
***通信作者:** 冯尚坤(1975—), 男, 硕士, 教授, 主要研究方向为食品功能性成分的开发和应用。E-mail: fsk@tzvcst.edu.cn

0 引 言

柑橘作为全球重要的经济作物, 不仅具有丰富的营养价值, 其果皮中还蕴含着多种具有显著生物活性的次生代谢产物。其中, 多甲氧基类黄酮(polymethoxyflavonoids, PMFs)是一类结构独特的天然黄酮类化合物, 因其广泛的生物活性和潜在的药理价值而备受关注。近年来, 随着天然产物化学和现代药理学的发展, PMFs 已成为食品科学、药物化学及功能食品研发领域的研究热点之一[1]。

PMFs 的结构特征在于其黄酮母核上连接有两个或多个甲氧基, 这种结构修饰显著增强了其脂溶性和生物膜通透性, 进而影响其体内吸收、代谢及靶点结合能力。研究表明[2–3], PMFs 主要富集于柑橘果皮, 尤其是黄皮层和白皮层中, 其含量和种类因柑橘种质、组织部位及成熟度而异。宽皮柑橘类中 PMFs 种类最为丰富, 橙类次之, 而柚类和枸橼类中含量较低。常见的 PMFs 包括川陈皮素(nobiletin, NOB)、橘皮素(tangeretin, TAN)、5-去甲基川陈皮素(5-demethylnobiletin, 5-DNOB)等, 其中部分羟基化 PMFs 还表现出更强的生物活性。

在生物活性研究方面, PMFs 展现出多方面的健康促进作用。体外实验表明, PMFs 具有较强的抗氧化能力, 可有效清除自由基, 减少氧化应激损伤; 在抑制肿瘤增殖研究中, PMFs 能够通过调控细胞周期、诱导凋亡、抑制迁移等机制, 抑制多种癌细胞的增殖[4–5]; 此外, PMFs 还具有调节肠道菌群、抑制病原真菌、抗病毒及免疫调节等活性。近年来, 其在神经保护、肝保护、肺损伤修复等方面的潜力也逐渐被揭示[6–7]。

尽管 PMFs 的生物活性研究取得了显著进展, 但目前对其在不同柑橘种质及组织中的分布规律、构效关系以及多维度生物活性的系统梳理仍较为缺乏。为此, 本文从 PMFs 的化学多样性、组织分布、种质差异入手, 重点综述其抗氧化、抑制肿瘤增殖、抑菌、免疫调节、抗病毒等主要生物活性, 并总结其构效关系, 分析当前研究面临的关键问题, 以期为柑橘 PMFs 后续的深入研究与开发利用提供参考依据。

1 PMFs 概述

1.1 PMFs 种类

PMFs 结构上含有两个或多个甲氧基团, 通常在 3、5、6、7、8、3’、4’位置有两个及以上甲氧基, 少数在 2’、5’位置也有甲氧基。PMFs 按母核可分为 3 类, 分别是 2-芳基苯并吡喃-4-酮、(S)-2-芳基-铬-4-酮和 1,3-二苯基-2E-丙烯-1-酮, 如图 1 所示。若 PMFs 结构中有一个或多个甲氧基被羟基取代, 也叫羟基化 PMFs, 5-羟基化 PMFs 最为常见, 主要存在于陈年的果皮。某些羟基化 PMFs 是 PMFs 的代谢产物, 比如 4’-去甲基川陈皮素、3’,4’-去二甲基川陈皮素。

多甲氧基黄酮单体化合物被鉴定的累计已有 100 多个。其中, NOB、TAN 在柑橘植物中较为常见, 且均在未成熟和成熟的柑橘皮中被检测到。七甲氧基黄酮(heptamethoxyflavone, HPMF)是目前从柑橘中发现的甲氧基取代数量最多的 PMFs, 迄今已明确鉴定出两种结构, 分别是 5,6,7,8,3’,4’,5’-HPMF、3,5,6,7,8,3’,4’-HPMF。其中 5,6,7,8,3’,4’,5’-HPMF 比较罕见, 最早在橙皮中被发现[8]。5,4’-二羟基-3,6,7,8,3’-五甲氧基黄酮化合物首次在 80%乙醇提取物中被分离出来[9]。近十年来(2015—2025 年), 该领域新鉴定出化学结构的单体数量为 26 个, 如表 1 所示, 表明新型 PMFs 的发现仍在持续。

多甲氧基黄烷酮和多甲氧基查尔酮单体化合物目前已鉴定的个数相对较少, 如表 2 所示。

1.2 PMFs 在柑橘组织中的分布

柑橘全果分为黄皮层、白皮层、橘络、囊衣、汁胞和种子 6 种组织, 其中由部分橘络、囊衣和汁胞组成果肉, 由黄皮层、白皮层和橘络组成果皮。从组织部位分布来看, 果皮是 PMFs 的主要富集区域, 其含量远高于果肉和种子, 这与柑橘果皮作为次生代谢产物合成与储存的主要场所密切相关; 果肉中 PMFs 含量相对较低, 且以糖苷结合形式存在为主, 而种子中 PMFs 则多以游离态积累, 具有更强的生物活性潜力[20–21]。PMFs 在果皮中的含量分布也有显著的组织特异性, 在黄皮层、白皮层、橘络中均有分布, 其中黄皮层组织积累的 PMFs 含量最为丰富, 其次是白皮层和橘络。

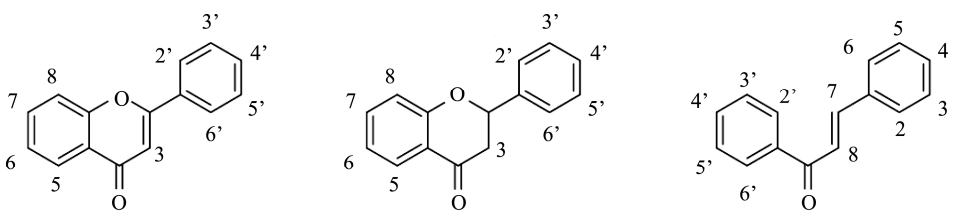


图 1 多甲氧基黄酮、多甲氧基黄烷酮和多甲氧基查尔酮的母核结构骨架

Fig.1 Core structural framework of polymethoxyflavone, polymethoxyflavanone and polymethoxychalcone

表 1　近十年(2015—2025 年)鉴定的柑橘 PMFs 化学结构

Table 1　Chemical structure of *Citrus* PMFs identified in the last decade (2015—2025)

序号	名称	取代基位置									参考文献
		3	5	6	7	8	2’	3’	4’	5’	
1	3’,4’-二羟基-7,5’-二甲氧基黄酮				OCH_3			OH	OH	OCH_3	[9]
2	3-羟基-5,7,8-三甲氧基黄酮	OH	OCH_3		OCH_3	OCH_3					[9]
3	5-羟基-7,3’,4’-三甲氧基黄酮		OH		OCH_3			OCH_3	OCH_3		[9]
4	8-羟基-5,7,4’-三甲氧基黄酮		OCH_3		OCH_3	OH			OCH_3		[10]
5	4’-羟基-5,6,7-三甲氧基黄酮		OCH_3	OCH_3	OCH_3				OH		[10]
6	5,7,3’,4’-四甲氧基黄酮		OCH_3		OCH_3			OCH_3	OCH_3		[9]
7	5-羟基-3,6,7,8-四甲氧基黄酮	OCH_3	OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3					[9]
8	5-羟基-3,6,7,4’-四甲氧基黄酮	OCH_3	OH	OCH_3	OCH_3				OCH_3		[10]
9	5-羟基-3,7,3’,4’-四甲氧基黄酮	OCH_3	OH		OCH_3			OCH_3	OCH_3		[11]
10	5-羟基-6,7,3’,4’-四甲氧基黄酮		OH	OCH_3	OCH_3			OCH_3	OCH_3		[12]
11	5-羟基-7,8,3’,4’-四甲氧基黄酮		OH		OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3		[9]
12	6-羟基-5,7,8,4’-四甲氧基黄酮		OCH_3	OH	OCH_3	OCH_3			OCH_3		[9]
13	7-羟基-5,6,8,4’-四甲氧基黄酮		OCH_3	OCH_3	OH	OCH_3			OCH_3		[9]
14	5,8-二羟基-3,7,3’,4’-四甲氧基黄酮	OCH_3	OH		OCH_3	OH		OCH_3	OCH_3		[11]
15	5,6,7,3’,4’-五甲氧基黄酮		OCH_3	OCH_3	OCH_3			OCH_3	OCH_3		[9]
16	5,7,2’,3’,4’-五甲氧基黄酮		OCH_3		OCH_3		OCH_3	OCH_3	OCH_3		[9]
17	5-羟基-6,7,3’,4’,5’-五甲氧基黄酮		OH	OCH_3	OCH_3			OCH_3	OCH_3	OCH_3	[9]
18	7-羟基-5,6,8,3’,4’-五甲氧基黄酮		OCH_3	OCH_3	OH	OCH_3		OCH_3	OCH_3		[9]
19	4’-羟基-5,6,7,8,3’-五甲氧基黄酮		OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3		OCH_3	OH		[9]
20	3,5,7,8,2’,5’-六甲氧基黄酮	OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3	OCH_3			OCH_3	[11]
21	5,6,7,3’,4’,5’-六甲氧基黄酮		OCH_3	OCH_3	OCH_3			OCH_3	OCH_3	OCH_3	[9]
22	5,7,8,3’,4’,5’-六甲氧基黄酮		OCH_3		OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3	OCH_3	[9]
23	3-羟基-5,6,7,8,3’,4’-六甲氧基黄酮	OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3		[12]
24	5-羟基-6,7,8,3’,4’,5’-六甲氧基黄酮		OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3	OCH_3	[9]
25	8-羟基-5,6,7,3’,4’,5’-六甲氧基黄酮		OCH_3	OCH_3	OCH_3	OH		OCH_3	OCH_3	OCH_3	[9]
26	3,5,6,7,8,3’,4’-七甲氧基黄酮	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3		[11]

表 2　柑橘属已鉴定的多甲氧基黄烷酮和多甲氧基查尔酮

Table 2　Identified polymethoxyflavanone and polymethoxychalcone in the *Citrus* genus

PMFs 类别	序号	名称	参考文献
多甲氧基黄烷酮	1	5,6,7,4’-四甲氧基黄烷酮	[13]
	2	5-羟基-3,6,7,4’-四甲氧基黄烷酮	[14]
	3	5,6,7,8,4’-五甲氧基黄烷酮	[8]
	4	5,6,7,3’,4’-五甲氧基黄烷酮	[15]
	5	5,7,8,3’,4’-五甲氧基黄烷酮	[16]
	6	6,7,8,3’,4’-五甲氧基黄烷酮	[8]
	7	5-羟基-6,7,8,3’,4’-五甲氧基黄烷酮	[7]
	8	5,6,7,8,3’,4’-六甲氧基黄烷酮	[17]
	9	6-羟基-5,7,8,3’,4’-五甲氧基黄烷酮	[12]
多甲氧基查尔酮	10	2’-羟基-3,4,4’,5’,6’-五甲氧基查尔酮	[18]
	11	2’-羟基-3,4,3’,4’,5’,6’-六甲氧基查尔酮	[7]
	12	2’-羟基-3,4,5,3’,4’,6’-六甲氧基查尔酮	[19]

柑橘加工过程中产生的副产品，如果渣、精油渣，是 PMFs 的重要富集载体。柑橘榨汁后的果渣中，果皮残留部分保留了大量 PMFs，其含量可达鲜重的 0.5%~2.0%，是天然 PMFs 的重要来源之一；精油提取后的精油渣中，PMFs 因溶剂萃取作用进一步浓缩，含量较原料提升 35 倍，具有较高的开发利用价值[22]。这种分布规律为柑橘加工副产品的高值化利用提供了理论依据，也为 PMFs 的规模化提取提供了潜在原料来源。

1.3 PMFs 在柑橘种质间的差异

世界各地广泛种植的柑橘品种主要有宽皮柑橘类、橙类、柚类、柠檬类和枸橼类。宽皮柑橘类主要包括涌泉蜜橘、碰柑、砂糖桔等。在不同柑橘种质间，PMFs 化合物的种类和含量均存在较大差异，如表 3 所示。宽皮柑橘中 PMFs 种类最为丰富，主要包括 NOB、TAN、5-DNOB、SIN、ISIN、5,7,8,4’-四甲氧基黄酮、5,6,7,4’-四甲氧基黄酮、7-羟基-3,5,6,3’,4’-五甲氧基黄酮、7-羟基-3,5,6,8,3’,4’-六甲氧基黄酮和 3,5,6,7,8,3’,4’-HPMF。其中以 NOB、TAN、5-DNOB 为主，含量范围分别是 1240~1760、200~490 和 100~240 μg/g(以干重计)[23]。橙类中 PMFs 种类和含量次之，主要有 SIN、NOB、TAN、3,5,6,7,3’,4’-六甲氧基黄酮、3,5,7,8,3’,4’-六甲氧基黄酮、5,6,7,4’-四甲氧基黄酮、3,5,6,7,8,3’,4’-HPMF 和 5-羟基-3,7,8,3’,4’-五甲氧基黄酮。其中以 NOB、SIN、3,5,6,7,8,3’,4’-HPMF 为主，含量范围分别是 140~240、50~140 和 30~60 μg/g，且大部分不含有 5,7,4’-三甲氧基黄酮[23]。柠檬类中 PMFs 以 NOB 和 TAN 为主，含量范围分别是 130~430 μg/g 和 60~220 μg/g，不含 5,7,3’,4’-四甲氧基黄酮；柚类和枸橼类中 PMFs 种类和含量相对更少[23]。

此外，所有宽皮柑橘种内和种间杂交种质中均能检测到若干种 PMFs，但在柚、金柑、枳、宜昌橙(除白花宜昌橙外)、蚝壳刺和莽山野柑等种质中只检测到痕量级 PMFs 甚至未检出[24–25]。由此可见，柑橘中 PMFs 在种类和含量上均存在显著差异，在宽皮柑橘类中的种类和含量都是最为丰富的，其次是橙类、柠檬类、柚类和枸橼类。

2 PMFs 生物活性

PMFs 是一类具有多种生物活性的天然黄酮类化合物，其功能研究已从单一的抗氧化、抗肿瘤扩展至更广泛的健康调节领域，涵盖调节菌群作用、抑制病毒作用、肝保护、肺保护及神经保护等多方面。PMFs 的生物活性与其结构中的甲氧基数量、取代位置及母核类型密切相关，通常甲氧基数量越多，脂溶性和膜通透性越强，活性越显著。

2.1 菌群调节作用

PMFs 具有调节肠道双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、乳酸杆菌(*Lactobacillus*)、厚壁菌(*Firmicutes*)、拟杆菌(*Bacteroidetes*)等微生物菌群作用，其机制示意图如图 2 所示。体内研究表明[26]，NOB、TAN 和 5-DNOB，可显著增加肠道乳酸杆菌和双歧杆菌两种益生菌。TAN 的体内实验表明可以促进厚壁菌、乳酸杆菌等特定益生菌的生长，也能降低拟杆菌等有害菌水平[27]。SIN 的体外实验表明也能抑制拟杆菌，同时提高双歧杆菌等有益菌数量，具有调节肠道菌群作用[28]。

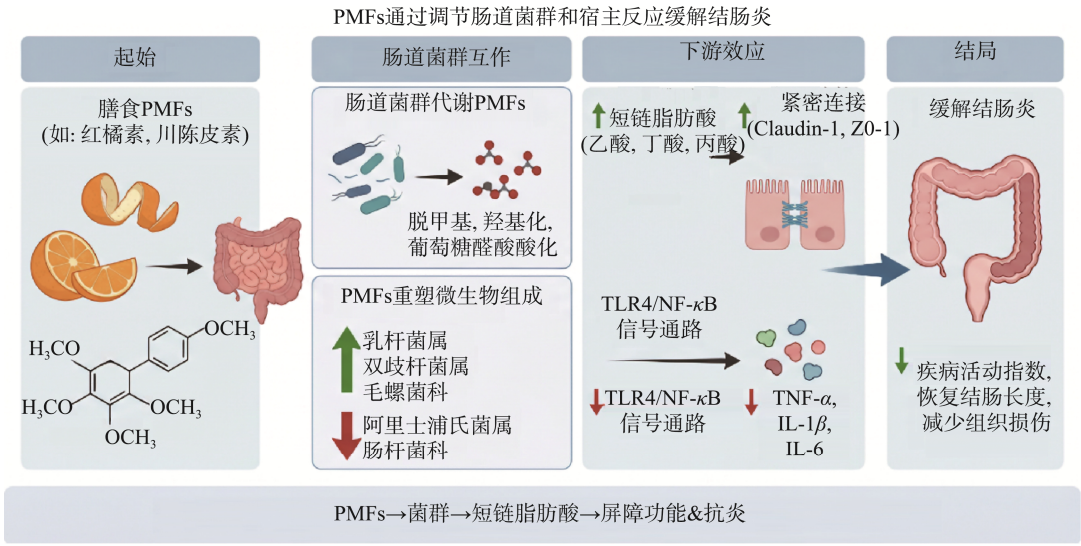
PMFs 还具有抑制真菌生长的能力。TAN 通过苗圃试验和田间试验调节氧化还原信号和稻瘟病菌铁死亡，可使谷物持续性预防毁灭性稻瘟病，是一种潜在的新型抗真菌剂[29]。但是，因水溶性差使其抗真菌作用应用受限。GUO 等[30–31]采用纳米技术，选择一种水包油纳米乳液体系来包封 PMFs，制成具有良好稳定性和抗青霉菌活性的纳米乳剂，其潜在的抗真菌机制与抑制真菌孢子萌发和菌丝生长以及破坏细胞膜完整性和通透性有关。因此，PMFs 可用作食品工业中天然的真菌抑制化合物。

表 3 不同柑橘种质间 PMFs 化合物的种类和含量

Table 3 Types and content of PMFs compounds in different *Citrus* germplasms

柑橘种质类别	主要 PMFs 种类(包括但不限于)	含量范围(μg/g，以干重计)	特征/备注
宽皮柑橘类	NOB、TAN、5-DNOB、SIN、ISIN、5,7,8,4’-四甲氧基黄酮、5,6,7,4’-四甲氧基黄酮、7-羟基-3,5,6,3’,4’-五甲氧基黄酮、7-羟基-3,5,6,8,3’,4’-六甲氧基黄酮、3,5,6,7,8,3’,4’-HPMF	NOB: 1240~1760 TAN: 200~490 5-DNOB: 100~240	种类最丰富，涵盖多类 PMFs
橙类	SIN、NOB、TAN、3,5,6,7,3’,4’-六甲氧基黄酮、3,5,7,8,3’,4’-六甲氧基黄酮、5,6,7,4’-四甲氧基黄酮、3,5,6,7,8,3’,4’-HPMF、5-羟基-3,7,8,3’,4’-五甲氧基黄酮	NOB: 140~240 SIN: 50~140 3,5,6,7,8,3’,4’-HPMF: 30~60	大部分不含 5,7,4’-三甲氧基黄酮
柠檬类	NOB、TAN	NOB: 130~430 TAN: 60~220	不含 5,7,3’,4’-四甲氧基黄酮
柚类和枸橼类	种类和含量相对很少	—	仅痕量或未检出

注：—表示无此数据。甜橙黄酮(sinensetin, SIN)，异甜橙黄酮(isosinensetin, ISIN)。



注：肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF-α)，白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)，白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)，紧密连接蛋白-1 (Claudin-1)，闭锁小带蛋白-1 (Z0-1)。

图 2　PMFs 调节菌群作用的机制示意图

Fig.2　Schematic diagram of the mechanism by which PMFs regulate the microbiota

现有研究仍存在一定的局限性，多数抗菌活性数据来自体外实验，动物模型、临床研究等体内验证较少；PMFs 在食品、动物肠道等复杂基质中的稳定性及生物利用度有待提升；针对耐药菌的作用机制需进一步深入解析。未来研究可聚焦于 PMFs 的结构-活性关系优化、纳米载体递送系统开发，以及在畜禽养殖中替代抗生素的应用潜力评估。

2.2　抑制肿瘤增殖作用

PMFs 能通过影响细胞周期、凋亡、自噬、血管生成、转移等过程，抑制多种癌细胞的增殖，如图 3 所示。TAN 和 5-DNOB 在体外抗前列腺癌细胞活性实验中，通过显著降低 *Bcl-2*、*Akt 1* 和 *Akt 2* 等基因的转录水平，提高 *PTEN*、*Caspase-3* 和 *Bax* 等基因的转录水平，上调 *Caspase-9* 的蛋白表达，促进 PC3 和 DU145 细胞系凋亡[32]。此外，5-DNOB 还能起到抑制前列腺癌细胞的增殖和迁移作用。TAN 不仅能与米托蒽醌协同诱导前列腺癌细胞凋亡，还能在动物实验和细胞实验中减少顺铂的毒副作用，是一种潜在的天然协同抗肿瘤化合物[33−34]。现有研究多集中于单一 PMFs 成分的细胞实验，对不同 PMFs 单体之间的协同增效作用分析不足，且体内实验剂量普遍高于人体可耐受范围，这些因素均限制了其临床转化潜力。

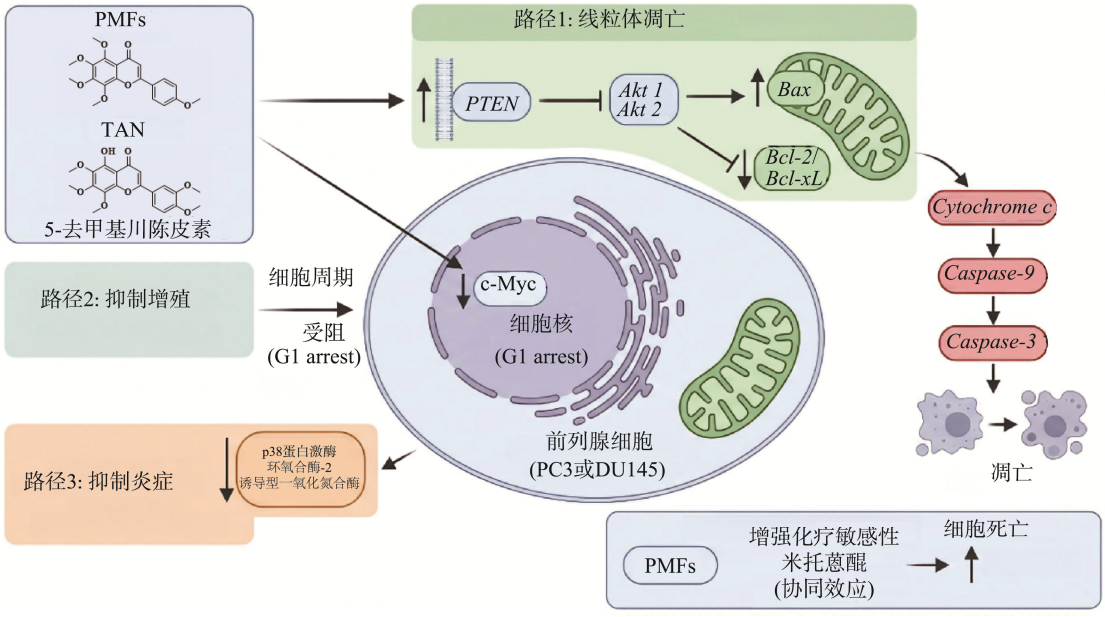


图 3　PMFs 抑制肿瘤作用的机制示意图

Fig.3　Schematic diagram of the mechanism by which PMFs inhibit tumor growth

PMFs 母核上羟基的甲基化能增强活性，即甲氧基团越多，疏水性越强，穿透癌细胞的生物活性更高。如 7,3’-二甲氧基橙皮素的生物活性要强于橙皮素和圣草酚；TAN 的抗增殖作用比无甲基的黄芩素更强。NGUYEN 等[35]比较了 14 种 PMFs 对人宫颈癌 Hela 细胞的抗增殖活性，发现 C 环 3 位带有甲氧基的 PMFs 比其他 PMFs 具有更强的抗增殖活性，这表明甲氧基在 C-3 位的特异性取代是增强其抗增殖活性的关键结构因素之一，丰富了构效关系的认知。

上述研究表明 PMFs 通过凋亡通路激活发挥抗肿瘤作用，且甲氧基化修饰是影响其活性的关键结构特征。PMFs 在体外对肝癌、乳腺癌、结肠癌等肿瘤细胞均具有显著的抑制作用，其机制涉及细胞周期阻滞、凋亡诱导及多条信号通路的调控[36]。这些研究结果为 PMFs 作为潜在的抗肿瘤药物开发提供了重要的实验依据，但仍需进一步开展体内实验及临床研究，以验证其有效性与安全性。

2.3 抑制病毒活性

PMFs 具有潜在的抑制新冠病毒活性作用[37]，如图 4 所示。ROCHA 等[38]通过虚拟筛选模拟观察到 TAN 通过强 H 键相互作用与塞卡(Zika)病毒的 NS1 受体偶联，与抗新冠病毒 3-糜蛋白酶样蛋白酶(3-chymotrypsin-like protease, $3CL^{pro}$)受体上的对照配体巴瑞替尼和 N3 抑制剂起协同作用，结果表明 TAN 具有抑制新冠病毒和 Zika 病毒的潜力。PMFs 对病毒活性抑制作用受甲氧基个数和位置共同影响。AL-KARMALAWY 等[39]从含生草、银鱼草和柑橘 3 种植物中提取出 5 种黄酮，分别是 5,7-二羟基-6,4’-二甲氧基黄酮、TAN、5-OH-6,7,8,4’-四甲氧基黄酮(gardenin B, GA-B)、4’,5,7-三羟基-6-甲氧基黄酮和二氢槲皮素，分子对接及体外实验表明 5,7-二羟基-6,4’-二甲氧基黄酮和 TAN 对新冠病毒可有效抑制，GA-B 也能轻微地抑制新冠病毒活性，然而一个甲氧基的高车前素和无甲氧基的二氢槲皮素对新冠病毒均没有抑制作用。在体外酶活实验中，5 个甲氧基的 TAN、6 个甲氧基的 NOB 和 7 个甲氧基的 3,5,6,7,8,3’,4’-HPMF 对 $3CL^{pro}$ 表现出不同程度的抑制作用，其中 3,5,6,7,8,3’,4’-HPMF 的半抑制浓度(half inhibitory concentration, IC_{50})为 65.65 μmol/L，远低于 NOB (IC_{50}=422.83 μmol/L)和 TAN (IC_{50}=311.70 μmol/L)[40]。但 5 个甲氧基的 TAN 活性优于 6 个甲氧基的 NOB，与前面 5,7-二羟基-6,4’-二甲氧基黄酮的活性优于 4 个甲氧基的 GA-B，均表明甲氧基数并非唯一决定因素。

当前研究表明 PMFs 对新冠病毒具有显著的抑制作用，且甲氧基化程度越高，抑制效果越显著。未来研究仍需深入解析 PMFs 结构-活性关系，明确甲氧基取代位点与数量的最优组合；探索 PMFs 与现有抗病毒药物的协同效应，开发多靶点联合治疗方案；基于天然产物“多成分-多靶点”特性，构建 PMFs 组合制剂以应对病毒变异。

2.4 抗氧化作用

柑橘 PMFs 的体外抗氧化活性常通过 2,2-联苯基-1-苦基肼基(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH)自由基清除、2,2’-联氮双(3-乙基/苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐[2,2’-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonicacid), ABTS]阳离子自由基抑制及氧自由基吸收能力(oxygen radical absorbance capacity, ORAC)等体系评估，不同甲氧基数对活性的影响呈现规律性差异。在 DPPH 体系中，NOB 含有 6 个甲氧基，其 IC_{50} 为 12.5 μmol/L，而甲氧基化程度较低的橙皮素 IC_{50} 则超过 50 μmol/L，高甲氧基化 PMFs 表现

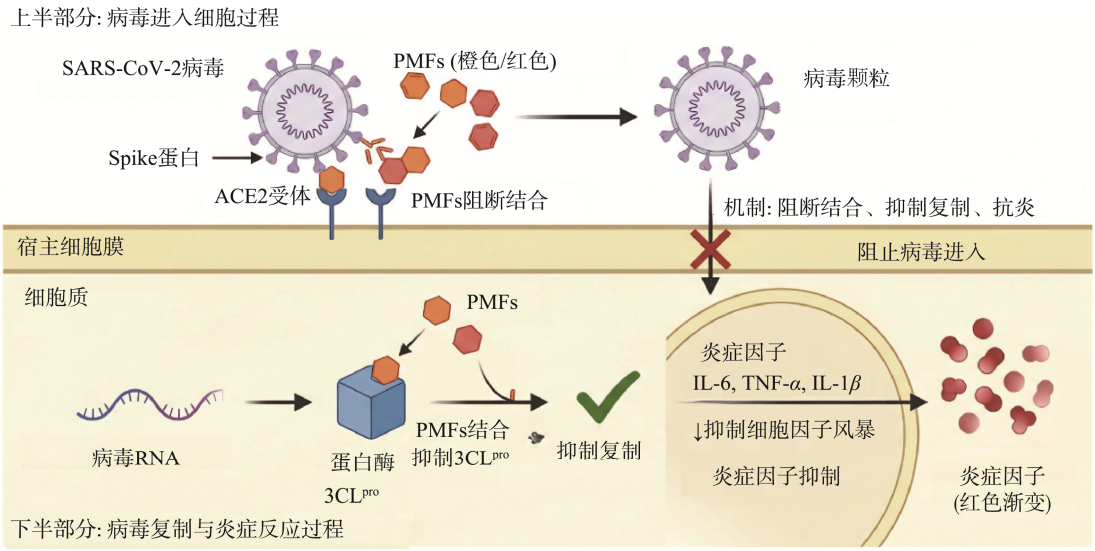


图 4 PMFs 抑制新冠病毒的机制图

Fig.4 Diagram of the mechanism by which PMFs inhibit the novel coronavirus

出更低的 IC_{50}[41]。在 ABTS 体系下, PMFs 的自由基抑制能力随甲氧基数量增加而增强, 其机制与甲氧基提升化合物脂溶性有关, 使分子更易穿透自由基反应体系的疏水微环境[42]。ORAC 体系作为衡量抗氧化能力的动态指标, 甲氧基化能促进亲脂性抗氧化剂活性, PMFs 的 ORAC 值与甲氧基数量呈正相关, 最高可达 15.2 μmol TE/g[43]。上述研究结果表明, 甲氧基作为疏水性基团, 其数量增加可显著提高 PMFs 的脂溶性, 使分子更易通过细胞膜的脂质双分子层, 进而增强与细胞内自由基的反应效率。但需注意, 部分研究发现甲氧基化程度过高可能导致分子刚性增加, 反而降低与自由基的结合能力, 提示活性提升存在阈值, 这一现象仍需更多的构效关系研究验证。

PMFs 的体内抗氧化活性已在多种疾病模型中得到验证, 但不同研究的模型类型、给药方式、剂量设置和评价指标差异较大, 目前尚不宜简单归纳出统一的有效剂量窗口。以川陈皮素为例[44], 在胆碱缺乏、*L*-氨基酸限定高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型中, 采用 50 mg/kg 川陈皮素干预 4 周, 发现其可改善肝脏氧化应激、脂质过氧化和线粒体功能障碍, 并减轻肝细胞凋亡、炎症浸润及纤维化程度。上述结果提示, PMFs 的体内保护作用可能与缓解氧化应激和改善线粒体功能有关, 但其剂量-效应关系、安全阈值及向食品功能成分应用的外推仍需更多长期体内研究验证。

2.5　免疫调节活性

柑橘 PMFs 的免疫调节活性主要体现在对固有免疫和适应性免疫细胞功能的调控, 其机制与巨噬细胞极化及 T 细胞活化的干预密切相关。PMFs 的体外研究显示可通过调节巨噬细胞表型实现免疫稳态的重塑。当巨噬细胞暴露于脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症环境时, PMFs 能显著上调 M2 型巨噬细胞标志物 CD206、Arg-1 等的表达, 同时抑制促炎细胞因子 TNF-α、IL-1β 的分泌, 这一过程可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路的过度激活有关[45–46]。PMFs 对巨噬细胞 M2 极化的促进作用具有剂量依赖性, 低浓度(10~25 μmol/L)即可增强巨噬细胞的吞噬能力及抗炎因子 IL-10 的分泌, 而高浓度(>50 μmol/L)未观察到细胞毒性。

在适应性免疫调节方面, PMFs 对 $CD4^+$ T 细胞过度活化的抑制作用已在体外模型中得到验证。PMFs 可通过下调 $CD4^+$ T 细胞表面共刺激分子 CD28 的表达, 减少 IL-2 的分泌及细胞增殖相关蛋白的合成, 从而阻断 T 细胞的活化信号传导[47]。PMFs 还能抑制 $CD4^+$ T 细胞向促炎 Th1/Th17 亚群的分化, 促进调节性 T 细胞的比例升高, 这一效应在多发性硬化症、类风湿关节炎等自身免疫病的体外模拟实验中尤为显著[47]。

动物模型的初步研究为 PMFs 的免疫干预潜力提供了间接证据。在实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型中, 连续灌胃 PMFs (50 mg/kg•d) 2 周后, 小鼠脊髓组织中浸润的 $CD4^+$ T 细胞数量减少 40%以上, 血清中白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17)、干扰素-γ (interferon-gamma, IFN-γ)等促炎因子水平显著降低, 同时 T 细胞的免疫抑制功能得到增强[48]。尽管这些研究仍处于临床前阶段, 且 PMFs 的口服生物利用度较低, 但体外实验中观察到的免疫细胞调控效应为其在自身免疫病防治中的应用提供了理论基础, 未来需通过纳米载体递送系统等技术提升其体内活性。

2.6　其他生物活性

肝纤维化会发展为肝硬化、肝癌、肝功能衰竭和死亡。四氯化碳(CCl_4)是一种化学肝毒素, 可诱导 BALB/c 小鼠肝损伤和纤维化。CHANG 等[49]研究发现, 在 CCl_4 诱导的 BALB/c 雄性小鼠肝损伤体内实验中, 5-DNOB 降低了血清中转氨酶/丙氨酸转氨酶比值, 改善了严重的炎症和纤维化等肝损伤, 阻止 CCl_4 诱导的细胞凋亡, 随后激活自噬; 下调了肝组织中炎症因子 TNF-α、IL-6、磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶、磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 响应水平, 因此 5-DNOB 具有改善肝纤维化、保护肝损伤的潜力。

实验表明 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠服用 50 mg/kg 川陈皮素或者 250 mg/kg 含 PMFs 提取物后, 血清中 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 显著降低, 免疫印迹法表明炎症通路 NF-κB 和有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的表达下调, 特征蛋白 P65、P38、细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)的磷酸化程度减弱, 说明 TAN 和柑橘 PMFs 提取物均能对 LPS 引起的急性肺损伤起到保护作用[50]。

PMFs 的神经功能调节作用显著。ADHIKARI-DEVKOTA 等[51]以 IL-1β、诱导型一氧化氮合酶和 TNF-α 炎症因子为检测指标, 研究柑橘河苏(*Citrus* 'Hebesu')中 7 种化合物对 LPS 诱导的 BV-2 鼠小胶质细胞的抗神经炎症活性作用。7 种化合物包括 4 种 PMFs (TAN、5-DNOB、3,5,6,7,8,3',4'-HPMF、NOB)和 3 种无甲基化黄酮(橙皮苷、反式-3,4,5-三甲氧基肉桂醇、橙皮内酯水合物)。结果表明, 仅 NOB、5-DNOB 和 3,5,6,7,8,3',4'-HPMF 对 IL-1β 表现出较强的抑制作用, 其他化合物对炎症因子均无任何抑制。

综上可知, PMFs 在肝保护、肺保护、神经保护等方面也有显著作用。NOB、TAN、SIN、5-DNOB、GA-B、3,5,6,7,8,4'-六甲氧基黄酮、3,5,6,7,8,3',4'-HPMF、3',4'-二羟基-5,6,7,8-四甲氧基黄酮和 5,7-二羟基-6,8,3',4'-四甲氧基黄酮被研究较多。其中, NOB 和 TAN 的生物活性研究最为广泛。

3　结束语

3.1　组织结构特征

本文对柑橘 PMFs 的化学结构、组织分布、种质差异

进行综述，主要归纳为 3 点: (1)柑橘中 PMFs 依据结构骨架包括多甲氧基黄酮、多甲氧基黄烷酮和多甲氧基查尔酮三大类，目前结构鉴定数量最多的是多甲氧基黄酮；NOB 和 TAN 是柑橘属中最为广泛存在的 PMFs；七甲氧基黄酮是甲氧基个数最多的 PMFs，一共只发现 2 个。(2) PMFs 主要富集于柑橘皮中，并主要分布在黄皮层、白皮层、橘络组织。(3) PMFs 在不同种质间的种类、含量分布差异较大，最为丰富的是宽皮柑橘类，PMFs 种类齐全；其次是橙类，但大部分不含有 5,7,4’-三甲氧基黄酮；再是柠檬类，以 NOB 和 TAN 为主，不含 5,7,3’,4’-四甲氧基黄酮；最后是柚类和枸橼类, PMFs 种类和含量相对很少甚至不含。

3.2 构效关系特征

现有研究表明, PMFs 的生物活性与其甲氧基的数量、位置及羟基化修饰密切相关，主要呈现以下 3 点共性规律: (1) PMFs 化合物单体生物活性与甲氧基的数量有关。3,5,7,3’,4’-五甲氧基黄酮抗炎活性强于 5,7,4’-三甲氧基黄酮，而 5,7,4’-三甲氧基黄酮强于 5,7-二甲氧基黄酮；5,7,3’,4’-四甲氧基黄酮生物活性高于其非甲氧基化类似物木犀草素；7,3’-二甲氧基橙皮素的生物活性要强于一个甲氧基的橙皮素和无甲氧基的圣草酚。(2) PMFs 化合物单体生物活性还与甲氧基的位置有关。B 环接 2 个甲氧基时的抗神经炎症活性更强; C 环上 3 位带有甲氧基的 PMFs 比其他 PMFs 具有更强的抗增殖活性；TAN 的抗增殖作用比 A 环带 3 个羟基的黄芩素更强。(3)羟基化 PMFs 结合了羟基和甲氧基这两个官能团的优点，比原 PMFs 具有更强的生物活性。例如 5-DNOB 对人类 MCF-7、A549 和 HepG2 癌细胞系展示了显著的抗增殖活性，且明显强于 NOB；羟基化 TAN 和羟基化 NOB 与 TAN 和 NOB 相比，抗氧化活性显著增强。

3.3 现有研究局限与挑战

尽管柑橘 PMFs 的生物活性研究虽已取得多维度进展，但仍存在显著局限性制约其从基础研究向应用转化的进程。尽管分子对接及多组学技术的快速发展为天然产物靶点预测提供了新工具，但当前针对柑橘 PMFs 的直接作用靶点仍缺乏系统性、高置信度的鉴定研究。多数研究聚焦于对 NF-κB、PI3K/Akt 等信号通路的宏观调控效应，而通过化学蛋白质组学、靶点钩钓等方法确认的直接互作靶点报道较少，分子机制阐释多停留在“通路层面”而非“分子互作层面”。未来应充分利用活性探针、热蛋白质组分析等技术，系统解析 PMFs 的直接靶点谱。体内代谢途径碎片化进一步限制了对 PMFs 作用机制的全面认知。目前研究多关注 PMFs 的原型化合物活性，但对其在体内的去甲基化衍生物、葡萄糖醛酸结合物等代谢产物的生物活性及分布特征缺乏系统性研究。此外，不同物种间 PMFs 代谢酶的差异未得到充分关注，导致动物实验结果向临床转化时存在不确定性。PMFs 的口服生物利用度普遍低于 10%，其主要原因在于肠道上皮细胞的外排转运及肝脏的快速代谢。上述局限性共同构成了 PMFs 从实验室走向临床应用的核心障碍，亟待通过多组学技术、靶点蛋白解析及新型递送系统研究加以突破。

3.4 未来研究方向

针对这些挑战，未来研究应从以下几个方向着力突破: (1)积极采用化学生物学方法，如基于活性的蛋白质组分析、热蛋白质组学分析或药物亲和响应靶点稳定性等技术，直接鉴定 PMFs 及其活性代谢产物的特异性结合蛋白，从分子水平阐明其作用机制；(2)利用同位素示踪技术结合高分辨质谱，系统描绘 PMFs 在体内的完整代谢图谱，并评估去甲基化、葡萄糖醛酸化等不同代谢产物的生物活性，明确发挥体内药效的真正“效应形式”；同时，建立人源化代谢酶动物模型，提高临床前研究的预测准确性；(3)针对其口服生物利用度低的问题，重点开发新型递送系统。例如，设计基于脂质体、聚合物纳米粒、磷脂复合物或壳聚糖衍生物的纳米制剂，以保护 PMFs 免受肠道和肝脏的首过代谢，并通过主动靶向修饰增强其小肠吸收和靶器官富集能力；(4)利用机器学习模型，基于现有 PMFs 结构库和生物活性数据，高效预测具有更高活性、更好类药性和更低毒性的新型 PMFs 衍生物或模拟物，指导合成化学家进行精准的结构改造。

通过上述多学科交叉策略的系统实施，有望突破当前的研究瓶颈，推动柑橘 PMFs 向功能食品或先导药物的转化进程。

参考文献

[1] YANG X, WANG Y, LI L, *et al*. Anti-fibrotic activity of nobiletin and nintedanib: *In vitro* and *in vivo* evidence in pulmonary fibrosis models [J]. Cellular signalling, 2026, 141: 112364.

[2] 赵梓燕. 柑橘果实多甲氧基黄酮的提取、富集与分离纯化方法研究[D]. 重庆: 西南大学, 2018.
ZHAO ZY. Study on the extraction, enrichment, separation and purification methods of polymethoxylflavonoids from *Citrus* fruits [D]. Chongqing: Southwest University, 2018.

[3] ZHAO Z, HE S, HU Y, *et al*. Fruit flavonoid variation between and within four cultivated *Citrus* species evaluated by UPLC-PDA system [J]. Scientia Horticulturae, 2017, 224: 93–101.

[4] SONG JH, LEE D, HWANG B, *et al*. Nobiletin mitigates benign prostatic hyperplasia by suppressing prostate cell proliferation through regulation of cell cycle progression, signaling pathways, transcription factor activity, and the androgen-signaling axis [J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16: 1661201.

[5] LIANG Y, WEI M, YAO Y, *et al*. Nobiletin suppresses nasopharyngeal carcinoma by regulating the KEAP1/NRF2/ARE pathway [J]. Acta Biochimica Et Biophysica Sinica, 2025, 57(11): 1767–1779.

[6] YANG T, FENG C, WANG D, *et al*. Neuroprotective and

anti-inflammatory effect of tangeretin against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Inflammation, 2020, 43(6): 2332–2343.

[7] ZHI Z, TANG X, WANG Y, *et al*. Sinensetin attenuates amyloid beta25-35-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis in SH-SY5Y cells through the TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. Neurochemical Research, 2021, 46(11): 3012–3024.

[8] KANAZE FI, TERMENTZI A, GABRIELI C, *et al*. The phytochemical analysis and antioxidant activity assessment of orange peel (*Citrus sinensis*) cultivated in greece-crete indicates a new commercial source of hesperidin [J]. Biomedical Chromatography, 2009, 23(3): 239–249.

[9] 杨洁. 陈皮化学成分的研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2013.
YANG J. Study on chemical constituents of Chenpi [D]. Jilin: Jilin University, 2013

[10] 丁邑强, 熊英, 周斌, 等. 枳壳中黄酮类成分的分离与鉴定[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2352–2356.
DING YQ, XIONG Y, ZHOU B, *et al*. Isolation and identification of flavonoids from *Fructus Aurantii* immaturus [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2015, 40(12): 2352–2356.

[11] ZHONG WJ, LUO YJ, LI J, *et al*. Polymethoxylated flavonoids from *Citrus reticulata* Blanco [J]. Biochemical Systematics and Ecology, 2016, 68: 11–14.

[12] HAMDAN D, ELREADI MZ, TAHRANI A, *et al*. Chemical composition and biological activity of *Citrus jambhiri* Lush [J]. Food Chemistry, 2011, 127(2): 394–403.

[13] LI S, LO CY, HO CT. Hydroxylated polymethoxyflavones and methylated flavonoids in sweet orange (*Citrus sinensis*) peel [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006, 54(12): 4176–4185.

[14] ZHAO XJ, XING TT, LIY F, *et al*. Efficient analysis of phytochemical constituents in the peel of Chinese wild citrus Mangshanju (*Citrus reticulata* Blanco) by ultra high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight-mass spectrometry [J]. Journal of Separation Science, 2018, 41(9): 1947–1959.

[15] XING TT, ZHAO XJ, ZHANG YD, *et al*. Fast separation and sensitive quantitation of polymethoxylated flavonoids in the peels of *Citrus* using UPLC-Q-TOF-MS [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, 65(12): 2615–2627.

[16] ZHAO XJ, XING TT, LI YF, *et al*. Analysis of phytochemical contributors to antioxidant capacity of the peel of Chinese mandarin and orange varieties [J]. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2019, 70(7): 825–833.

[17] UCKOO RM, JAYAPRAKASHA GK, VIKRAM A, *et al*. Polymethoxy flavones isolated from the peel of miaray mandarin (*Citrus miaray*) have biofilm inhibitory activity in vibrio harveyi [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63(32): 7180–7189.

[18] UCKOO RM, JAYAPRAKASHA GK, PATIL BS. Chromatographic techniques for the separation of polymethoxyflavones from citrus [J]. ACS Symposium Series, 2012, 1093: 3–15.

[19] LIANG S, WEN Z, TANG T, *et al*. Study on flavonoids and bioactivity features of pericarp of *Citrus reticulata* “Chachi” during storage [J]. Arabian Journal of Chemistry, 2022, 15: 103653.

[20] WATSON RR. Polyphenols in plants: Isolation, purification and extract preparation [M]. 2nd ed. New York: Academic Press, 2019.

[21] 彭昭欣. 不同柑橘种质中聚甲氧基黄酮评价、生物合成相关基因的挖掘与功能解析[D]. 武汉: 华中农业大学, 2021.
PENG ZX. Evaluation of polymethoxyflavonoids in different *Citrus Germplasm*, mining and functional analysis of biosynthesis-related genes [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2021.

[22] 余诗强, 赵玉超, 熊本海, 等. 柑橘黄酮的活性功能机制及柑橘提取物在动物生产中应用的研究进展[J]. 动物营养学报, 2022, 34(7): 4155–4164.
YU SQ, ZHAO YC, XIONG BH, *et al*. Research progress on the bioactive functional mechanisms of citrus flavonoids and the application of citrus extracts in animal production [J]. Journal of Animal Nutrition, 2022, 34(7): 4155–4164.

[23] 寇广宁. 柑橘属植物(*Citrus* L.)多甲氧基黄酮含量检测、单体纯化及其抗疲劳机理研究[D]. 重庆: 西南大学, 2019.
KOU GN. Study on the detection of polymethoxyflavonoid content, monomer purification, and anti-fatigue mechanism of *Citrus* L. plants [D]. Chongqing: Southwest University, 2019.

[24] WANG S, YANG C, TU H, *et al*. Characterization and metabolic diversity of flavonoids in citrus species [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 1–10.

[25] 许引, 吕小健, 李明, 等. 14 种柑橘皮中多甲氧基黄酮成分分析[J]. 食品科学, 2019, 40(8): 136–140.
XU Y, LV XJ, LI M, *et al*. Analysis of polymethoxyflavonoids in 14 citrus peels [J]. Food Science, 2019, 40(8): 136–140.

[26] CHEN J, WANG Y, ZHU T, *et al*. Beneficial regulatory effects of polymethoxyflavone-rich fraction from ougan (*Citrus reticulata cv.* Suavissima) fruit on gut microbiota and identification of its intestinal metabolites in mice [J]. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2020, 9(9): 831.

[27] CHEN B, LUO J, HAN Y, *et al*. Dietary tangeretin alleviated dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via inhibiting inflammatory response, restoring intestinal barrier function, and modulating gut microbiota [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69(27): 7663–7674.

[28] LI P, YAO X, ZHOU Q, *et al*. Citrus peel flavonoid extracts: Health-beneficial bioactivities and regulation of intestinal microecology *in vitro* [J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 888745.

[29] LIANG M, YE H, SHEN Q, *et al*. Tangeretin inhibits fungal ferroptosis to suppress rice blast [J]. Journal of Integrative Plant Biology, 2021, 63(12): 2136–2149.

[30] GUO L, LI Y, MAO X, *et al*. Antifungal activity of polymethoxylated flavonoids (PMFs)-loaded citral nanoemulsion against *Penicillium italicum* by causing cell membrane damage [J]. Journal of Fungi (Basel, Switzerland), 2022, 8(4): 388.

[31] GUO L, MAO X, LI Y, *et al*. Polymethoxylated flavonoids (PMFs)-loaded citral nanoemulsion controls green mold in citrus by damaging the cell membrane of *Penicillium digitatum* [J]. Fungal Biology, 2023, 127(1-2): 854–864.

[32] 谷悦. ‘大红袍’红橘多甲氧基黄酮提取物及其主要单体的抗前列腺癌活性研究[D]. 重庆: 西南大学, 2019.
GU Y. Study on the anti-prostate cancer activity of ‘Da Hong Pao’ red orange methoxylflavonoid extract and its major monomers [D]. Chongqing: Southwest University, 2019.

[33] CHEN Q, GU Y, TAN C, *et al*. Comparative effects of five polymethoxyflavones purified from *Citrus tangerina* on inflammation and

cancer [J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 963662.

[34] 张若冰. 橘皮素对顺铂致心脏毒性的保护作用与机制[D]. 吉林: 吉林农业大学, 2021.
ZHANG RB. Protective effects and mechanisms of hesperetin on cisplatin-induced cardiotoxicity [D]. Jilin: Jilin Agricultural University, 2021.

[35] NGUYEN VS, LI W, LI Y, *et al*. Synthesis of *Citrus* polymethoxyflavonoids and their antiproliferative activities on Hela cells [J]. Medicinal Chemistry Research, 2017, 26: 1585–1592.

[36] SONG M, LAN Y, WU X, *et al*. The chemopreventive effect of 5-demethylnobiletin, a unique citrus flavonoid, on colitis-driven colorectal carcinogenesis in mice is associated with its colonic metabolites [J]. Food & Function, 2020, 11(6): 4940–4952.

[37] NGWA W, KUMAR R, THOMPSON D, *et al*. Potential of flavonoid-inspired phytomedicines against COVID-19 [J]. Molecules, 2020, 25(11): 2707.

[38] ROCHA MN, ALVES DR, MARINHO MM, *et al*. Virtual screening of citrus flavonoid tangeretin: A promising pharmacological tool for the treatment and prevention of Zika fever and COVID-19 [J]. Journal of Computational Biophysics and Chemistry, 2021, 20(3): 283–304.

[39] AL-KARMALAWY AA, FARID MM, MOSTAFA A, *et al*. Naturally available flavonoid aglycones as potential antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 [J]. Molecules, 2021, 26: 6559.

[40] 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, 2022, 23(12): 4622–4631.
LIU C, MA QY, WANG X, *et al*. High-performance separation of polymethoxyflavonoids from dried orange peel and their potential activity against SARS-CoV-2 3CLpro [J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2022, 23(12): 4622–4631.

[41] 李留学, 赵玉超, 蒋林树, 等. 类黄酮的生物活性作用及其在反刍动物生产中的应用[J]. 饲料工业, 2022, 43(23): 51–54.
LI LX, ZHAO YC, JIANG LS, *et al*. Bioactive effects of flavonoids and their application in ruminant production [J]. Feed Industry, 2022, 43(23): 51–54.

[42] 敖英男, 张博, 耿阳, 等. 植物黄酮在奶牛生产中的应用研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2024, 60(1): 14–18.
AO YN, ZHANG BO, GENG Y, *et al*. Advances in the application of plant flavonoids in dairy cow production [J]. Chinese Journal of Animal Science, 2024, 60(1): 14–18.

[43] 周苗, 龙丹. 竹叶黄酮的生物活性及其在畜牧生产中的应用[J]. 广东饲料, 2019, 28(12): 23–25.
ZHOU M, LONG D. Bioactivity of bamboo leaf anthoxanthin and its application in animal husbandry production [J]. Guangdong Feed, 2019, 28(12): 23–25.

[44] LI S, LI X, CHEN F, *et al*. Nobiletin mitigates hepatocytes death, liver inflammation, and fibrosis in a murine model of NASH through modulating hepatic oxidative stress and mitochondrial dysfunction [J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2022, 100: 108888.

[45] LEE D, HA JS, JO A, *et al*. Kaempferia parviflora extract stabilizes cartilage homeostasis via TIMP-1-associated matrix modulation in monosodium iodoacetate-induced rat osteoarthritis [J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2026, 19(2): 206.

[46] HE W, XU Y, ZHU L, *et al*. Natural flavonoid nobiletin attenuates allergic asthma via suppression of STAT3/PI3K-AKT and neutrophil extracellular traps [J]. Food Science & Nutrition, 2025, 13(10): e71083.

[47] 凡思华, 王文强, 高学军, 等. 类黄酮化合物在家畜生产中的应用研究进展[J]. 现代畜牧科技, 2023(9): 13–15.
FAN SH, WANG WQ, GAO XJ, *et al*. Advances in the application of flavonoid compounds in livestock production [J]. Modern Animal Husbandry Science and Technology, 2023(9): 13–15.

[48] 曲畅. 黄酮类化合物的研究进展及添加苜蓿类黄酮对奶牛的影响[J]. 当代畜禽养殖业, 2023, 43(1): 8–11.
QU C. Research progress on flavonoids and the effects of adding alfalfa flavonoids on dairy cows [J]. Contemporary Livestock and Poultry Husbandry, 2023, 43(1): 8–11.

[49] CHANG SN, KIM SH, DEY DK, *et al*. 5-O-demethylnobiletin alleviates CCl_4-induced acute liver injury by equilibrating ROS-mediated apoptosis and autophagy induction [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(3): 1083.

[50] 任雪. 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[D]. 武汉: 华中农业大学, 2021.
REN X. Protective effects of polymethoxyflavonoid extract from Guangchenpi on lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2021.

[51] ADHIKARI-DEVKOTA A, KURAUCHI Y, YAMADA T, *et al*. Anti-neuroinflammatory activities of extract and polymethoxyflavonoids from immature fruit peels of *Citrus* ‘Hebesu’ [J]. Journal of Food Biochemistry, 2019, 43(6): e12813.

(责任编辑: 蔡世佳 韩晓红)