DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.01.033

天然产物川陈皮素的成分差异及抗肿瘤作用机制研究进展

辛力,龚文慧,郭静英,郑郁清,赵蓓蓓,严世豪,张文,张金莲
(江西中医药大学,江西 南昌 330004)

摘要:随着天然药物化学不断地发展,植物中具有良好活性的天然产物逐渐受到人们的关注,但大多由于含量较低等限制了进一步开发,如何提高含量,确保天然来源的质量,成为了迫在眉睫的问题。川陈皮素是一种天然的多甲氧基黄酮类成分,主要存在于芸香科柑橘属植物中,具有抗肿瘤、抗炎、保护及改善神经系统等广泛的生物活性,因其可通过多途径抗多种癌细胞的广谱抗癌作用,逐渐成为抗肿瘤新药开发的热点。通过查阅文献,总结近年来国内外对于川陈皮素的研究,概括研究现状,从不同来源、产地、贮藏、炮制等方面对川陈皮素含量的影响因素及其抗肿瘤作用机制进行总结归纳,明确天然来源的质量控制方法,旨在为川陈皮素的进一步研究开发及抗肿瘤新药研发提供参考。

关键词:川陈皮素;天然产物;多甲氧基黄酮;抗肿瘤
中图分类号:R284.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)01-0191-05

Research Progress on Compositional Differences and Anti-Tumor Effect Mechanism of Nobiletin

XIN Li, GONG Wenhui, GUO Jingying, ZHENG Yuqing, ZHAO Beibei, YAN Shihao, ZHANG Wen, ZHANG Jinlian
(Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China)

Abstract: With the continuous development of natural medicinal chemistry, natural products with good activity in plants are gradually attracting attention, but most of them are restricted from further development due to their low content, etc. How to increase the content and ensure the quality of natural sources has become an urgent issue. Nobiletin is a natural polymethoxyflavonoid, mainly exists in Citrus aurantium, family Rutaceae, with a wide range of biological activities such as anti-tumor, anti-inflammatory, protection and improvement of the nervous system, etc. It has gradually become a hot spot for the development of new anti-tumor drugs for its broad spectrum anti-cancer effects against a variety of cancer cells through multiple pathways. Through reviewing the literature, summarizing the research on nobiletin at home and abroad in recent years, and outlining the current status of research, this paper summed up the factors influencing the content of nobiletin and its antitumor mechanism of action from different sources, origins, storage and concoction, and clarified the quality control methods of natural sources, aiming to provide new ideas for further research and development of nobiletin and new antitumor drugs.

Keywords: nobiletin; natural products; polymethoxyflavonoids; anti-tumor

天然产物具有多种化学结构及广泛的药理活性,是开发新药和药物先导化合物的主要来源。川陈皮素(3′,4′,5,6,7,8-六甲氧基黄酮)为橘皮中提取的一类天然黄酮类化合物,其化学式为 $C_{21}H_{22}O_8$,分子结构式见图 1。川陈皮素的制备有植物萃取和化学合成两种方式[1]。目前,川陈皮素的化学合成路线包括全合成、桔皮素合成和黄酮氧化合成,但其全合成路线工艺尚不成熟,桔皮素合成和黄酮氧化合成因来源有限,通过化学合成途径制备川陈皮素具有一定的局限性,并不适用于工业生产[2]。因此,天然川陈皮素的开发利用仍有较大的发展前景。现代药理作用及临床应用研究表明,川陈皮素具有抗肿瘤、抗炎、保护改善神经系统等广泛的生物活性,且来源于天然植物,有毒性低、活性高的特点。近年来学者们对于川陈皮素进行了大量的研究,但缺乏系统性的归纳和整理,本文通过整合川陈皮素含量差异影响因素及抗肿瘤作用机制,明确天然来源的质量控制方法,以期为天然产物川陈皮素的进一步开发研究及抗肿瘤新药研发提供参考。

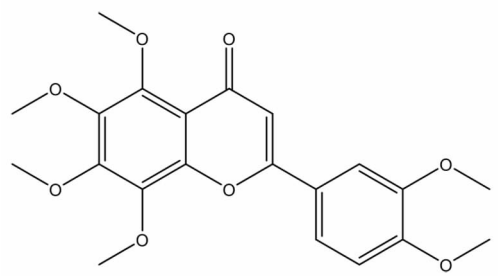


图 1 川陈皮素分子结构

1 影响川陈皮素含量的因素

川陈皮素有着良好的生物活性,但天然来源含量较低、获得较为困难,使得开发应用受限。本文主要从不同植物来源、

基金项目:国家自然科学基金项目(82060724,81560651);江西省中医药标准委员会第二批标准化项目(2021B01,2021B02);江西中医药大学大学生创新创业训练计划项目(202310412027,S202310412061,202210412288)

作者简介:辛力(2000-),男,江西宜春人,硕士在读,研究方向:中药炮制。
通讯作者:张金莲(1969-),女,江西宜丰人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中药学及中药炮制教学。E-mail:jxjzzjl@163.com。

产地、采收时间、炮制方式、贮藏、提取方式等因素介绍其对于川陈皮素含量差异的影响。

1.1 不同植物来源中川陈皮素含量差异 川陈皮素(nobiletin)是一种天然多甲氧基黄酮类化合物,具有显著的抗氧化、抗炎、抗癌、提高免疫力、降低心血管疾病风险等生物活性[2]。多甲氧基黄酮(polymethoxylated flavones,PMFs)是一类独特的含有多个甲氧基、低极性、具有平面结构、有强烈生物活性的多甲氧基黄酮类化合物,主要来源于芸香科柑橘属,存在于陈皮、青皮、枳壳、橘红、佛手、枳实等药材中,其包含的化学成分以川陈皮素为主[3-4]。近年来对于川陈皮素来源的研究大多集中于陈皮、青皮及枳壳药材中,而其他来源的报道较少,不同植物来源川陈皮素含量见表 1。

陈皮可分为陈皮和广陈皮,广陈皮是橘的变种茶枝柑 *Citrus reticulata* 'Chachi' 和四会柑 *C. suhoiensis* Tanaka 的干燥成熟果皮[5],其中茶枝柑是广陈皮的主要来源,茶枝柑主产于新会,被称为新会陈皮,乃"广东三宝"之首和"广东十大中药"之一。传统认为陈皮药材中以"广陈皮"的质量为优,"广陈皮"中又以"新会陈皮"为道地药材[6]。宋玉鹏等[7]采用高效液相色谱(high performance liquid chromatography,HPLC)法测定不同陈皮来源药材中橙皮苷、川陈皮素、橘皮素和辛弗林的含量,结果表明茶枝柑、温州蜜柑、大红袍和福橘中川陈皮素含量分别在 0.048% ~ 0.42%、0.031% ~ 0.769%、0.301% ~ 1.048%、0.026% ~ 0.895%。

新会柑胎仔,又名青柑仔、柑仔乳果,是新会柑树开始生长果子的时候摘取下来的胎果,其大小与桂圆差不多。将胎果清洗消毒,晒干保存一段时间,胎果的颜色逐渐变深,便制成了新会柑胎仔。盛钊君等[8]研究发现新会柑胎仔的川陈皮素含量要高于新会陈皮。近年来学者们对于枳壳的研究颇丰,而枳实较少。枳壳与枳实中所含的川陈皮素含量存在显著差异[9],徐欢等[10]采用 HPLC 法对不同产地的枳壳药材同时进行川陈皮素、红橘素含量测定,建立了一种枳壳药材中川陈皮素含量测定的有效方法,为企业生产及质量控制提供一定依据。

表 1 不同植物来源川陈皮素含量 单位:%

药材	种名	含量	参考文献
枳壳	香橙	0.058 ~ 0.090	[10]
	臭橙	0.041 ~ 0.081	[10]
	枳橙	0.016 ~ 0.211	[10]
	代代花	0.051 ~ 0.054	[10]
陈皮	茶枝柑	0.048 ~ 0.420	[7]
	温州蜜柑	0.031 ~ 0.769	[7]
	大红袍	0.301 ~ 1.048	[7]
	福橘	0.026 ~ 0.895	[7]
新会柑仔胎	新会柑	0.600	[8]

1.2 不同产地及采收时间对川陈皮素含量的影响 产地是影响中药材质量的重要因素之一,药材中川陈皮素的含量差异与产地密切相关,浙江衢州四花青皮川陈皮素含量可达0.844%,而四川四花青皮川陈皮素含量仅为 0.029%,产地不同的枳壳中川陈皮素含量变化范围为在 0.16% ~0.211%,不同产地陈皮中川陈皮素含量见表 2。

不同产地广陈皮中川陈皮素的含量随果实成熟度的提高呈现明显的下降趋势[14],青皮与陈皮两者原植物相同,由于采收时间不同,前者为幼果或未成熟果实的果皮,后者为成熟果皮,所含成分含量也不一样,其临床功效差异较大,浙江和湖北产青皮中川陈皮素含量要远大于陈皮[15]。在枳壳药材中,刘紫璇等[16]研究发现,随着采收期的推迟,江枳壳中黄酮苷元类成分如川陈皮素呈现先下降再上升再持续下降的趋势,质量分数由 0.105% 下降至 0.005%。

表 2 不同产地陈皮中川陈皮素含量 单位:%

药材	品种	含量	参考文献
广东新会	茶枝柑	0.102 ~ 1.401	[11]
江西南昌	九月黄	0.033 ~ 0.034	[12]
	蜜柑	0.769	[9]
湖南常德石门	九月黄	0.027 ~ 0.191	[13]
江西赣州	红橘	0.031 ~ 0.055	[12]
四川安岳	红橘	0.630 ~ 0.968	[12]
浙江温州/金华	蜜柑/温州蜜柑	0.034 ~ 0.080	[7,12]
广西桂林	温州蜜柑	0.040	[13]
江西新干	大红袍	0.394 ~ 1.048	[7,12]
重庆	大红袍	0.721 ~ 0.968	[7]
福建	福橘	0.026 ~ 0.895	[7]

1.3 不同炮制方法对川陈皮素含量差异的影响 陈皮、枳壳作为常见的药食同源中药,是我国传统中医学和食疗学中使用的既可食用又可药用的中药材植物,炮制加工如蒸制、炒制、炙制等会影响药食同源植物中的化学成分组成和比例[17],其不同炮制品中川陈皮素的含量也有差异[18],经黑曲霉发酵后陈皮中川陈皮素含量有所提高[19],枳壳药材樟帮生品中川陈皮素含量最高。见表 3。

表 3 陈皮及枳壳不同炮制品中川陈皮素含量 单位:mg/g

品种	含量
陈皮生品	6.810
四制陈皮	6.771
蒸陈皮	7.399
炒陈皮	6.795
麸炒陈皮	6.246
土炒陈皮	6.426
蜜陈皮	5.797
盐陈皮	6.208
醋陈皮	6.909
黑曲霉发酵陈皮	10.500
枳壳生品	0.530
药典法枳壳	0.430
樟帮生品枳壳	0.850
樟帮法枳壳	0.320
建昌帮法枳壳	0.260

1.4 贮藏对川陈皮素含量差异的影响 贮藏是中药材在进入市场前的重要一环,部分中药在这一环节可进一步提高药效[20]。《珍珠囊指掌补遗药性赋》[21]记载:"枳壳陈皮半夏齐,麻黄狼毒及吴萸。六般之药宜陈久,入药方知奏效齐"。中药陈化是指中药经适当的方法贮存后由新药变为陈药,其性能功效发生改变,从而更好地满足中医临床用药需求[22]。《雷公炮制论》[23]载:"其橘皮者年深者最妙",提到了橘皮宜放置陈久,自唐代《食疗本草》[24]:"又,取陈皮一两,和杏仁五两"首次提出"陈皮"一词,因其需陈化使用的特点,后逐渐成为独立于橘皮的另一中药材品种。经现代研究发现,陈皮在陈化过程中,随着贮藏时间的增加,其化学成分种类及含量变化明显[25],总黄酮含量显著增加,川陈皮素含量呈递增趋势[26]。见表 4。

表 4 不同贮藏年限陈皮中川陈皮素含量

贮藏年限/(年)	含量/(mg/g)
1	5.264
2	6.511
3	7.634

1.5 不同提取方式对川陈皮素含量差异的影响 目前,川陈皮素的提取主要以陈皮、广陈皮药材或柑橘皮等为原料。陈皮的主要提取方法在 2015 年版《中华人民共和国药典》第四部中收录的有索氏提取与加热回流结合和超声提取法[27]。超声提取法对川陈皮素的提取率明显高于索式提取法,更适合陈皮黄酮类有效成分的提取[28]。

研究发现,微波辅助提取是提取橘皮中川陈皮素的有效方法,提取率可达到 90.21%,相较于微波提取及加热提取法,具有提取效率高、时间短、操作成本低、重复性好等显著优点[29]。

高速逆流色谱分离技术(high speed countercurrentchromatography,HSCCC)是一种液 - 液分离技术,能够避免固定相不可逆吸附而导致的损失,已广泛应用于天然产物有效成分的分离制备[30]。郑国栋等采用高速逆流色谱仪从广陈皮(茶枝柑的干燥成熟果皮)的乙酸乙酯萃取物中提取川陈皮素,收率进一步提高,达 0.073%[31]。LI S 等[32]从甜橙皮的提取物中采用柱层析的方法成功分离出川陈皮素,收率高达 11.2%,具有工业生产价值。有机溶剂提取法是常用的提取陈皮中川陈皮素的方法,如宋玉鹏等[33]以丙酮 - 石油醚 - 水为溶剂体系,采用多溶剂萃取法分离得到纯度高于 98% 的川陈皮素,提取率达 0.48%,在其相关药物研发及标准品的快速制备等方面具有较大的应用价值。

2 川陈皮素抗肿瘤作用及机制研究

癌症是严重威胁人类生命和健康的主要疾病之一,目前常用的治疗手段主要是手术、放射治疗和化学药物治疗 3 种。但放化疗的不良反应大,长期应用易产生耐药性;中医中药作为我国的传统医学,具有多靶点、多环节、多效应的作用特点。随着近年来中医药研究的不断深入,越来越多的中药天然有效成分及其提取物被发现有助于治疗肿瘤等疾病,具有不良反应少,不易产生抗药性,有效缓解患者的痛苦,干预好等优点[34]。

川陈皮素是从橘皮中提取的一种黄酮化合物,可通过抑制肿瘤细胞的生长和增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭、调节癌细胞周期和蛋白表达等对多种肿瘤细胞产生抑制作用,进而达到抗肿瘤的作用[35]。见表 5。在川陈皮素对肺癌的研究中,表现出明显的抑制肿瘤细胞增殖的作用,该机制可能与川陈皮素诱导 A549 细胞及 Lewis 肺癌组织中 Bcl - 2 蛋白表达下调,Bax 蛋白表达上调,Bcl - 2/Bax 比值升高,启动 Caspase 级联动反应有关,进而诱导细胞凋亡相关,且该抑制效应随浓度和作用时间增加而增强[55]。调节细胞周期与肿瘤细胞增殖密切相关,G_2/M 期是细胞周期的两个检测点之一,是细胞增殖的重要阶段。G_2/M 期阻滞,肿瘤细胞从此期脱离细胞周期进入凋亡程序,增殖受到抑制,从而有效控制肿瘤的发展。在体外实验中,通过流式细胞仪检测到细胞周期阻滞于 G_2/M 期,G_0/G_1 期细胞明显减少,且随着剂量的增加凋亡率明显增高[40]。由于 G_0 期肿瘤细胞是肿瘤复发的根源,G_1 期细胞减少会导致细胞增殖的抑制,川陈皮素可以使 A549 细胞的 G_0/G_1 期细胞明显减少,这可能会降低肺癌细胞的复发率。上皮细胞间叶样型转化(epithelial to mesenchymal transition,EMT)是肿瘤原发性浸润和继发性转移的重要机制,是绝大多数肿瘤细胞发生侵袭转移的前提,在这一过程中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMPs)活性显著增加,基质金属蛋白酶过度表达与肿瘤的迁移、侵袭是相关的[37]。川陈皮素可增强内生源 MMP 抑制物的产生[56],抑制 MMP - 2、MMP - 9 表达,从而抑制人胃腺癌细胞等肿瘤细胞迁移、侵袭[57]。郑晖等[58]研究发现,川陈皮素可以抑制 EMT 形成及诱导宫颈癌 Si Ha 细胞自噬,从而抑制肿瘤细胞的侵袭。体外细胞试验中,川陈皮素可以通过下调 Erk1/2 和 JNK 介导的 MMPs 的表达抑制骨肉瘤细胞的转移[59]。由于 CYP1 介导的转化为代谢物 NP1,川陈皮素在人乳腺癌细胞中被激活,这反过来又导致细胞的 G_1 停滞,可被认为是一种选择性 CYP1 激活的天然产物,可有效发挥对人类乳腺癌细胞中 CYP1 介导的代谢的抗癌作用[49]。川陈皮素在低剂量使用时没有明显的抑制肿瘤作用,但与低剂量的化疗药物联合用药时,具有明显的协同效应,如在体外试验中与顺铂有协同效应,在与紫杉醇或阿霉素等临床化疗药物联合用药时,能起到对乳腺癌细胞化疗增敏的效果,其机制可能与抑制核转录因子 NF - κB 转录作用相关[60]。在体外及整体动物实验中,川陈皮素与 CDK4/6 抑制剂 palboclib 组合使用对肾细胞癌显示出良好的协同抑制作用[61]。由此可见,川陈皮素可以通过多途径对多种癌细胞发挥抑制作用,并且呈现一定的剂量依赖关系。

表 5 川陈皮素抗肿瘤机制

抗肿瘤机制	肿瘤细胞类型	参考文献
抑制肿瘤细胞的生长和增殖	肺癌细胞(A549)、结肠癌细胞(HT29、HCT116)	[36]
	舌鳞癌细胞(Cal - 27)	[37]
	胃癌细胞(SGC - 7901)	[38]
	肝癌细胞	[39]
诱导肿瘤细胞凋亡	非小细胞肺癌 A549 细胞	[40]
	卵巢癌 SKOV3/税细胞	[41]
	人卵巢癌细胞(HO8910)	[42]
	胃癌 SUN - 16 细胞	[43]
	宫颈癌 HeLa 细胞、肝癌 HepG2 细胞	[44]
抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭	非小细胞肺癌 NCI - H460 细胞	[45]
	舌鳞癌细胞 Cal - 27	[46]
	骨肉瘤 U2OS 和 HOS 细胞	[47]
	纤维肉瘤 HT - 1080 细胞	[48]
调节癌细胞周期和蛋白表达	乳腺癌 MCF7 和 MDA—MB - 468 细胞	[49 - 51]
	肝癌 HepG2 细胞	[52 - 53]
	结肠癌细胞	[54]

3 讨论

来源于天然产物的川陈皮素具有毒性低、活性高的特点,因此,可考虑从以下几个方面提高川陈皮素提取的含量,从而弥补化学合成途径的局限性,为临床相关研究及工业化生产制备含量多、纯度高的川陈皮素。其一,川陈皮素的天然植物来源诸多,在枳壳、枳实、佛手、枳雀、化橘红和广陈皮等药食同源植物中均含有川陈皮素,但含量差异较大,广陈皮、枳实、枳壳含量较高,还有着经济易得的优势,可作为工业制备川陈皮素的来源。此外,目前研究大多集中于芸香科柑橘属陈皮、青皮、枳壳等,可进一步开展川陈皮素多来源开发利用的研究,如 6 月中旬采收的枫树中川陈皮素含量丰富,可以考虑作为川陈皮素提取的较好来源[62]。其二,产地作为影响药材质量的重要因素,不同产地药材中川陈皮素含量变化幅度较大,不同的产地因气候、海拔、光照等环境因素差异较大,适宜栽培的品种不同,采收时间变化所呈现的规律性也并不一致,如广西桂林橘

皮及江西橘皮采收宜迟,广东新会陈皮采收宜早。一方面,药农在种植过程中应“因地选种,适时采收”;同时,后续可开展川陈皮素生物合成途径研究,通过转录因子调控植物次生代谢途径酶基因表达,整体激活川陈皮素生物合成路径,实现植物中川陈皮素等有效成分的高效合成和定向积累,提升现有种质资源。其三,药物有宜用陈久者之说,南北朝梁代陶弘景在《本草经集注》[63]中指出“凡狼毒、枳实、橘皮、半夏、麻黄、吴茱萸皆须陈久者良,其余须精新也”。在陈化过程中,中药材有效成分含量的增加与其表面的菌类微生物有着至关重要的联系。已有研究发现经黑曲霉发酵可提高陈皮中川陈皮素含量,经黑曲霉反接培养的广陈皮功效可与 5 年陈皮相当[64],反接培养后陈化 2 年的广陈皮与陈化 10 年的广陈皮中川陈皮素等黄酮类成分含量相当[65],可进一步开展其加速陈化研究,为解决陈皮陈化所需时间过长提供一种新的思路。此外,已有研究发现,微生物共发酵过程中分泌的酶可以通过参与植物体内成分的代谢途径提高有效成分的含量[66]。通过比较枳壳的不同炮制品,发现樟帮生品中川陈皮素含量显著提高,这是否与其制备须经发酵产生黑曲霉等霉菌进而促进其他成分向川陈皮素发生转化相关,其作用机制是否与黑曲霉分泌的酶相关,仍需开展进一步的研究。

目前,用于临床治疗肿瘤的常规方法包括手术、放疗和化疗,虽有一定疗效,但因风险大、不良反应明显,治疗肿瘤的效果并不理想,安全高效的抗癌药物开发迫在眉睫。川陈皮素是一种具有显著活性的天然黄酮化合物,有着毒性低、活性高的特点,具有良好的抗炎、抗肿瘤、保护治疗神经系统等作用。已有大量研究表明,川陈皮素对于肺癌、胃癌、乳腺癌及结肠癌等多种癌症均有极强的抗癌活性,还可与低剂量的临床化疗药联合使用,协同增效,减轻化疗产生的不良反应。近年来对于川陈皮素抗癌作用的研究有所增加,其抑制 A549、HT29、HCT116、SUN - 16、Cal - 27 等多种肿瘤细胞的广谱抗癌作用逐步得到证实,但大多只是基于体外的细胞实验,且有些机制通路尚不明确,笔者认为仍需开展全面深入的研究,从体外、体内试验及临床试验等多层次阐明川陈皮素抗癌作用,在分子层面明确川陈皮素多靶点、多通路的广谱抗癌机制,为其天然抗癌药物开发利用提供可靠的依据。

天然川陈皮素有着良好的生物活性,临床应用范围广泛,在抗肿瘤方面潜力巨大,相较于常规的抗肿瘤药物,有着安全高效的显著优势,但开发应用较少,其主要制约因素为天然植物来源中含量不是很高。本文通过整理影响天然川陈皮素含量差异的各个因素,以期在各个环节提高川陈皮素的含量,提高原植物来源中陈皮、枳壳等的资源利用,为天然产物川陈皮素的工业生产及新药研发提供一定的参考依据。

参考文献

[1] 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.
[2] 王景翔, 于宏伟, 胡瑞省. 川陈皮素研究进展[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(13): 7731 - 7733.
[3] 张梦玲, 李绮丽, 李高阳, 等. 柑橘多甲氧基黄酮的来源及生物学作用[J]. 食品与机械, 2019, 35(1): 213 - 220, 236.
[4] 刘洋, 方迅, 胡爽, 等. 高效液相色谱法检测不同品种柑橘类果皮多甲氧基黄酮[J]. 食品研究与开发, 2020, 41(15): 123 - 128.
[5] 李皓翔,梅全喜,赵志敏,等. 陈皮、广陈皮及新会陈皮的化学成分、药理作用和综合利用研究概况[C]//第 25 届广东省药师周大会论文集. 广州,2019:597 - 603.
[6] 刘玉芳, 温志佳, 邹婉霞, 等. 南药广陈皮道地性研究进展[J]. 中药材, 2019, 42(8): 1952 - 1956.
[7] 宋玉鹏, 陈海芳, 谭舒舒, 等. 不同陈皮来源药材中橙皮苷、川陈皮素、橘皮素和辛弗林的含量比较[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2061 - 2064.
[8] 盛钊君, 葛思媛, 张焜, 等. 新会柑胎仔与青皮、陈皮的黄酮含量分析与比较[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(20): 135 - 139.
[9] 童培珍,李国卫,何嘉莹,等. 基于指纹图谱和多指标成分含量测定的枳壳与枳实药材质量差异性研究[J]. 中南药学,2022,20(4):898 - 904.
[10] 徐欢, 陈海芳, 介磊, 等. HPLC 法测定枳壳中川陈皮素、红橘素的含量[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(9): 1411 - 1414.
[11] 余祥英, 陈晓纯, 李玉婷, 等. 不同产地和不同贮藏年限陈皮的化学成分研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(12): 3809 - 3817.
[12] 李文东, 魏莹, 赵玉玺, 等. 高效液相色谱法测定不同品种来源陈皮中多甲氧基黄酮含量[J]. 中国药业, 2019, 28(13): 30 - 32.
[13] LUO M X, LUO H J, HU P J, et al. Evaluation of chemical components in Citri Reticulatae Pericarpium of different cultivars collected from different regions by GC - MS and HPLC[J]. Food Sci Nutr, 2018, 6(2): 400 - 416.
[14] 林乐维, 蒋林, 郑国栋. 不同产地和采收期广陈皮中三种黄酮类成分的含量测定[J]. 中药材, 2010, 33(2): 173 - 176.
[15] 邱蓉丽, 吴玉兰, 乐巍. 陈皮、青皮中 4 种黄酮成分的比较研究[J]. 中成药, 2015, 37(1): 149 - 153.
[16] 刘紫璇,付学森,王玲,等. 枳壳中药材品质三维多组分分析及影响因素研究[J]. 中国中药杂志,2023,48(1):265 - 272.
[17] 李春晓, 张兵, 李红艳. 炮制对药食同源植物功能成分和活性的影响[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(24): 7867 - 7874.
[18] 陈育青, 朱善岚, 黄红宣, 等. 多波长 HPLC 结合化学模式识别的漳州陈皮炮制品质量比较研究[J]. 福建医科大学学报, 2020, 54(5): 355 - 360, 364.
[19] 杨丹, 杨放晴, 燕娜娜, 等. 黑曲霉发酵对陈皮黄酮类成分及抗氧化活性的影响[J]. 食品科技, 2019, 44(12): 23 - 27.
[20] 梁奇柱,张帝持,林华锋. 新会陈皮包装与贮藏方式的初步探讨[C]//广东省食品学会. 健康食品研发与产业技术创新高峰论坛暨 2022 年广东省食品学会年会论文集. 广州,2023:4.
[21] 李杲,马继兴,周慎. 珍珠囊指掌补遗药性赋[M]. 北京:中医古籍出版社,1999.
[22] 胡媛, 吴蓓, 易达, 等. 基于广泛靶向代谢组学技术与高通量测序技术探究广陈皮陈化机制[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(4): 553 - 562.
[23] 雷敦. 雷公炮炙论[M]. 芜湖:皖南医学院,1983:13.
[24] 孟诜,张鼎. 食疗本草[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 32.
[25] 薛澄, 张潇予, 李瑞, 等. 中药陈化“陈久者佳”的科学内涵[J]. 中草药, 2020, 51(22): 5864 - 5867.
[26] 刘丽娜, 徐玉娟, 肖更生, 等. 不同年份陈皮黄酮成分分析及抗氧化活性评价[J]. 南方农业学报, 2020, 51(3): 623 - 629.
[27] 张婷婷, 梁燕, 彭灿. 不同方法提取陈皮中黄酮类有效成分含量比较[J]. 中国药业, 2021, 30(13): 40 - 43.
[28] 罗琥捷, 杨宜婷, 黄寿根, 等. 超声提取法与索氏提取法提取陈皮黄酮类有效成分的分析比较[J]. 中药材, 2016, 39(2): 371 - 374.
[29] 李成平, 田红梅, 金在宿, 等. 微波辅助提取橘皮中川陈皮素

和橘缸素的工艺研究[J]. 食品科技, 2011, 36(5): 224 - 228.
[30] 刘育颖, 张源生. 高速逆流色谱分离蓝靛果花色苷及其对 α - 葡萄糖苷酶抑制活性研究[J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(7): 75 - 82.
[31] 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.
[32] LI S, LO C Y, HO C T. Hydroxylated polymethoxy flavones and methylated flavonoids in sweet orange (Citrus sinensis) peel[J]. J Agric Food Chem, 2006, 54(12): 4176 - 4185.
[33] 宋玉鹏, 刘凯洋, 陈海芳, 等. 多溶剂萃取法分离制备陈皮中的川陈皮素和橘皮素[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(8): 952 - 956.
[34] 李兰, 王萍, 秦吉华, 等. 抗肿瘤中药作用机制的研究进展[C]//第九次全国中西医结合诊断学术研讨会论文集. 郑州, 2015: 482 - 484.
[35] 韦金红, 韦金双, 吴炜邦, 等. 川陈皮素抗肿瘤机制研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(11): 1211 - 1216.
[36] 崔怡迪, 唐洋, 韩章润, 等. 5 - 羟基川陈皮素对肿瘤细胞糖胺聚糖含量和结构的影响[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2017, 47(4): 66 - 72.
[37] 侯春宁, 张雪松, 李国林. 川陈皮素对口腔鳞状细胞癌细胞 Cal - 27 增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 口腔医学, 2018, 38(6): 481 - 484.
[38] 曹弟勇, 曾云, 唐建平. 川陈皮素对人胃癌细胞 SGC - 7901 抑制作用的实验研究[J]. 临床合理用药杂志, 2009, 2(21): 18 - 19.
[39] MA X Y, JIN S J, ZHANG Y Y, et al. Inhibitory effects of nobiletin on hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*[J]. Phytother Res, 2014, 28(4): 560 - 567.
[40] 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.
[41] JIANG Y P, GUO H, WANG X B. Nobiletin (NOB) suppresses autophagic degradation via over - expressing AKT pathway and enhances apoptosis in multidrug - resistant SKOV3/TAX ovarian cancer cells[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 29 - 37.
[42] 郑亚琴, 李淑珍, 李巧稚, 等. 川陈皮素诱导人卵巢癌细胞(HO8910)的凋亡效应[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2017, 51(6): 487 - 491, 496.
[43] MOON J Y, CHO S K. Nobiletin induces protective autophagy accompanied by ER - Stress mediated apoptosis in human gastric cancer SNU - 16 cells[J]. Molecules, 2016, 21(7): 914.
[44] 谷乐, 刘韶松, 何丽娟, 等. 台湾香檬果皮川陈皮素分离制备及其抗肿瘤活性研究[J]. 亚热带植物科学, 2021, 50(2): 83 - 87.
[45] 刘义, 卢虹玉, 吴科锋, 等. 川陈皮素对非小细胞肺癌 NCI - H460 细胞中 tubulin、Raf - 1 及 Bcl - 2 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(2): 20 - 23.
[46] CHENG H L, HSIEH M J, YANG J S, et al. Nobiletin inhibits human osteosarcoma cells metastasis by blocking ERK and JNK - mediated MMPs expression [J]. Oncotarget, 2016, 7 (23): 35208 - 35223.
[47] MIYATA Y, SATO T, IMADA K, et al. A citrus polymethoxyflavonoid, nobiletin, is a novel MEK inhibitor that exhibits antitumor metastasis in human fibrosarcoma HT - 1080 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 366(1): 168 - 173.
[48] MORLEY K L, FERGUSON P J, KOROPATNICK J. Tangeretin and nobiletin induce G1 cell cycle arrest but not apoptosis in human breast and colon cancer cells[J]. Cancer Lett, 2007, 251(1): 168 - 178.
[49] SURICHAN S, ARROO R R, RUPARELIA K, et al. Nobiletin bioactivation in MDA - MB - 468 breast cancer cells by cytochrome P450 CYP1 enzymes [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 113: 228 - 235.
[50] SP N, KANG D, JOUNG Y, et al. Nobiletin inhibits angiogenesis by regulating src/FAK/STAT3 - mediated signaling through PXN in ER + breast cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 935.
[51] SURICHAN S, ANDROUTSOPOULOS V P, SIFAKIS S, et al. Bioactivation of the citrus flavonoid nobiletin by CYP1 enzymes in MCF7 breast adenocarcinoma cells[J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(9): 3320 - 3328.
[52] SHI M D, LIAO Y C, SHIH Y W, et al. Nobiletin attenuates metastasis via both ERK and PI3K/Akt pathways in HGF - treated liver cancer HepG2 cells[J]. Phytomedicine, 2013, 20(8 - 9): 743 - 752.
[53] TAKADA K, SEIKE T, SASAKI T, et al. Nobiletin, a polymethoxyflavone in citrus fruits, reduces TAFI expression in HepG2 cells through transcriptional inhibition [J]. Thromb Haemost, 2013, 109(6): 1060 - 1069.
[54] WU X, SONG M Y, GAO Z L, et al. Nobiletin and its colonic metabolites suppress colitis - associated colon carcinogenesis by down - regulating iNOS, inducing antioxidative enzymes and arresting cell cycle progression[J]. J Nutr Biochem, 2017, 42: 17 - 25.
[55] 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.
[56] 刘祎, 董浩然, 田燕歌, 等. 基于网络药理学及分子对接技术研究人参 - 陈皮配伍治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2022, 24(6): 2264 - 2275.
[57] 张雨, 王志宇, 王能. 肿瘤炎症微环境的中医属性及治则研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(6): 874 - 878.
[58] 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.
[59] 马于然. 川陈皮素增强抗癌药物抗肿瘤效果及机理研究[D]. 江门: 五邑大学, 2020.
[60] 曹鹏, 王东明, 顾振华. 川陈皮素对乳腺癌细胞的化疗增敏作用[J]. 中草药, 2009, 40(9): 1418 - 1422.
[61] CHEN T T, LIU L, ZOU Y H, et al. Nobiletin downregulates the SKP2 - p21/p27 - CDK2 axis to inhibit tumor progression and shows synergistic effects with palbociclib on renal cell carcinoma [J]. Cancer Biol Med, 2021, 18(1): 227 - 244.
[62] 张文娟. 柑橘幼果功能成分提取分析及抗氧化活性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
[63] 陶弘景, 编. 尚志钧, 尚元胜, 辑校. 本草经集注: 辑校本[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 52, 230, 338, 354.
[64] 陈林, 吴蓓, 陈鸿平, 等. 不同年份标准仓储广陈皮表面微生物的分布[J]. 中国食品学报, 2022, 22(3): 281 - 287.
[65] 杨丹, 徐双美, 熊素琴, 等. 黑曲霉对不同陈化年份广陈皮黄酮类成分的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 492 - 495.
[66] SHEN F, WANG T Y, ZHANG R J, et al. Metabolism and release of characteristic components and their enzymatic mechanisms in Pericarpium Citri Reticulatae co - fermentation[J]. Food Chem, 2024, 432: 137227.