

橙皮素及其衍生物抑制纤维化作用研究进展

万微, 常军, 朱笃, 陈雯* (江西科技师范大学生物加工过程重点实验室, 江西 南昌 330038)

摘要: 橙皮素是一种来源于芸香科柑橘属幼果的二氢黄酮化合物, 对肺、肝、肾及心脏等器官的纤维化过程具有显著的抑制作用。但由于橙皮素抑制纤维化作用机制复杂, 目前尚处于实验研究阶段, 有待进一步研究。本文探讨了橙皮素对肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心肌纤维化等疾病在抗炎、抗氧化应激、促进细胞凋亡、抑制细胞激活和增殖、抑制细胞上皮间质转化等方面的作用机制, 阐述了橙皮素及其衍生物抑制纤维化的研究进展。为橙皮素开发成为靶向纤维化药物以及如何提高橙皮素的利用度提供一定的借鉴和帮助。

关键词: 橙皮素; 肺纤维化; 肝纤维化; 肾纤维化; 心肌纤维化

Research progress on hesperetin and its derivatives against fibrosis

WAN Wei, CHANG Jun, ZHU Du, CHEN Wen* (Key Laboratory of Bioprocess Engineering of Jiangxi Province, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang Jiangxi 330038, China)

Abstract: Hesperetin is a dihydro flavonoid compound derived from young fruits of the Citrus in Rutaceae family, which has a significant inhibitory effect on the fibrosis process of lung, liver, kidney and heart. However, due to the complex mechanism of hesperetin inhibiting fibrosis, it is still in the experimental research stage and needs further study. This article explores the mechanism of hesperetin on pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, renal fibrosis, heart fibrosis and other diseases from the aspects of anti-inflammatory, anti-oxidative stress, promoting cell apoptosis, inhibiting cell activation and proliferation, and inhibiting cell epithelial-mesenchymal transition, and expounds that hesperetin and its derivatives inhibit fibrosis Research progress. It will provide some reference and help for the future development of hesperetin as a targeted fibrosis drug and how to improve the utilization of hesperetin.

Keywords: hesperetin; pulmonary fibrosis; hepatic fibrosis; renal fibrosis; heart fibrosis

橙皮素是中药陈皮的主要活性成分之一, 在于芸香科柑橘属植物的果肉及果皮中含量较高。属于二氢黄酮化合物, 分子式为 $C_{16}H_{14}O_6$ 。研究表明, 橙皮素具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤以及调节机体免疫活性^[1-5], 对心血管和神经系统疾病也具有保护作用^[6-7]。最新研究显示^[8-11], 橙皮素对肺、肝、肾及心肌的纤维化过程也有显著的抑制作用, 但其作用机制复杂, 很可能与纤维化过程的多个信号通路相关。

纤维化是一个高度动态的过程, 是多种类型的组织损伤后组织修复反应失调的结果, 尤其是在慢性炎症疾病期间。纤维组织的形成, 源于胶原蛋白和纤维连接蛋白等细胞外基质 (ECM) 的过度积累。然而, 当损伤是重度或反复出现时, ECM 成分持续积

累, 可致组织结构破坏, 器官功能障碍, 最终导致器官衰竭^[12]。在抑制纤维化研究中, 由于各种器官纤维化之间具有相同的组织形态和病变途径, 成为各种器官内潜在的治疗靶点, 可为临床药物研究提供了一定的学术价值^[13]。

1 橙皮素对肺纤维化的作用研究

肺纤维化是一种慢性、进展性且不可逆的肺部疾病, 其发病率、病残率和病死率均很高^[14-15]。其中, 特发性肺纤维化 (IPF) 是一种慢性进行性肺实质疾病, 表现为肺泡上皮细胞反复损伤并激活炎症细胞, 导致成纤维细胞增殖和肺泡组织损伤。主要特征是细胞外基质的过度积累, 导致进展性瘢痕形成和肺功能丧失^[16]。间质性肺病家族的特征是细胞增生、间质炎症、纤维化、大多被诊断为慢性过敏性肺炎, 其特征是肺叶为网状结构或蜂窝状结构以及牵引性支气管扩张^[16-17]。尽管吡非尼酮^[18]和尼达尼布^[19]有较好的抑制肺纤维化活性, 但长期使用其有效性和安全性尚不清楚。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31960469); 江西省重点研发计划项目 (20171ACF60007)。

作者简介: 万微, 女, 硕士, 药物毒理。

* **通信作者:** 陈雯, 女, 博士, 讲师, 药物分析。

E-mail: Lantianrl@163.com

研究发现,橙皮素可以通过多种方式达到抗炎作用,如减少白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等的表达,增加抗炎因子如干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)和白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)的表达,并抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)介导的信号通路,减轻急性肺损伤^[20-22]。体内采用呼吸机诱导的急性肺损伤小鼠模型,选择随机分配 6 个组,每组 20 只,1 组肺保护性通气组、2 组伤害性通气组、3 组载体治疗的伤害性通气组、4 组橙皮素(10 mg·kg⁻¹)治疗急性肺损伤组、5 组橙皮素(20 mg·kg⁻¹)治疗急性肺损伤组、6 组橙皮素(40 mg·kg⁻¹)治疗的急性肺损伤组,研究表明,橙皮素的这种保护作用是由于它能够增加过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- γ)的表达并抑制 NF- κ B 通路的激活^[21]。POLAT 等^[22]采用脂多糖诱导的雄性 Wistar 白化大鼠急性肺损伤模型,随机分为对照组、脂多糖组、脂多糖+橙皮素组 3 组(每组 n=6),表明橙皮素可以通过抑制促炎细胞因子级联反应、NF- κ B 和细胞凋亡等途径对脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤起到较强的保护作用^[15]。

多项研究表明,橙皮素可通过抑制炎症细胞因子的表达减少氧化应激,达到延缓肺纤维化的作用。体内动物模型(模型及靶点见表 1)选择随机分配 6 组,每组 12 只小鼠,阴性对照组、吡非尼酮(PFD)模型组阳性对照组,橙皮素处理组(100、200、400 mg·kg⁻¹)分别给药 7 和 28 d。结果表明橙皮素可以显著降低二氧化硅诱导的小鼠肺纤维化模型肺组织中的羟脯氨酸含量和纤维化程度^[8]。橙皮素还可以通过抑制转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的合成、分泌来减少 IL-1 β 、IL-4 和 TNF- α 的表达,增加抗炎因子 IFN- γ 和 IL-10 的表达水平^[8]。PARK 等^[23]发现,橙皮素在体外采用 Lewis 肺癌细胞(LLC),通过 0~50 μ mol·L⁻¹的橙皮素预处理 1 h 后孵育丙烯醛,丙烯醛浓度为 30 μ mol·L⁻¹为模拟急性肺损伤的

最佳浓度范围。结果表明,橙皮素可减少氧化应激来减轻丙烯醛诱导的肺细胞凋亡,改善肺损伤^[17]。

研究显示,橙皮苷发挥的抗纤维化作用的主要机制,是通过抑制细胞质中 TGF- β /Smad 信号通路的 Smad 2/3 磷酸化^[25]。相比于橙皮素,橙皮苷与 TGF- β 受体 1 之间能形成更强、更多的氢键,也更稳定(图 1)。新冠病毒 S 蛋白受体结合结构域(RBD)与宿主细胞表面的 ACE2(血管紧张素转化酶 2, Angiotensin I converting enzyme2)受体的 PD 结构域结合,是介导病毒入侵的第一步^[26],因此,ACE2 受体可能是新冠病毒肺炎治疗的潜在靶点。本文总结前人研究用计算机虚拟筛选模拟分析了橙皮苷、橙皮素与新冠病毒 ACE2 的 PD 结构域结合 3D 构像(图 2)。此外,冠状病毒的 3CL 蛋白酶(3CL pro)介导病毒复制过程,研究发现橙皮素具有抗冠状病毒 3CL 蛋白酶作用^[27]。橙皮素的主要来源药材陈皮(*Citrus reticulata* Blanco)是国家卫生健康委员会发布《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(试行版)中早期干预使用的中药,在新冠肺炎患者的治疗及康复期中发挥了积极的作用^[28]。新冠肺炎患者胸部 CT 上最常见的模式是毛玻璃样阴影和双侧斑片状阴影,在中期,重症出现不同程度的肺纤维化,既影响肺功能,还会引起急性肺损伤^[29-32]。因此改善肺部功能及肺部微循环和毛细血管通透性,降低肺动脉压,缓解缺氧状态,具有重要的意义。

2 橙皮素对肝纤维化的作用研究

炎症反应会促进肝脏肌成纤维细胞中细胞因子、趋化因子和生长因子的作用,进而产生大量细胞外基质蛋白,形成纤维性瘢痕^[33]。因此,肝星状细胞在肝纤维化的开始、进展和消退中发挥关键作用^[34]。其他病因如传染病、代谢紊乱、暴露于有毒物质或自身免疫性疾病等也会导致肝纤维化。目前,对晚期肝纤维化患者而言肝移植是唯一治疗方法^[33]。

SHENG^[35]研究了橙皮素衍生物对小鼠肝纤维化的作用(模型及靶点见表 2),体内动物模型选用 60 只 ICR

表 1 橙皮素衍生物对肺纤维化的作用靶点

Table 1 Effect of hesperidin derivatives on pulmonary fibrosis

化合物	模型	活性或作用靶点
橙皮素	二氧化硅诱导建立的小鼠肺纤维化	降低 SHYP、MDA、TGF β 1、IL-1 β 、IL-4、TNF- α 。提高 OD、CAT、GSH、IFN- γ 、IL-10 ^[8]
	呼吸机诱导的急性肺损伤大鼠	下调 MPO、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、MMP-2 和 NF- κ B 信号通路,上调 PPAR- γ ^[21]
	脂多糖诱导的雄性 Wistar 白化大鼠	降低 iNOS、 α -SMA、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达,下调 NF- κ B 信号通路 ^[22]
	Lewis 肺癌细胞和丙烯醛诱导的小鼠肺纤维化	减少氧化应激,改善肺损伤 ^[23]
	百草枯(PQ)致 Wistar 雄性大鼠肺损伤	降低 MDA 活性,增加 SOD、CAT、GSH-Px 活性 ^[24]
橙皮苷	TGF- β 1 诱导的 A549 细胞	下调 p-Smad2/3 和 TGF- β /Smad 信号通路 ^[25]

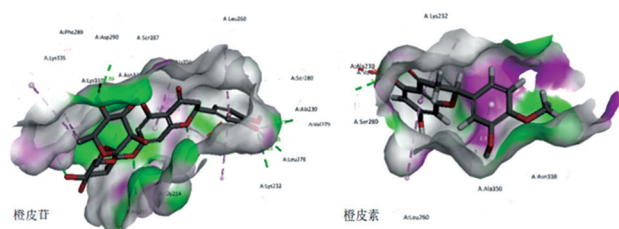


图 1 橙皮苷、橙皮素与 TGF-β 受体 1 三维相互作用图
TGF-β 受体 1, PDBID: 3TMZ
Figure 1 3D interaction of hesperetin and hesperidin with TGF-β receptor 1 TGF-β receptor 1, PDBID: 3TMZ

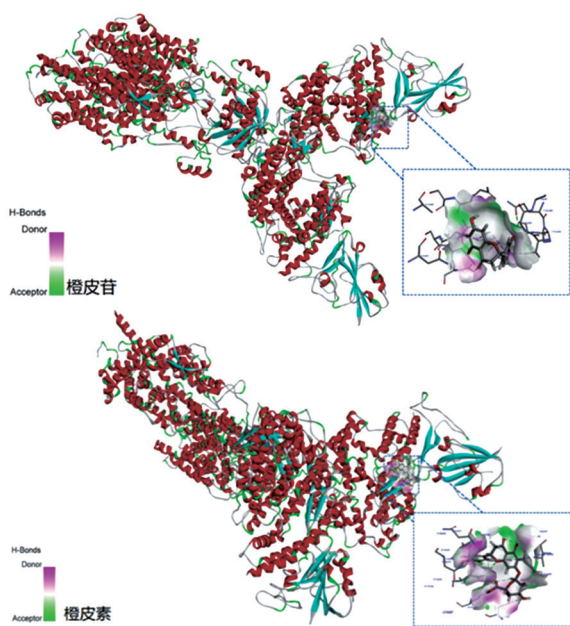


图 2 橙皮苷、橙皮素与新冠病毒 ACE2 的 PD 结构域结合 3D 构像图
Figure 2 3D conformation diagram of hesperidin and hesperetin binding to the PD domain of new coronavirus ACE2

表 2 橙皮素衍生物对肝纤维化的作用靶点

Table 2 Effects of hesperidin derivatives on hepatic fibrosis

化合物	模型	活性或作用靶点
橙皮素	胆管结扎法 (BDL) 诱导小鼠肝纤维化和 HSC-T6 细胞	体内降低 TNF-α、IL-6、ALT、AST、LN、HA 和 Hyp 表达, 体外抑制 EMT 和肝细胞凋亡, 下调 TGF-β1/Smad 通路 ^[9]
橙皮素衍生物 MTBH	CCL ₄ 诱导的小鼠和 TGFβ1 诱导的 HSC-T6 细胞	体外降低 α-SMA 和 Collgen I 的表达, 内下调 TNF-α、IL-6、α-SMA、Collgen I、ALT、AST、ALP 和 HA 活性 ^[35]
橙皮素衍生物 11	TGFβ1 诱导的 HSC-T6 细胞和 CCL ₄ 诱导的大鼠	体外降低 α-SMA 和 Col1α1 生成, 体内减少 ECM 沉积并下调 p-AKT。上调 PTEN/AKT 信号通路 ^[36]
橙皮素衍生物 14	CCL ₄ 诱导的小鼠和 LPS 处理的 RAW264.7 细胞	体内和体外上调 PPAR-γ, 下调 TNF-α、IL-6、IL-1β、p-JAK1、p-STAT1 和 JAK1/STAT1 信号通路 ^[37]
橙皮素衍生物 d5	LPS 处理的 RAW264.7 细胞和 CCL ₄ 诱导的小鼠	体外下调 ROS、iNOS 和 COX-2, 体内下调 TNF-α、IL-6、IL-1β 和 NF-κ B 信号通路 ^[38]
橙皮素衍生物 HD	CCL ₄ 诱导的小鼠和 TGF-β1 激活的 LX-2 细胞	下调 α-SMA、Col1α1、Col3α1 和 TIMP-1, 减轻小鼠原发性肝巨噬细胞的炎症反应。下调胶质瘤相关癌基因 -1 (gli1) 的异常表达和 Hedgehog 通路 ^[39]
橙皮苷	二甲基亚硝胺诱导的大鼠	下调 AST、碱性磷酸酶、总胆红素、MDA、iNOS、α-SMA 和 caspase-3 ^[40]
	CCL ₄ 诱导的大鼠	下调 ALT、γ-GTP、Hyp、NF-κ B、TGF-β、CTGF 和 IL-1β、肝脏脂质过氧化, 上调 IL-10 ^[41]
	PDGF 诱导的 HSC-T6	抑制 HSC-T6 的增殖, 下调 I 型胶原、TGFβ1、Smad2、Smad3 和 CTGF 和 TGF-β/Smad 信号通路, 上调 Smad7 ^[42]
橙皮苷衍生物 HDND7	PDGF-BB 诱导的 HSC-T6 和 CCL ₄ 诱导的小鼠	体外抑制 HSC-T6 的增殖。体内和体外下调 β-catenin、cyclind1、α-SMA、Col1α1 和 C-myc, 下调 Wnt/β-catenin 信号通路 ^[43]

(Institute of Cancer Research) 小鼠, 随机分为 6 组: 正常组、模型组、秋水仙碱对照组 (0.1 mg·kg⁻¹)、橙皮素衍生物低、中、高剂量组为 (25、50、100 mg·kg⁻¹)。除正常组外, 其余各组均空腹注射四氯化碳 (carbon tetrachloride, CCl₄) 建立纤维化模型, 2 次 / 周, 共 10 周。实验结果表明, 橙皮素衍生物中高剂量组为 (50、100 mg·kg⁻¹) 能明显降低 CCl₄ 诱导的小鼠肝脏组织中 α-平滑肌肌动蛋白 (α-smooth muscle actin, α-SMA) 和 I 型胶原蛋白 (Collagen I) 的 mRNA 和蛋白表达。

LI^[36] 研究发现橙皮素衍生物 11 (Hesperitin derivative-11, HD-11) 对 CCL₄ 诱导的大鼠肝纤维化具有一定的治疗作用。体外细胞实验用 MTT 法检测不同浓度的 HD-11 (0、1.25、2.5、5、10 μmol·L⁻¹) 对大鼠肝星状细胞株 HSC-T6 (大鼠肝星形细胞) 细胞活力的影响。结果显示 HD-11 能够明显抑制 HSC-T6 的活化和增殖。KONG 等^[9] 在体外实验表明, 橙皮素可抑制细胞外基质形成和肝细胞凋亡。

由于橙皮素溶解性和生物利用度较差, 因此橙皮素衍生物的抗炎、抑制纤维化作用受到研究人员的广泛关注。LI^[36] 发现橙皮素衍生物 11 (HD-11) 是 PTEN/AKT 信号通路的有效调节因子, 通过靶向抑制 PTEN/AKT 通路促进激活肝星状细胞激活和增殖。橙皮素衍生物 14 (HD-14) 通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体-γ (peroxisome proliferators-activated receptors-γ, ppar-γ) 减轻 CCL₄ 诱导的急性肝损伤小鼠和脂多糖 LPS 处理的 RAW 264.7 细胞的炎症反应^[37]。ZHENG 等^[38] 阐述了 39 种新的橙皮素衍生物的抗炎活性。CHEN 等^[39] 研究发现, 通过曼尼希碱合成的一种橙皮素衍生物 HD 可预防 CCL₄ 诱导的肝损伤和组织学损

伤。ELSHAZLY 等^[40]发现橙皮苷对二甲基亚硝胺所致大鼠肝纤维化有抑制纤维化作用,改善二甲亚硝胺对实验动物损伤。橙皮苷也可通过降低 NF- κ B、TGF- β 1 和结缔组织生长因子(CTGF)的表达来抑制实验大鼠的肝纤维化^[41]。LIN 等^[43]发现橙皮苷衍生物 HDND-7 可通过靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路,抑制血小板衍生生长因子-BB(Platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB)诱导的 HSC-T6 的激活和增殖。此外,橙皮苷抑制肝纤维化作用是通过调节 TGF β /Smad 信号通路抑制星状细胞增殖和激活。其作用机制复杂,很可能与纤维化过程的多个信号通路相关(图 3)。

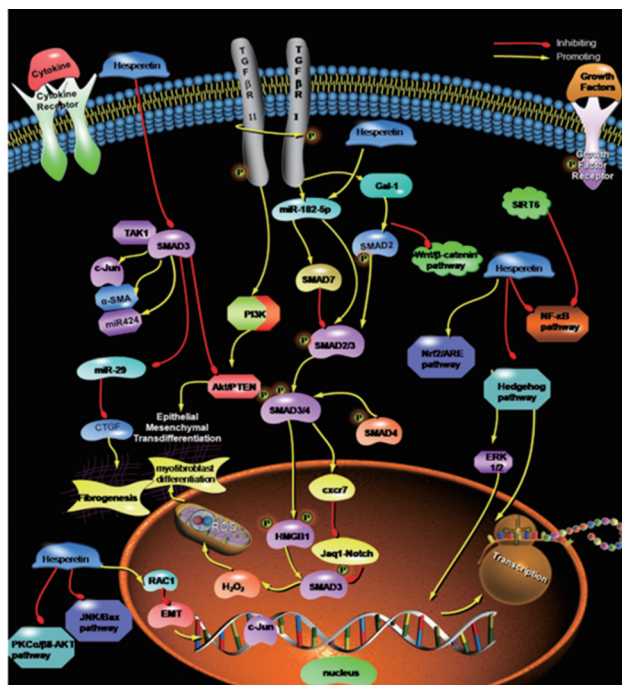


图 3 橙皮素对纤维化信号通路调控图
Figure 3 Regulation of Hesperetin on Fibrosis Signal Pathway

3 橙皮素对肾间质纤维化的作用研究

肾间质纤维化是进行性肾脏疾病的主要病理改变,其特征是成纤维细胞增生、肾内细胞外基质过度沉积,最终导致慢性肾功能衰竭^[44-45]。肾脏炎症在肾纤维化的发病过程中起着关键的作用。体内动物模型(模型及靶点见表 3)选用 24 只周龄 8 周的雄性小鼠,随机分为 3 组,每组 8 只,持续给药 14 d,给药剂量单侧输尿管结扎(UUO)+橙皮素 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹。体外细胞实验选用 NRK52E cells (50、100 μmol·l⁻¹)橙皮素作用 24 h。结果表明,橙皮素可通过抑制肾小管上皮-间质转化减轻肾间质纤维化,可减少梗阻性肾损伤和 UUO 小鼠肾脏中细胞外胶原蛋白 I 和纤连蛋白(fibronectin, FN)的沉积、降低 α -SMA 和钙

粘附蛋白 E (E-Cadherin) 的表达^[46]。在机制上,橙皮素通过拮抗 Hedgehog 信号通路在体内外抑制上皮间质转化和肾纤维化。

表 3 橙皮素对肾纤维化的作用靶点
Table 3 Effect of hesperidin on renal fibrosis

化合物	模型	活性或作用靶点
橙皮素	TGF β 1 诱导的永生的人类足突状细胞	上调 nephrin、Zonula occludens-1 (ZO-1), 下调 FN、波形蛋白和 α -SMA 和 mTOR 通路 ^[10]
	UUO 小鼠和 TGF- β 1 激活的正常大鼠肾脏(NRK)	下调胶原蛋白-1、FN、 α -SMA、E-cadherin、EMT 和 Gli1 ^[46] -52E 细胞

4 橙皮素对心肌纤维化的作用研究

心肌纤维化是指由于器官损伤后引起伤口异常愈合,在受损害的心脏和血管中形成瘢痕,其特征是心肌成纤维细胞的过度增殖和细胞外基质的过度沉积^[47]。橙皮素对心肌纤维化过程具有显著的保护作用,可通过抑制 NF- κ B 信号通路对治疗心脏炎症和心肌纤维化有一定的延缓作用^[11,48]。此外,体内动物模型选择自由分配 4 组小鼠,共 44 只阳性对照 10 只、橙皮素对照 10 只、vehicle-DM (Diabetes mellitus, 糖尿病) 12 只、橙皮素-DM12 只。动物给药浓度每天 30 mg·kg⁻¹ 给药时间持续 12 周。结果显示,橙皮素可显著降低模型小鼠心脏组织中 TNF- α 、IL-1 β 、细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞粘附因子-1 (vascular cell adhesion-molecule-1, VCAM-1) 等炎症标志物和 I 型胶原、III 型胶原等纤维化标志物含量^[48],并降低心肌纤维化。采用异丙肾上腺素建立大鼠心肌肥大模型证明,橙皮素靶向 Nrf2/ARE 信号通路改善病理性心脏重塑,在心肌纤维化的早期阶段就起到保护作用^[49](表 4)。

5 总结及展望

本文归纳总结了橙皮素对纤维化的信号作用通路,对肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心肌纤维化的相关作用靶点及作用通路进行讨论分析,发现橙皮素可调节多通路从而抑制不同类型的纤维化疾病。密切相关的通路有 Wnt/ β -catenin、NF- κ B、TGF β 1、mTOR (mammalian target of rapamycin)、PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)/AKT (蛋白激酶 B) 等。橙皮素针对不同类型的肺、肝、肾及心肌纤维化的机制有所不同,主要通过下调髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、TNF- α 、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 和 NF- κ B 信号通路,抑制炎症细胞因子的表达减少氧化应激,

表 4 橙皮素对心肌纤维化的作用靶点

Table 4 Effect of hesperidin on myocardial fibrosis

模型	活性或作用靶点
结扎冠状动脉左前降支的方法建立小鼠心肌梗死模型	下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、CTGF、I 型胶原、III 型胶原和 NF- κ B 信号通路 ^[1]
链脲佐菌素诱导大鼠	下调 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1、VCAM-1、I 型胶原、III 型胶原和 NF- κ B 信号通路 ^[49]
异丙肾上腺素诱导 Wistar 大鼠和异丙肾上腺素处理的 H9C2 细胞	Nrf2 激活, 增强其核易位及其下游靶点 (GCLC、NQO1 和 HO-1) 的表达 ^[48]
主动脉带束 (AB) 小鼠	阻断 PKC α/β II-AKT、JNK 和 TGF β 1-Smad 信号通路 ^[50]
脂多糖诱导的 H9C2 心肌细胞	下调 caspase-3、caspase-9、Bax 和 JNK 的磷酸化和 JNK/Bax 通路, 上调 Bcl-2 ^[51]

达到延缓肺纤维化的作用。橙皮苷抑制肝纤维化作用是通过调节 TGF β /Smad、Wnt/ β -catenin 信号通路抑制星状细胞增殖和激活。橙皮素降低 α -SMA 和 E-Cadherin 的表达, 通过拮抗 Hedgehog 信号通路在体内外抑制上皮间质转化和肾纤维化。橙皮素靶向 Nrf2/ARE 信号通路来减轻异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚, 在心肌纤维化的早期阶段就起到保护作用。

橙皮素虽然具有良好的抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等生物活性。但由于溶解性和生物利用度较差, 影响了橙皮素的生物利用度。近年来关于采用纳米脂质载体、水凝胶载体用于改善橙皮素的生物利用度的研究逐年增多。展望未来如何有效的挖掘橙皮素的药效潜力, 采用新型纳米药物递送技术, 来优化橙皮素目前存在的问题, 也值得进一步研究探索。橙皮素对纤维化的抑制涉及复杂的机制, 可能是多条信号通路影响的综合结果, 需要进一步的探索。本文为橙皮素开发成为靶向纤维化药物提供了一定的借鉴和帮助。

参考文献

- IRANSHAHI M, REZAEI R, PARHIZ H, et al. Protective effects of flavonoids against microbes and toxins: the cases of hesperidin and hesperetin[J]. Life Sciences, 2015, 137: 125-132.
- LI R, CAI L, XIE XF, et al. 7,3'-dimethoxy hesperetin inhibits inflammation by inducing synovial apoptosis in rats with adjuvant-induced arthritis[J]. Immunopharmacology & Immunotoxicology, 2013, 35(1): 139-146.
- 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]. Phytotherapy Research, 2015, 29(3): 323-331.
- LI L, REN ZX, ZHAO P, et al. Research progress in antitumor pharmacological activities of hesperidin and hesperetin[J]. Acta Chinese Medicine (中医学报), 2018, 33(12): 2304-2308.
- MIWA Y, MITSUZUMI H, SUNAYAMA T, et al. Glucosyl hesperidin lowers serum triglyceride level in hypertriglyceridemic subjects through the improvement of very low-density lipoprotein metabolic abnormality[J]. Journal of Nutritional Science & Vitaminology, 2005, 51(6): 460-470.

- KHAN A, IKRAM M, HAHMJR, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of citrus flavonoid hesperetin: special focus on neurological disorders[J]. Antioxidants, 2020, 9(7): 609-614.
- MULVIHILL EE, BURKE AC, HUFF MW. Citrus Flavonoids as regulators of lipoprotein metabolism and atherosclerosis[J]. Annual Review of Nutrition, 2016, 36(1): 275-299.
- LI S, SHAO L, FANG J, et al. Hesperetin attenuates silica induced lung injury by reducing oxidative damage and inflammatory response[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(4): 297-308.
- KONG R, WANG N, LUO H, et al. Hesperetin mitigates bile duct ligation-induced liver fibrosis by inhibiting extracellular matrix and cell apoptosis via the TGF-beta1/Smad Pathway[J]. Current Molecular Medicine, 2018, 18(1): 15-24.
- CHOI D, KIM CL, KIM J E, et al. Hesperetin inhibit EMT in TGF-beta treated podocyte by regulation of mTOR pathway[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 528(1): 154-159.
- WANG B, LI LH, JIN P, et al. Hesperetin protects against inflammatory response and cardiac fibrosis in postmyocardial infarction mice by inhibiting nuclear factor kappaB signaling pathway[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017, 14(3): 2255-2260.
- HENDERSON NC, RIEDER F, WYNN TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines[J]. Nature, 2020, 587(7835): 555-566.
- ZEISBERG M, KALLURI R. Cellular Mechanisms of Tissue Fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis[J]. American Journal of Physiology Cell Physiology, 2013 304(3): 216-225.
- RAGHU G, ROCHWERG B, ZHANG Y, et al. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(2): e3-e19.
- ROBALO-CORDEIRO C, MORAIS A. Translating Idiopathic pulmonary fibrosis guidelines into clinical practice[J]. Pulmonology, 2021, 27(1): 7-13.
- SUBBIAH R, RAJAGURU P, SUDHAKAR G. MicroRNAs as potential targets for progressive pulmonary fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2015, 11(6): 254-269.
- DAVID JL, FERNANDO JM. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. The New England Journal of Medicine, 2020, 378(19): 1811-1823.
- NOBLE PW, ALBERA C, BRADFORD WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials[J]. The Lancet, 2011, 377(9779): 1760-1769.
- WOLLIN L, WEX E, PAUTSCH A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. The European Respiratory Journal, 2015, 45(5): 1434-1445.
- DUAN ZL, ZHOU R. Research progress of NF- κ B in lung cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research (临床与病理杂志), 2016, 36(3): 337-341.
- MA H, FENG X, DING S. Hesperetin attenuates ventilator-

- induced acute lung injury through inhibition of NF- κ B-mediated inflammation[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2015, 11(769): 333–341.
- [22] POLAT FR, DURAN Y, KARABOGA I, et al. Protective effects of hesperetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a rat model[J]. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2020, 28(2): 359–368.
- [23] PARK JH, KU HJ, PARK JW. Hesperetin mitigates acrolein-induced apoptosis in lung cells in vitro and in vivo[J]. *Redox Report: Communications in Free Radical Research*, 2018, 23(1): 188–193.
- [24] JIANG Y, CHEN YQ, ZHANG J, et al. Antagonism of hesperidin to paraquat-induced oxidative stress in lung of rats[J]. *Journal of Environment and Health (环境与健康杂志)*, 2018, 35(2): 133–137.
- [25] REN Z, SHEN J, MEI X, et al. Hesperidin inhibits the epithelial to mesenchymal transition induced by transforming growth factor- β 1 in A549 cells through Smad signaling in the cytoplasm[J]. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 55 (e18172): 1–9.
- [26] MA QL, ZHANG LT, YANG WK, et al. Advances in the development of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell receptor ACE2[J]. *Journal of Lanzhou University (兰州大学学报)*, 2020, 46(2): 70–75.
- [27] LIN CW, TSAI FJ, TSAI CH, et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds[J]. *Antiviral Res.* 2005, 68(1): 36–42.
- [28] National Health Commission of the People's Republic of China. Notice on the Issuance of the Fifth trial version of the Diagnosis and Treatment Protocol for novel Coronavirus Pneumonia[EB/OL]. (2020–02–04)[2021–08–09] <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [29] HUANG C, WANG Y, REN L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *The Lancet*, 2020, 395(10223): 497–506.
- [30] FAUCI AS, LANE HC, REDFIELD RR, et al. COVID-19 – Navigating the Uncharted[J]. *The New England journal of medicine*, 2020, 382(13): 1268–1269.
- [31] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *The Lancet*, 2020, 395(10223): 507–513.
- [32] ARSHAD ALI S, BALOCH M, AHMED N, et al. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—An emerging global health threat[J]. *Journal of Infection and Public Health*, 2020, 13(4): 644–646.
- [33] KOYAMA Y, XUJ, LIU X, et al. New Developments on the Treatment of Liver Fibrosis[J]. *Digestive Diseases*, 2016, 34(5): 589–596.
- [34] ZHANG CY, YUAN WG, HE P, et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(48): 10512–10522.
- [35] SHENG CL. Protective effect of 8-methylene-tert-butylamine hesperetin (MTBH) on CCl₄-induced liver fibrosis in mice and its pharmacokinetic studies in rats[D]. Anhui Medical University, 2016.
- [36] LI WX. Effects and mechanisms of Hesperetin derivative-11 on CCl₄-induced rat hepatic fibrosis[D]. Anhui Medical University, 2017.
- [37] CHEN X, DING HW, LI HD, et al. Hesperetin derivative-14 alleviates inflammation by activating PPAR- γ in mice with CCl₄-induced acute liver injury and LPS-treated RAW264.7 cells[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 5(274): 51–63.
- [38] ZHENG Y, ZHANG YL, ZENG L I, et al. Design and synthesis of 7-0-1,2,3-triazole hesperetin derivatives to relieve inflammation of acute liver injury in mice[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 3(213): 162–173.
- [39] CHEN X, LI X F, CHEN Y, et al. Hesperetin derivative attenuates CCl₄-induced hepatic fibrosis and inflammation by Gli-1-dependent mechanisms[J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 76: 105838.
- [40] ELSHAZLY SM, MAHMOUD A. Antifibrotic activity of hesperidin against dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats[J]. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 2014, 387(6): 559–567.
- [41] PÉREZ-VARGAS JE, ZARCO N, SHIBAYAMA M, et al. Hesperidin prevents liver fibrosis in rats by decreasing the expression of nuclear factor- κ B, transforming growth factor- β and connective tissue growth factor[J]. *Pharmacology*, 2014, 94(1): 80–89.
- [42] WU F, JIANG L, HE X, et al. Effect of hesperidin on TGF- β 1/Smad signaling pathway in HSC[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2015, 40(13): 2639–2643.
- [43] LIN X, KONG LN, HUANG C, et al. Hesperetin derivative-7 inhibits PDGF-BB-induced hepatic stellate cell activation and proliferation by targeting Wnt/ β -catenin pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2015, 25(2): 311–320.
- [44] QIU M, LI J, TAN L, et al. Targeted ablation of distal cerebrospinal fluid-contacting nucleus alleviates renal fibrosis in chronic kidney disease[J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9(9): 1640–1650.
- [45] KALLURI R, WEINBERG RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2015, 119(6): 1420–142.
- [46] WANG HW, SHI L, XU YP, et al. Hesperetin alleviates renal interstitial fibrosis by inhibiting tubular epithelial-mesenchymal transition in vivo and in vitro[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2017, 14(4): 3713–3719.
- [47] YANG XL, QU H Y, RONG JF, et al. Research progress in pathogenesis of myocardial fibrosis[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease (中西医结合心脑血管病杂志)*, 2020, 18(14): 2255–2258.
- [48] YIN Y, XU Y, MA H, et al. Hesperetin ameliorates cardiac inflammation and cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats by inhibiting NF- κ B signaling pathway[J]. *Biomedical Research-India*, 2017, 28(1): 223–229.
- [49] VELUSAMY P, MOHANT, RAVI DB, et al. Targeting the Nrf2/ARE signalling pathway to mitigate isoproterenol-induced cardiac hypertrophy: plausible role of hesperetin in redox homeostasis[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, (9568278): 1–13.
- [50] DENG W, JIANG D, FANG Y, et al. Hesperetin protects against cardiac remodelling induced by pressure overload in mice[J]. *Journal of Molecular Histology*, 2013, 44(5): 575–585.
- [51] YANG Z, LIU Y, DENG W, et al. Hesperetin attenuates mitochondria-dependent apoptosis in lipopolysaccharide-induced H9C2 cardiomyocytes[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2014, 9(5): 1941–1946.

(收稿日期: 2021-06-11 编辑: 彭丽丽)