

DOI: 10.13652/j.spjx.1003.5788.2025.81125

川陈皮素调控昼夜节律改善机体健康:吸收、作用机制与递送策略

张梦玲¹ 韩龄贤¹ 赵 潺¹ 梁曾恩妮^{2,3,4}

(1. 中国质量检验检测科学研究院化学品安全研究所, 北京 100176; 2. 洞庭实验室, 湖南 长沙 410125;
3. 湖南省农产品加工与质量安全研究所, 湖南 长沙 410125; 4. 湖南省农业科学院, 湖南 长沙 410125)

摘要: 川陈皮素是柑橘果皮中特有的六甲氧基黄酮类化合物, 具有相对分子质量小, 可穿越血脑屏障, 并表现出抗氧化、抗炎、心血管保护及抗癌等多种生物学功能。但川陈皮素的水溶性低、结晶性强及稳定性差等问题, 限制了其在食品中的营养与功能发挥。文中综述了川陈皮素在体内的吸收、血脑屏障穿透及其活性代谢物的生物转化过程, 进而探讨其对中枢主时钟与外周生物钟的调节作用, 以及通过稳定昼夜节律抑制相关疾病进展、促进整体健康的机制。最后, 总结了提高川陈皮素稳定性与生物利用度的前沿策略及现有研究的不足之处。

关键词: 川陈皮素; 生物利用度; 吸收代谢; 昼夜节律; 时钟基因; 递送系统

Nobiletin improves organismal health by regulating circadian rhythms: absorption, mechanisms, and delivery strategies

ZHANG Mengling¹ HAN Lingxian¹ ZHAO Chan¹ LIANG Zengenni^{2,3,4}

(1. Institute of Chemicals Safety, Chinese Academy of Quality and Inspection & Testing, Beijing 100176, China; 2. Dongting Laboratory, Changsha, Hunan 410125, China; 3. Hunan Institute of Agricultural Product Processing and Quality Safety, Changsha, Hunan 410125, China; 4. Hunan Academy of Agricultural Sciences, Changsha, Hunan 410125, China)

Abstract: Nobiletin, a hexamethoxyflavone unique to citrus peels, exhibits activity in regulating circadian rhythms. Characterized by a low molecular weight, it can cross the blood-brain barrier and demonstrates various biological functions, including antioxidant, anti-inflammatory, cardiovascular protective, and anticancer effects. However, limitations such as its low water solubility, high crystallinity, and poor stability hinder its nutritional and functional performance in food applications. Therefore, this review summarizes the *in vivo* absorption of nobiletin, its penetration through the blood-brain barrier, and the biotransformation processes of its active metabolites. Furthermore, this review discusses the regulatory effects on the central clock and peripheral clocks, as well as the mechanisms by which it suppresses related disease progression and promotes overall health via stabilizing circadian rhythms. Moreover, the review summarizes frontier strategies to enhance the stability and bioavailability of nobiletin and identifies the limitations in existing research.

Keywords: nobiletin; bioavailability; absorption and metabolism; circadian rhythm; clock gene; delivery system

柑橘作为中国重要的经济作物, 其种植面积与产量均居世界首位, 产业覆盖全国 19 个省(市), 惠及约 1.81 亿农民, 是促进农民增收、实现乡村振兴的支柱产业之一^[1]。果皮是柑橘加工过程中的主要副产物, 含有类黄酮、类胡萝卜素、柠檬苦素、果胶等多种功能性成分, 其高值化利用已成为推动产业升级的关键方向^[2-3]。陈皮是芸香科

基金项目: 中国质量检验检测科学研究院基本科研业务费项目(编号: 2025JK040); 洞庭实验室一般项目(编号: 2025-DTYB-002); 湖南省农业科技创新基金项目(编号: 2025CX110)

通信作者: 梁曾恩妮(1983—), 女, 湖南省农业科学院副研究员, 博士。E-mail: cenni_007@163.com

收稿日期: 2025-12-11 **改回日期:** 2026-03-13

引用格式: 张梦玲, 韩龄贤, 赵潺, 等. 川陈皮素调控昼夜节律改善机体健康: 吸收、作用机制与递送策略[J]. 食品与机械, 2026, 42(3): 121-126.

Citation: ZHANG Mengling, HAN Lingxian, ZHAO Chan, et al. Nobiletin improves organismal health by regulating circadian rhythms: absorption, mechanisms, and delivery strategies[J]. Food & Machinery, 2026, 42(3): 121-126.

柑橘属植物(*Citrus reticulata* Blanco)及其栽培变种的干燥成熟果皮^[4]。陈皮在中国已有约 2 000 年的使用历史,是药食同源的典型代表和保健与功能性食品的重要原料^[5]。2020 版《中华人民共和国药典》规定广陈皮同药材,其橙皮苷含量不得少于 1.75%,川陈皮素(六甲氧基黄酮)和橘皮素(五甲氧基黄酮)的总含量不得少于 0.42%。

在陈皮丰富的活性成分中,川陈皮素(5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮,NOB)是一种特征性的多甲氧基黄酮类化合物,因其具有广泛的抗氧化、抗炎、心血管保护和抗癌等生物学活性而备受关注^[6]。He 等^[7]研究表明,川陈皮素可作为时钟核心基因 *RORα/γ* 的核受体激动剂,进而增强生物钟振幅。该功能为其所属的多甲氧基黄酮类所特有,而黄酮、黄酮醇、异黄酮及柚皮苷等其他类黄酮化合物均未表现出类似效应^[8]。此外,川陈皮素具有良好的血脑屏障穿透能力,能够直接作用于中枢神经系统,为干预神经相关节律失调提供了可能^[9]。然而,川陈皮素在实际应用中仍面临诸多挑战,如水溶性低、结晶度高、体内代谢快,以及对光、热和 pH 不稳定等问题,严重制约了其在食品中的加工适用性与生物利用度^[10-11]。

文章拟综述川陈皮素的体内吸收、血脑屏障穿透能力及其活性代谢物的生物转化过程,深入解析其通过调控中枢与外周生物钟系统改善机体健康的潜在作用与分子机制,并进一步探讨提高川陈皮素稳定性与生物利用度的前沿策略,以期为川陈皮素的高附加值开发及相关功能产品的创新提供理论依据。

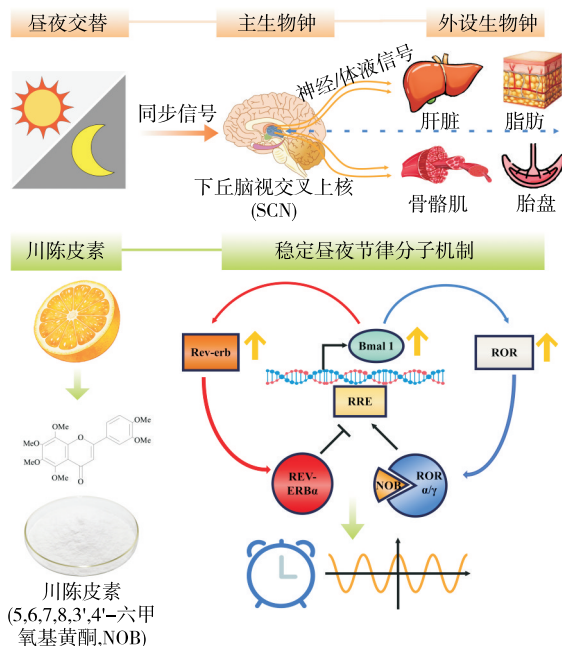


图1 川陈皮素靶向 *RORα/γ* 核受体:增强生物钟振幅以维持昼夜节律稳态

Figure 1 Nobiletin targets *RORα/γ* nuclear receptors to enhance circadian amplitude and maintain circadian homeostasis

1 川陈皮素的吸收、血脑屏障穿透与活性代谢物的生物转化

1.1 川陈皮素的药代动力学过程

口服后,川陈皮素在上消化道中消化,然后在小肠中吸收。川陈皮素口服生物利用率在 Sprague-Dawley 雄性瘦大鼠(22.37%)和肥胖大鼠(18.67%)间无显著差异,但远高于茶多酚和花色苷等多酚类物质(通常<2%)^[12]。相对较好的生物利用度得益于川陈皮素苯环结构上的多甲氧基增加了黄酮分子的平面型,降低分子极性,有利于生物膜的渗透,增加细胞摄取^[13]。吸收的川陈皮素通过肝脏和肠道中的 I 相和 II 相生物转化酶进行代谢,肝微粒体和细胞色素 P450 是川陈皮素脱甲基化最主要的代谢途径,脱甲基的位点主要发生在川陈皮素 4'-C 位置,其次发生在 3'-C 和 5'-C 位置^[14]。随后,川陈皮素及其代谢产物通过循环系统输送到组织器官中,最后通过尿液排出体外^[15]。未吸收的川陈皮素将进入结肠,与肠道菌群相互作用,并通过粪便排出体外^[12]。

1.2 川陈皮素的脑组织分布与血脑屏障穿透能力

川陈皮素能够高效地穿越血脑屏障并分布于脑组织。Shimazu 等^[9]发现川陈皮素对星形胶质细胞的渗透系数高达 3.4×10^{-5} cm/s,显示出极强的血脑屏障穿透能力。Singh 等^[16]研究发现,大鼠口服 50 mg/kg 川陈皮素 1 h 后,血浆和脑部最大质量浓度分别为 1.78, 4.20 $\mu\text{g/mL}$,脑部 AUC_{0-1} 和半衰期均显著高于血浆,表明其在脑组织中滞留时间更长。Saigusa 等^[17]研究发现,小鼠口服同等剂量的川陈皮素 3 min 后血清和脑内浓度即达峰值(分别为 0.90, 3.60 mg/kg),且脑内浓度足以在 3~100 $\mu\text{mol/L}$ 范围内激活 cAMP/PKA/ERK/CREB 信号通路。前期研究发现,尽管在孕期连续腹腔注射川陈皮素(50 mg/(kg·d), 17 d),但在末次给药 24 h 后, Sprague-Dawley 雌鼠的脑组织中均未检测到该化合物,说明其在体内可被快速清除。目前研究仅检测脑中川陈皮素总量,尚未区分是川陈皮素本体还是其代谢物形式。

1.3 川陈皮素代谢物的生物活性及其功能优势

Zhang 等^[18]研究表明,川陈皮素脱甲基代谢物比川陈皮素本体具有更强的生物学活性,是影响其体内生物活性的重要因素。Li 等^[19]研究发现,4'-去甲基川陈皮素和 3',4'-双去甲基川陈皮素对于 RAW264.7 细胞抗炎活性远强于川陈皮素本体。Qiu 等^[20]研究发现,5'-去甲基川陈皮素对结肠癌细胞生长的抑制作用远强于川陈皮素,表明 5 位羟基是重要的活性位点。Wu 等^[21]研究发现,给予小鼠含有 0.05% 川陈皮素的日常饮食,其在小鼠结肠中的含量水平约为 3 种代谢物(3'-去甲基川陈皮素、4'-去甲基川陈皮素和 3',4'-双去甲基川陈皮素)的 20 倍,这些代谢产物可有效抑制人类结肠癌细胞的生长,导致细胞周期停止,诱导细胞凋亡,并显著调控细胞增殖与死亡相关信号蛋白,其效果均优于川陈皮素单独作用。Sun 等^[22]同样发现,4'-去甲基川陈皮素、3',4'-双去甲基川陈皮素

对人大细胞肺癌细胞 H460 和人非小细胞肺癌细胞 H1299 的生长抑制作用远强于川陈皮素,且口服川陈皮素显著抑制了小鼠肺癌发生,这些化学预防作用可归因于其代谢产物表现出强效抗癌效果。预试验发现,AB 野生型斑马鱼雄性成鱼连续川陈皮素干预 40 d 后,斑马鱼脑中含有 67.40% 的川陈皮素、31.39% 的单去甲基川陈皮素和 1.21% 的双去甲基川陈皮素。由此可见,川陈皮素口服后具有相对较好的生物利用度,并能在吸收后高效穿越血脑屏障,在脑组织中达到较高浓度;其在体内代谢产生的去甲基化代谢物比本体表现出更强的生物活性,是发挥抗炎、抗癌等作用的重要活性形式。

2 川陈皮素通过重编程中枢与外周生物钟促进机体健康

2.1 昼夜节律的生物学基础与核心调控机制

昼夜节律是一种广泛存在于生物体内的内源性节律,通常以约 24 h 为周期进行生理调节,其调控范围包括睡眠—觉醒、激素分泌、体温调节与代谢等多种过程^[23]。该节律由位于下丘脑视交叉上核的“主生物钟”以及外周器官的“外设生物钟”所协调,并能通过环境中的光照信号与外部时间同步^[24-25]。昼夜节律的稳定性对维持机体生理稳态至关重要。当时差、轮班等生活方式因素暂时干扰昼夜节律时,会引起短暂的身体不适;而长期昼夜节律紊乱则与代谢异常、精神疾病及免疫功能下降等机体功能障碍密切相关^[26]。昼夜节律驱动时钟基因产物的周期性表达,其主要的调节因子包括转录/翻译反馈环。正反馈环主要由 BMAL1/CLOCK 异二聚体直接激活 PER2 的转录,核 PER2 刺激 BMAL1 转录;负反馈环主要由细胞质 CRY1 调节 PER2 的稳定性和核转位,核 CRY1 通过直接抑制 BMAL1/CLOCK 异二聚体的活性抑制 PER2 的转录^[27]。竞争性核受体 REV-ERB α 和视黄酸受体相关孤儿受体(ROR)调节 BMAL1 表达赋予节律稳定性^[23]。

2.2 川陈皮素对神经时钟及神经相关疾病的调控作用

在神经时钟调控方面,Sun 等^[28]研究发现,川陈皮素(<50 mg/kg)预处理能以剂量依赖方式抑制小鼠腹腔切除引发的全身性和神经炎症,减轻术后认知功能障碍,并逆转手术引起的脑与肌肉中 Bmal1 及 Rora 表达下降,且 Bmal1 表达与 TNF- α 水平呈负相关。Wirianto 等^[29]研究表明,在 APP/Presenilin 双变异小鼠模型中,川陈皮素(0.1% 川陈皮素的常规饮食)可依昼夜节律时间依赖性地恢复大脑皮层蛋白质分布节律,抑制促炎细胞因子基因表达及皮层炎症小体形成。此外,川陈皮素能特异性减少星形胶质细胞增生,但对小胶质细胞增生无显著影响,提示其通过缓解星形胶质细胞相关神经炎症,改善阿尔茨海默病模型中的病理特征。Gile 等^[30]研究发现,川陈皮素(1 mg/kg BW)能增强海马体 PER2 表达,缓解咪达唑仑所致小鼠视交叉上核与海马体中 PER2 水平的下降,并改善其执行功能障碍、记忆障碍及谵妄行为。

2.3 川陈皮素对肝脏时钟及代谢紊乱的改善作用

在肝脏时钟调控方面,Qi 等^[31]研究表明,川陈皮素(200 μ mol/L)可重编程肝细胞昼夜节律,改善胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱。具体而言,川陈皮素部分逆转了代谢异常肝细胞中变浅的节律基因振荡,重置相位偏移,并通过刺激 IRS-1/AKT 通路促进葡萄糖摄取。川陈皮素以 Bmal1 依赖的方式,经 AMPK-Sirt1 通路调控脂合成关键酶,抑制棕榈酸诱导的 HepG2 细胞脂肪生成,减少 ROS 过量产生,恢复线粒体膜电位及呼吸复合体 I-IV 表达。He 等^[7]研究表明,在饮食诱导肥胖小鼠中,川陈皮素(200 mg/kg BW)以肝脏时钟依赖方式抵抗代谢综合征、增加能量消耗与活动;在 db/db 糖尿病小鼠中,川陈皮素也可通过调节肝脏时钟缓解代谢紊乱。Larion 等^[32]进一步研究发现,川陈皮素(100~200 mg/kg BW)能降低血清胰岛素水平及肝脏中 Srebp1c、Acaca1、Tnfa、Fgf21 的表达,但未显著改变 Plin2、Plin5 或 Cpt1,表明川陈皮素主要通过恢复肝脏昼夜节律,缓解遗传肥胖小鼠的肝脏脂肪积累。

2.4 川陈皮素对脂肪、骨骼肌及胎盘等多组织时钟的广泛调节

在脂肪时钟调节方面,Xiong 等^[33]研究发现,川陈皮素(1,2,5 μ mol/L)可增强时钟振荡振幅,延长脂肪生成前体细胞的周期,并上调 Bmal1 等负反馈臂内时钟基因的表达。Li 等^[34]研究发现,川陈皮素(50,200 mg/kg BW)通过激活 ROR α/γ 的转录活性、减轻 PPAR γ 对其的抑制作用,提高 ATGL 表达,从而促进小鼠白色脂肪组织中的脂解能力。在骨骼肌时钟方面,Nohara 等^[35]报道川陈皮素可增强 C2C12 成肌细胞(20 μ mol/L 川陈皮素)和高脂肪饮食小鼠(0.1% 川陈皮素的日常饮食)组织中的骨骼肌时钟,并改善代谢疾病模型小鼠的能量稳态。在胎盘时钟方面,使用氯化钴和/或川陈皮素处理 JEG-3 细胞,并在不同时间点(CT1、CT7、CT13、CT19、CT25)检测节律基因(BMAL1、ROR)、P53 相关基因及线粒体内在凋亡相关基因的表达。结果显示,JEG-3 细胞中 BMAL1 与 P53 表达水平及线粒体内在凋亡程度呈正相关,而 ROR 与 MDM2 表达呈负相关,初步说明川陈皮素可能通过调节胎盘生物钟从而减轻胎盘细胞凋亡与组织损伤。

由此可见,川陈皮素通过调节 BMAL1、ROR α 等核心时钟基因,在阿尔茨海默病、代谢综合征等模型中发挥保护作用。未来研究可进一步深入探讨川陈皮素通过调控昼夜节律网络干预慢病、亚健康的分子机制,并推动其向临床应用转化。

3 提升川陈皮素稳定性与生物利用度的前沿策略

3.1 川陈皮素低生物利用度的主要制约因素

尽管川陈皮素具有优异的生物学特性,但其作为一种疏水性类黄酮,存在生物利用度较低的问题,严重制约了实际应用。这主要受以下 5 个因素影响:① 在摄入前的贮藏和加工过程中,由于川陈皮素分子中含有较多甲

氧基,其对热、光和 pH 变化较为敏感,结构易被破坏;② 口服后,其在胃肠道环境中溶解度差且稳定性低;③ 易被机体识别为外源物,从而经历广泛的首过效应及快速的肠道与肝脏代谢;④ 其本身具有明显涩味,影响其适口性;⑤ 较差的溶解度和较高的结晶度也使其难以直接应用于食品体系中^[36]。因此,摄入的川陈皮素仅极少部分能被机体吸收利用,为提高其生物利用度,必须有效保护其结构并实现高效递送。

3.2 川陈皮素递送体系的构建与性能优化

近年来,针对川陈皮素递送的研究已陆续展开,成为该领域的热点之一。多项研究通过不同策略有效抑制了川陈皮素的结晶,改善了其溶解性与稳定性。Zhu 等^[37]利用 C₁₆-KVK-CONH₂ 肽两亲分子自组装体系封装川陈皮素,能有效抑制川陈皮素结晶。体外释放试验表明,封装后的川陈皮素相较于传统界面活性剂体系表现出更优的释放性能。Chen 等^[38]通过引入多种结构的多酚,有效抑制了川陈皮素的结晶趋势,研究发现其结晶过程主要受多酚的没食子酸密度、体系过饱和度、温度和 pH 值调控。在 4℃、pH 4 条件下,样品可由 NT100 主导形成稳定体系。组装过程主要由氢键、 π - π 堆积和静电相互作用驱动,促使川陈皮素与单宁酸以约 3:1 的比例结合。Zhang 等^[39]通过反溶剂沉淀和双重均质系统构建川陈皮素纳米颗粒,经过优化的纳米颗粒最小直径为 199.89 nm,表现出更优的溶解度。Chen 等^[40]利用单宁酸/聚乙二醇氢键交联方法构建了稳定的川陈皮素负载体系,其负载能力高达 93.84%,并在体外表现出超过 30 d 的长效稳定性,能够有效延缓川陈皮素的释放。Li 等^[41]以大豆分离蛋白与 κ -卡拉胶构建了可用于负载川陈皮素的 Pickering 高内相乳液。该乳液在 pH 7、 κ -卡拉胶浓度为 1.0% 下性能最优,不仅能显著提升川陈皮素在光照、加热及贮存过程中的稳定性,还可增强其消化稳定性与生物可及性,并实现肠道可控释放。Zou 等^[10]采用富含茶多酚的绿茶溶液,构建了可高效包载川陈皮素的稳定体系,使其包封率超过 95%、载药量达 75% 以上,体系中川陈皮素质量浓度可达 1 mg/mL,并且该体系主要依靠氢键与静电相互作用维持结构稳定,因此具备良好的长期稳定性。

3.3 川陈皮素靶向递送系统的性能评价与应用探索

目前,有关川陈皮素的靶向递送研究主要集中在递送体系的性能评价与应用探索方面。Yue 等^[42]开发了一种壳聚糖修饰的川陈皮素微乳体系,该体系颗粒尺寸小且带正电荷,旨在实现靶向递送。体外试验表明,该体系能够有效减少进入肠黏液层,从而成功逃逸肠黏液屏障。该体系可使川陈皮素在结肠上皮细胞中的摄取量提高约 1.3 倍。Yang 等^[43]利用表没食子儿茶素没食子酸酯与 FeCl₃ 自组装形成的金属多酚网络作为递送载体,将川陈皮素的包封效率提升至 4.2 倍。该体系有效缓解了脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞的炎症反应与氧化应激,并在较低口服剂量(20 mg/kg BW)下对葡聚糖硫酸钠诱导

的溃疡性结肠炎小鼠表现出显著的治疗效果。Ning 等^[44]采用热熔挤出技术,以 Soluplus 和 PVP/VA 64 两亲共聚物构建川陈皮素固体分散体系,该体系显著提高了川陈皮素的溶解度和释放性能,并促进了细胞摄取与体外抗凋亡作用;在体内研究中,该体系能有效提升川陈皮素的生物利用度,并通过清除活性氧(ROS)和激活核因子红细胞相关因子 2(Nrf2)通路增强抗氧化应激能力,从而减轻 APAP 诱导的肝损伤。Ju 等^[45]开发了一种用于递送川陈皮素的 DHA 富集磷脂酰胆碱纳米乳剂。川陈皮素纳米颗粒粒径约 200 nm,分布均匀(PDI 0.082),电中性且性质稳定,体外表现良好的脂解能力。体内研究表明,该纳米颗粒能更快进入血清,并在口服 2 h 后显著提高川陈皮素在肝脏、大脑、肾脏及脾脏等组织中的分布。

由此可见,为提高川陈皮素生物利用度,可通过多种递送策略(如自组装封装、纳米颗粒构建及复合物稳定体系)显著改善其溶解性、稳定性和抗结晶性。同时,靶向递送体系的发展(如壳聚糖微乳和金属多酚网络载体)进一步提升了其在特定组织或疾病模型中的吸收与治疗效果。这些前沿策略共同促进了川陈皮素在体内的吸收与利用,为其实际应用提供了有效解决方案。

4 展望

当前,关于川陈皮素调控昼夜节律的研究多聚焦于其本体形式,其体内代谢转化规律及调控昼夜节律的分子机制尚未完全阐明。现有研究多关注特定干扰下的急性调节效应,而在生理稳态下,川陈皮素长期维持时钟平衡的作用规律及其剂量—反应关系尚缺乏系统探讨。同时,川陈皮素尚未被列入中国食药同源目录或新食品原料目录,因此不能以单体形式直接使用。川陈皮素在天然来源(如陈皮)中含量较低(0.9~20.0 mg/g)^[46],成年人每日需摄入 0.5~136.0 g 陈皮才能达到有效剂量,这在实际膳食或食品工业中均难以实现,亟需降低其实际使用量。若借助递送体系提高递送效率,则有望在维持甚至增强健康效应的同时,减少用量并降低潜在副作用。

尽管已开发出多种川陈皮素递送体系,其在走向实际应用过程中仍面临以下关键挑战:① 许多体系依赖合成聚合物或表面活性剂,可能存在生物安全性隐患^[47];② 现有研究虽在制备工艺、理化表征及体外消化等方面取得进展,但多以体外试验或简单体内模型为主,缺乏系统深入的体内验证——体外有效性并不能直接等同于体内有效,两者之间仍需经过充分的转化研究;③ 川陈皮素递送载体在胃肠道消化后的吸收机制与体内行为尚不明确,亟待进一步阐明;④ 递送体系在提升川陈皮素生物利用度的同时,也可能因代谢产物变化或体内分布差异引入新的安全性风险,因此需开展系统毒理学评价。

针对现有研究的不足,为推动川陈皮素在调节昼夜节律方面的基础研究与应用转化,建议围绕以下方向开展工作:① 深入研究川陈皮素的代谢机制与长期调节效应:明确其在体内的代谢途径、活性产物及作用靶点,揭示代谢

产物与核心时钟基因/蛋白的互作机制;建立长期干预动物模型,系统分析其维持节律平衡的时间与剂量效应,为应用剂量提供依据。② 开发安全高效的天然递送体系并推进体内转化研究:选用天然多糖、蛋白、脂质等生物相容材料构建递送体系,避免合成材料的安全风险;在优化制备工艺与体外评价基础上,开展动物及临床前研究,阐明载体降解、成分释放与吸收路径,建立体外-体内活性关联,加速应用转化。③ 建立递送体系的综合安全评价体系:针对潜在新型风险,构建涵盖代谢产物分析、体内蓄积检测与器官毒性评估的系统毒理学框架;重点关注载体与川陈皮素对代谢通路的交互影响及长期摄入安全性,为产业化提供保障。通过以上方向系统攻关,有望突破当前瓶颈,推动川陈皮素在功能性食品与健康产品中的高值化科学应用。

参考文献

- [1] 谭雨心, 渡部由香, 廖明系, 等. 柑橘皮油胞层提取物的抗氧化活性与抑菌活性[J]. 食品与机械, 2024, 40(9): 145-152.
TAN Y X, YUKA W, LIAO M X, et al. Study on antioxidant and antibacterial activity of extracts from flavedo of citrus peel [J]. Food & Machinery, 2024, 40(9): 145-152.
- [2] SANLI I, OZKAN G, ŞAHİN-YEŞİLÇUBUK N. Green extractions of bioactive compounds from citrus peels and their applications in the food industry[J]. Food Research International, 2025, 212: 116352.
- [3] MATSUO Y, AKITA K, TAGUCHI H, et al. Utilization and evaluation of *Citrus natsudaidai* peel waste as a source of natural food additives[J]. Food Chemistry, 2022, 373: 131464.
- [4] 雷昌, 朱玲凤, 朱丽君, 等. 陈皮复合固体饮料制备工艺及其对急性酒精性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 食品与机械, 2024, 40(7): 132-140.
LEI C, ZHU L F, ZHU L J, et al. Preparation technology of tangerine peel composite solid beverage and its protective effect on mice with acute alcoholic liver injury[J]. Food & Machinery, 2024, 40(7): 132-140.
- [5] ZHANG H J, CUI J F, TIAN G F, et al. Efficiency of four different dietary preparation methods in extracting functional compounds from dried tangerine peel[J]. Food Chemistry, 2019, 289: 340-350.
- [6] CHEN Y Y, LIANG J J, WANG D L, et al. Nobiletin as a chemopreventive natural product against cancer, a comprehensive review[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023, 63(23): 6 309-6 329.
- [7] HE B K, NOHARA K, PARK N, et al. The small molecule nobiletin targets the molecular oscillator to enhance circadian rhythms and protect against metabolic syndrome[J]. Cell Metabolism, 2016, 23(4): 610-621.
- [8] SHINOZAKI A, MISAWA K, IKEDA Y, et al. Potent effects of flavonoid nobiletin on amplitude, period, and phase of the circadian clock rhythm in PER2:: LUCIFERASE mouse embryonic fibroblasts[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0170904.
- [9] SHIMAZU R, ANADA M, MIYAGUCHI A, et al. Evaluation of blood-brain barrier permeability of polyphenols, anthocyanins, and their metabolites[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69(39): 11 676-11 686.
- [10] ZOU X Y, MA W X, CHEN X J, et al. The *in situ* stability of nobiletin in green tea infusion regulating by the assembly of small molecules[J]. Food Chemistry, 2025, 487: 144427.
- [11] MORSY H M, ZAKY M Y, YASSIN N Y S, et al. Nanoparticle-based flavonoid therapeutics: pioneering biomedical applications in antioxidants, cancer treatment, cardiovascular health, neuroprotection, and cosmeceuticals[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2025, 670: 125135.
- [12] ZHANG M, XIN Y P, FENG K L, et al. Comparative analyses of bioavailability, biotransformation, and excretion of nobiletin in lean and obese rats[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(39): 10 709-10 718.
- [13] 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.
ZHANG M L, LI Q L, LI G Y, et al. Sources and biological functions of citrus polymethoxy flavones[J]. Food & Machinery, 2019, 35(1): 213-220, 236.
- [14] 温宝莹, 韩雪, 张秀权, 等. 广陈皮黄酮类主成分分析及其代谢转化研究[J]. 药学报, 2023, 58(1): 193-200.
WEN B Y, HAN X, ZHANG X Q, et al. Content assay and metabolic study of flavonoids from *Citrus reticulata* 'Chachi' [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2023, 58(1): 193-200.
- [15] ZHANG M, FENG K L, HUANG G Y, et al. Assessment of oral bioavailability and biotransformation of emulsified nobiletin using *in vitro* and *in vivo* models[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(41): 11 412-11 420.
- [16] SINGH S P, WAHAJUDDIN, TEWARI D, et al. Permeability determination and pharmacokinetic study of nobiletin in rat plasma and brain by validated high-performance liquid chromatography method[J]. Fitoterapia, 2011, 82(8): 1 206-1 214.
- [17] SAIGUSA D, SHIBUYA M, JINNO D, et al. High-performance liquid chromatography with photodiode array detection for determination of nobiletin content in the brain and serum of mice administrated the natural compound[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2011, 400(10): 3 635-3 641.
- [18] ZHANG M, ZHANG X, ZHU J Y, et al. Bidirectional interaction of nobiletin and gut microbiota in mice fed with a high-fat diet[J]. Food & Function, 2021, 12(8): 3 516-3 526.
- [19] LI S M, SANG S M, PAN M H, et al. Anti-inflammatory property of the urinary metabolites of nobiletin in mouse[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17(18): 5 177-5 181.
- [20] QIU P J, DONG P, GUAN H S, et al. Inhibitory effects of 5-hydroxy polymethoxyflavones on colon cancer cells[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2010, 54(S2): S244-S252.
- [21] WU X, SONG M Y, WANG M Q, et al. Chemopreventive effects of nobiletin and its colonic metabolites on colon carcinogenesis[J]. Molecular Nutrition & Food Research,

- 2015, 59(12): 2 383-2 394.
- [22] SUN Y, HAN Y H, SONG M Y, et al. Inhibitory effects of nobiletin and its major metabolites on lung tumorigenesis[J]. Food & Function, 2019, 10(11): 7 444-7 452.
- [23] RUAN W, YUAN X Y, ELTZSCHIG H K. Circadian rhythm as a therapeutic target[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2021, 20(4): 287-307.
- [24] LU P S, ZHANG K H, WU S L, et al. Circadian rhythm disruption declines oocyte quality for fertility via PTEN/AKT pathway[J/OL]. Protein Cell. (2025-09-24) [2025-11-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40990833>.
- [25] FLANAGAN A, BECHTOLD D A, POT G K, et al. Chrono-nutrition: from molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns[J]. Journal of Neurochemistry, 2021, 157(1): 53-72.
- [26] ZHOU L, ZHANG Z, NICE E, et al. Circadian rhythms and cancers: the intrinsic links and therapeutic potentials[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2022, 15(1): 21.
- [27] PATKE A, YOUNG M W, AXELROD S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2020, 21(2): 67-84.
- [28] SUN Z N, YANG N, JIA X X, et al. Nobiletin attenuates anesthesia/surgery-induced neurocognitive decline by preserving the expression of clock genes in mice[J]. Frontiers in Neuroscience, 2022, 16: 938874.
- [29] WIRIANTO M, WANG C Y, KIM E, et al. The clock modulator nobiletin mitigates astrogliosis-associated neuroinflammation and disease hallmarks in an Alzheimer's disease model[J]. FASEB Journal, 2022, 36(3): e22186.
- [30] GILE J, SCOTT B, ECKLE T. The period 2 enhancer nobiletin as novel therapy in murine models of circadian disruption resembling delirium[J]. Critical Care Medicine, 2018, 46(6): e600-e608.
- [31] QI G Y, GUO R, TIAN H Y, et al. Nobiletin protects against insulin resistance and disorders of lipid metabolism by reprogramming of circadian clock in hepatocytes[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids, 2018, 1 863(6): 549-562.
- [32] LARION S, PADGETT C A, BUTCHER J T, et al. The biological clock enhancer nobiletin ameliorates steatosis in genetically obese mice by restoring aberrant hepatic circadian rhythm[J]. American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology, 2022, 323(4): G387-G400.
- [33] XIONG X K, KIPERMAN T, LI W N, et al. The clock-modulatory activity of nobiletin suppresses adipogenesis via Wnt signaling[J]. Endocrinology, 2023, 164(8): bqad096.
- [34] LI X D, ZHUANG R X, LU Z T, et al. Nobiletin promotes lipolysis of white adipose tissue in a circadian clock-dependent manner[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2024, 132: 109696.
- [35] NOHARA K, MALLAMPALLI V, NEMKOV T, et al. Nobiletin fortifies mitochondrial respiration in skeletal muscle to promote healthy aging against metabolic challenge[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 3 923.
- [36] PREMATHILAKA R, RASHIDINEJAD A, GOLDING M, et al. Oral delivery of hydrophobic flavonoids and their incorporation into functional foods: opportunities and challenges[J]. Food Hydrocolloids, 2022, 128: 107567.
- [37] ZHU X T, YUAN J W, CHANG R, et al. Crystallization inhibition and enhanced release of nobiletin in supramolecular peptide assemblies[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2024, 697: 10.
- [38] CHEN X J, LI B J, JI S C, et al. Small molecules interfacial assembly regulate the crystallization transition process for nobiletin stabilization[J]. Food Chemistry, 2023, 426: 136519.
- [39] ZHANG X N, GUO T Q, LIU X J, et al. Anti-solvent precipitation for the preparation of nobiletin nano-particles under ultrasonication-cis/reverse homogenization[J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2023, 96: 106433.
- [40] CHEN X J, LI M C, LIU X, et al. Biopolymer/tannic acid-based nanocomposites system: stability enhancement of nobiletin[J]. Journal of Molecular Structure, 2025, 1 319: 139438.
- [41] LI H, CAO Y B, WANG L F, et al. Pickering high internal phase emulsions stabilized by soy protein isolate/ κ -carrageenan complex for enhanced stability, bioavailability, and absorption mechanisms of nobiletin[J]. Carbohydrate Polymers, 2025, 351: 123117.
- [42] YUE L X, YE P, ZHANG Y, et al. An enhanced bioactive chitosan-modified microemulsion for mucosal healing of ulcerative colitis[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 284: 137847.
- [43] YANG J Q, XIA X Y, DU M, et al. Highly effective nobiletin-MPN in yeast microcapsules for targeted modulation of oxidative stress, NLRP3 inflammasome activation, and immune responses in ulcerative colitis[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2024, 72(23): 13 054-13 068.
- [44] NING J R, ZHENG G D, CAI Y, et al. The self-assembly soluplus nanomicelles of nobiletin in aqueous medium based on solid dispersion and their increased hepatoprotective effect on APAP-induced acute liver injury[J]. International Journal of Nanomedicine, 2023, 18: 5 119-5 140.
- [45] JU S N, SHI H H, YANG J Y, et al. Characterization, stability, digestion and absorption of a nobiletin nanoemulsion using DHA-enriched phosphatidylcholine as an emulsifier *in vivo* and *in vitro*[J]. Food Chemistry, 2022, 397: 133787.
- [46] GAN R Y, LIU Y, LI H, et al. Natural sources, refined extraction, biosynthesis, metabolism, and bioactivities of dietary polymethoxyflavones (PMFs) [J]. Food Science and Human Wellness, 2024, 13(1): 27-49.
- [47] 徐小锦, 熊向源, 高洪霞, 等. 蛋白质基复合纳米递送体系的构建策略与应用研究进展[J]. 食品与机械, 2026, 42(1): 202-212.
- XU X J, XIONG X Y, GAO H X, et al. Research progress on construction strategies and applications of protein-based composite nanodelivery systems[J]. Food & Machinery, 2026, 42(1): 202-212.