陈皮多甲氧基黄酮类成分组成、提取纯化及生物活性研究进展

梅振英[1]， 张荣菲[1]， 赵志敏[1,2]， 郑国栋[3]， 徐新军[1,2]， 杨得坡[1,2*]
(1. 中山大学药学院，广东 广州 510006；2. 广东省现代中药工程技术研究开发中心，广东 广州 510006；3. 广州医科大学药学院，广东 广州 511436)

摘要：陈皮属药食两用药材，首载于《神农本草经》，列为上品。多甲氧基黄酮类化学成分结构复杂、种类繁多，是陈皮质量控制成分及药效物质基础，具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤、神经保护等多种药理活性。本文对陈皮多甲氧基黄酮类成分、提取纯化工艺与生物活性研究等进行综述，以期为其质量评价和开发利用提供参考。

关键词：陈皮；多甲氧基黄酮；成分组成；提取纯化；生物活性
中图分类号：R284.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-1528(2020)10-2709-07
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.10.032

陈皮 *Pericarpium Citri Reticulatae* 为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮[1]，其中的黄酮主要由二氢黄酮类和多甲氧基黄酮类（polymethoxyflavones，PMFs）组成，后者是柑橘属特有的一类具有 2 个或 2 个以上甲氧基的天然黄酮类化合物[2]，具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、降脂减肥、神经保护等药理活性[3-12]。近年来学者们在陈皮 PMFs 提取纯化方面开展了大量研究，包括传统溶剂法以及超声提取、超临界萃取、加压溶剂萃取、高速逆流分离等，但尚未对其进行系统整理和归纳。基于目前陈皮 PMFs 成分组成、提取纯化技术和生物活性的大量研究报道，本文比较分析各种提取纯化技术的优缺点，探究陈皮 PMFs 化学成分与生物活性之间的关联性，以期为其进一步开发提供科学依据。

1 PMFs 结构及成分组成

PMFs 以 2-苯基色原酮为母核，见图 1。C3 到 C8 和 C2′到 C6′的取代基多为-OCH_3、-H 或-OH，甲氧基取代多发生在 6，7，8，3′，4′位，偶有 5′位和 6′位，天然来源的 PMFs 甲氧基最多可取代 7 个[13]。

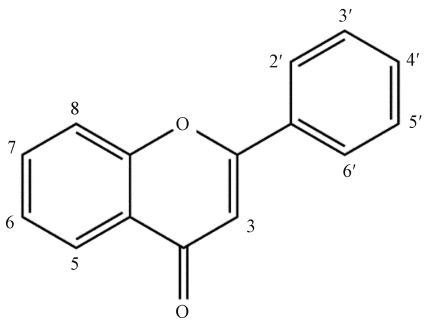

图 1 PMFs 母核结构

取代羟基的数量和位置对黄酮类化合物生物学功能具有重要影响，后者中游离羟基会在小肠和肝脏中进行快速硫酸化和葡萄糖醛酸化，导致其口服生物利用度减少[14-17]，进入体循环和进一步在体内分布的能力亦降低，从而限制了它们在人体中的应用。与黄酮苷类化合物不同，PMFs 极性较低，不易溶于水，甲氧基越多，其在水中的溶解性越差[18]，这些特性还可以对其生物膜的渗透性、代谢速率以及结合特性等产生影响[19]，如可以提高代谢稳定性，改善其在体内的转运和吸收情况[20-23]。PMFs 的代谢受体内细胞色素 P450 酶的催化发生羟基化和去甲基化，而 PMFs 的甲氧基数量和位置也影响该酶的催化作用[24-25]。PMFs 与蛋白质、细胞膜和酶之间相互作用与其结构中存在的甲氧基数量和位置有关，含甲氧基取代的黄酮类化合物血浆蛋白结合力比不含有甲氧基取代的提高 1.38~15.85 倍[26-27]。

柑橘属植物中含有量较高的是川陈皮素（3′，4′，5，6，7，8-六甲氧基黄酮）和橘皮素（5，6，7，8，4′-五甲氧基黄酮），具有显著的药理和生理活性，是迄今为止研究最为广泛的 PMFs。陈皮中 PMFs 丰富，除了川陈皮素和橘皮素之外，还包括甜橙黄酮、异橙黄酮、5，7，8，3′，4′-五甲氧基黄酮、5，7，8，4′-四甲氧基黄酮、5-羟基-6，7，

收稿日期：2019-06-24
基金项目：国家重点研发计划资助项目（2017YFC1701100）
作者简介：梅振英（1996—），女，硕士生，研究方向为岭南中草药。Tel：17610143035，E-mail：meizhy3@mail2.sysu.edu.cn
*通信作者：杨得坡（1962—），男，教授，博士生导师，从事南药研究与开发工作。E-mail：lssydp@mail.sysu.edu.cn

8，3′，4′-五甲氧基黄酮等。已报道的 PMFs 见表 1。

表 1 陈皮 PMFs 成分组成

序号	名称	取代基位置								参考文献
		3	5	6	7	8	2′	3′	4′	5′	
1	5,6,7,8,4′-五甲氧基黄酮		OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3			OCH_3		[2]
2	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		[2, 28-32]
3	8-羟基-3,5,6,7,3′,4′-六甲氧基黄酮	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OH		OCH_3	OCH_3		[2, 32]
4	6,7,8,4′-四甲氧基黄酮			OCH_3	OCH_3	OCH_3			OCH_3		[2]
5	5-羟基-3,7,3′,4′-四甲氧基黄酮	OCH_3	OH		OCH_3			OCH_3	OCH_3		[2]
6	3,6,7,8,2′,5′-六甲氧基黄酮	OCH_3		OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3			OCH_3	[2]
7	5,4′-二羟基-3,6,7,8,3′-五甲氧基黄酮	OCH_3	OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3		OCH_3	OH		[2]
8	5-羟基-3,6,7,8,3′,4′-六甲氧基黄酮	OCH_3	OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3		[2, 32]
9	4′,5,6,7-四甲氧基黄酮		OCH_3	OCH_3	OCH_3				OCH_3		[28]
10	甜橙黄酮		OCH_3	OCH_3	OCH_3			OCH_3	OCH_3		[28-30, 32]
11	5-去甲川陈皮素		OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3		[28, 32]
12	5-去甲橘皮素		OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3			OCH_3		[28]
13	川陈皮素		OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3		[28-32]
14	橘皮素		OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3			OCH_3		[28-33]
15	5,7-二羟基-3,6,3′,4′-四甲氧基黄酮	OCH_3	OH	OCH_3	OH			OCH_3	OCH_3		[28]
16	异橙黄酮		OCH_3		OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3		[29, 30]
17	3-羟基-3′,4′,5,6,7,8-六甲氧基黄酮	OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3		[30]
18	5,7,8,4′-四甲氧基黄酮		OCH_3		OCH_3	OCH_3			OCH_3		[29]
19	5-羟基-3′,4′, 6,7,8-五甲氧基黄酮		OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3		[29, 30, 33]
20	6,7,8,3′,4′-五甲氧基黄酮			OCH_3	OCH_3	OCH_3		OCH_3	OCH_3		[34]

在质量控制方面，本课题组建立了同时测定陈皮中多种 PMFs 的 HPLC 法，并对我国 32 个地区的不同批次样品进行测定，结果表明，不同地区、品种其含有量存在较大差异[35]。罗琥捷等[36]，对 11 个品种陈皮中 PMFs 含有量进行测定，发现存在明显差异，以茶枝柑、大红袍、福橘、芦柑、南丰蜜橘、砂糖桔为高，均在 0.4% 以上。Luo 等[37]采集了来自于不同产地的 10 个品种 25 批陈皮，也表明不同品种 PMFs 含有量存在较大差异。因此，今后在研究中应建立有效的鉴别方法，有利于对不同品种陈皮的合理利用和深入开发。

2 PMFs 提取纯化

近年来，陈皮 PMFs 的提取纯化工艺及条件不断得到优化，其产率也在逐步提升，主要包括溶剂提取法、超声提取法、大孔树脂吸附法、超临界流体萃取法及柱层析色谱法等。

2.1 *溶剂提取法* 溶剂提取法是实验室最常用的提取 PMFs 方法，常用的有机溶剂有石油醚、乙酸乙酯、乙醇、甲醇等。张相飞等[38]采用溶剂提取法提取陈皮中橘皮素和川陈皮素，优选了提取溶剂，并采用正交试验考察了提取温度、提取时间、溶剂添加量和提取次数对提取工艺的影响，结果表明石油醚有较高的提取率，最佳提取工艺为加入 6 倍量石油醚，80 ℃下提取 4 次，每次 3 h，橘皮素含有量为 1.014 mg/5 g 药材，川陈皮素含有量为 1.739 mg/5 g 药材。宋玉鹏等[39]采用简单、高效的多溶剂萃取法，以丙酮-石油醚-水（6∶5∶5）为溶剂体系，从陈皮三氯甲烷萃取部分粗提物中分离得到纯度高于 98% 的川陈皮素和橘皮素。

2.2 *超声提取法* 超声提取法常用于植物中黄酮类成分的提取，用于陈皮 PMFs 时，超声波可以破坏细胞膜，促进该成分释放。同时，超声波所产生的机械效应也可以将能量传递给溶剂和陈皮细胞，加速细胞裂解，促进细胞内物质的释放和溶解[40]。本课题组采用超声提取法从广陈皮中提取川陈皮素、橘皮素、5-去甲川陈皮素、3，5，6，7，8，3′，4′-七甲氧基黄酮和 5-羟基-3′，4′，6，7，8-五甲氧基黄酮，比较不同溶剂对 PMFs 的提取率，发现与石油醚、甲醇、乙醇相比，乙酸乙酯提取效果较好，另外，其提取率在一定范围内也受到陈皮粒径、溶剂用量和超声时间的影响[41]。

2.3 *大孔树脂吸附法* 大孔树脂吸附法富集 PMFs 是通过其结构中的不规则孔穴对该成分产生较大的范德华引力或氢键作用，再选用合适的溶剂洗脱下来，从而实现其富集，并具有稳定性高、选择性好、可重复循环利用等特点。

胡燕飞等[42]采用硅胶柱层析技术和大孔树脂吸附技术相结合的方法，从陈皮中提取分离得到 4 个 PMFs，分别为 3，5，6，7，8，3′，4′-七甲氧基黄酮、川陈皮素、5-羟基-3′，4′6，7，8-五甲氧基黄酮和 3，5，6，7，3′，4′-六甲氧基黄酮。刘韶等[43]以川陈皮素和橘皮素的含有量为指标，筛选大孔树脂纯化陈皮中 PMFs 的最佳工艺条件为洗脱剂 80% 乙醇，用量 6 倍柱体积，上样液质量浓度 500 mg/mL，川陈皮素、橘皮素纯度分别提高了 3.7、3.2 倍。苏明媛等[44]将陈皮乙醇提取液经 AB-8 大孔树脂吸附后用 60% 乙醇洗脱，陈皮总黄酮得率为（2.61 ± 0.23）%，通过紫外分光光度法发现其主要成分为川陈皮素及橙皮苷。

2.4 *超临界流体萃取法* 超临界 CO_2 萃取法具有提取工艺简单、操作条件温和、提取效率高、无有机溶剂残留等优点[40]，另外它还有利于热不稳定成分存在，使其生物活性成分不易发生变化，因此更适用于 PMFs 的提取。罗欢等[45]以萃取率和萃取物中川陈皮素、橘皮素的含有量为评价指标，采用正交试验优选陈皮超临界萃取工艺，确定最佳条件为萃取时间 2 h，萃取温度 35 ℃，萃取压力30 MPa，CO_2 体积流量 20 kg/h，陈皮萃取率为 1.96%，川陈皮素、橘皮素总质量分数45.23 mg/g。

2.5 *加压溶剂提取法* 加压溶剂提取法是一种在较高温度（50～200 ℃）和压力（10.3～20.6 MPa）的条件下，用有机溶剂萃取固体或半固体样品的方法，与其他萃取技术相比，该方法具有自动化程度高、萃取溶剂用量少、环境污染少、提取效率高等特点，尤其是其萃取过程始终密闭，有利于保护不耐氧和对光敏感的活性成分[46]。Li 等[47]采用加压溶剂提取法从广陈皮中提取川陈皮素、橘皮素和橙皮苷，并对工艺进行了优化，确定最佳条件为液固比 25.0∶1，温度 160 ℃，萃取压力 1 500 psi（1 psi = 6.895 kPa），70% 甲醇静态萃取 20 min，川陈皮素、橘皮素、橙皮苷总质量分数为 804.4 mg/g。

2.6 *柱层析色谱法* 柱层析色谱法是根据待分离组分在固定相中的吸附力不同，经过反复吸附和解析过程而实现逐一分离的方法，具有样品处理量大、分离速度快、使用方便、成本低等特点。杨洁等[2]采用柱层析色谱法从陈皮 80% 乙醇提取物中分离纯化得到 8 个 PMFs。Fu 等[28]采用硅胶柱色谱、Sephadex LH-20 与 ODS 柱层析法相结合的方式，从陈皮中分离得到了 9 个 PMFs。吕小健等[48]采用硅胶柱色谱法，从陈皮乙醇提取物中分离得到高纯度的川陈皮素和橘皮素。

2.7 *高速逆流色谱法* 高速逆流色谱法（High-speed counter-current chromatography，HSCCC）是一种不需要任何载体的液液分配色谱技术，其用于分离纯化 PMFs 时，具有上样量大、分离效率高、产品纯度高、样品回收率高等特点。本课题组采用 HSCCC 从广陈皮中制备分离 PMFs，以石油醚-乙酸乙酯-甲醇-水（1∶0.8∶0.7∶0.8）为溶剂体系，结果从 300 mg 乙酸乙酯粗提物中一次性制备分离得到 3 个 PMFs，分别为川陈皮素、3，5，6，7，8，3′，4′-七甲氧基黄酮及橘皮素，其纯度分别为 96.25%、97.10%、99.22%[49]。孙印石等[50]以石油醚-乙酸乙酯-甲醇-水（2∶4∶3∶3）为溶剂体系，采用 HSCCC 从 4 g 陈皮粗提物中一步分离制备得到 49.8 mg 桔皮素、50.6 mg 5-羟基-6，7，8，3′4′-五甲氧基黄酮，纯度均达到 97.0% 以上。Long 等[51]采用 HSCCC，从陈皮超临界 CO_2 提取物中分离得到高纯度川陈皮素、3，5，6，7，8，3′，4′-七甲氧基黄酮和橘皮素。

2.8 *制备型 HPLC 法* 采用制备型 HPLC（pHPLC）分离纯化目标化合物时，具有制备量大、快速简便的特点，分离量可达到克数量级以上，这也使其在多个研究领域得到了广泛的应用[52]。Fu 等[34]采用硅胶柱层析与制备型 HPLC 相结合的方式，从广陈皮中分离得到 8 个 PMFs，分别为 5-去甲橘皮素、甜橙黄酮、5-羟基-3′，4′，6，7，8-五甲氧基黄酮、3，5，6，7，8，3′，4′-七甲氧基黄酮、3′，4′，5，6，7，8-六甲氧基黄酮、5，6，7，8，4′-五甲氧基黄酮、5-去甲川陈皮素、6，7，8，3′，4′-五甲氧基黄酮。

3 PMFs 生物活性

PMFs 是陈皮中主要的活性成分，迄今为止已有文献报道的生物活性包括抗炎、抗癌、减肥降脂、抗动脉粥样硬化、神经保护、抗菌和抗氧化等[53]。

3.1 *抗炎* 小胶质细胞是大脑固有的免疫细胞，在一定的环境毒素和组织损伤作用下被激活，分泌出多种细胞毒素和促炎因子，如 NO、活性氧（ROS）、肿瘤坏死因子（TNF-α）和白介素-1β（IL-1β）等，其积累会导致神经细胞死亡。Ho 等[54]采用脂多糖（LPS）诱导的 BV_2 小胶质细胞对陈皮提取物（川陈皮素、橘皮素和橙皮苷）及其中 8 种黄酮化合物的抗神经炎症活性进行研究，结果显示只有川陈皮素在 100 μmol/L 的浓度下对 LPS 诱导 NO、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 分泌的抑制率超过 50%；2 mg/mL 陈皮提取物对 LPS 诱导 NO、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 分泌的抑制作用显著；2 mg/mL 陈皮提取物中橙皮苷、川陈皮素和橘皮素浓度分别为 135、40、60 μmol/L，当单独应用其中 1 种化合物时对炎症因子的抑制作用很轻微，只有联合应用才可以显著抑制 LPS 诱导的炎症因子表达，其抑制作用与 2 mg/mL 陈皮提取物相当，表明陈皮具有较强的抗神经炎症活性，是橙皮苷、川陈皮素和橘皮素共同作用的结果。

有研究表明，加热处理可以增强陈皮抗炎活性。Ho 等[55]发现，在 0～120 min 内 100 ℃下加热处理陈皮后其抗炎活性呈时间依赖性升高，并且能够显著抑制 LPS 诱导 RAW 264.7 巨噬细胞 NO 的产生。陈皮提取物的抗炎活性与川陈皮素、橘皮素的含有量高度相关，适当的加热处理有利于两者释放，在一定程度上增强了加热处理后陈皮的抗炎活性。

郭姗姗等[11]从陈皮中分离得到 5-去甲基川陈皮素（5HPMF），在小鼠尿样中检测到 3 种主要代谢产物（5，

3′-去二甲基川陈皮素、5，4′-去二甲基川陈皮素和 5，3′，4′-去三甲基川陈皮素），5HPMF 及 3 个代谢物均能显著抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症反应，降低细胞外 NO 水平。5HPMF 及 5，4′-去二甲基川陈皮素、5，3′，4′-去三甲基川陈皮素抗炎活性主要与抑制 iNOS、COX-2 和 IL-1 的基因表达有关，5，3′-去二甲基川陈皮素则是通过诱导 HO-1 基因表达来抑制炎症。

综上所述，陈皮 PMFs 具有较强的抗炎活性，是药材发挥抗炎作用的重要物质基础，而且 PMFs 体内代谢物可能具有比其母体更强的抗炎活性。

3.2 *抗肿瘤* 陈皮 PMFs 抗肿瘤活性已有很多报道，如抑制乳腺癌、肝癌、胃癌等。吴宏伟等[56]发现，以皮下移植 S180 肉瘤小鼠为动物模型灌胃给药时，陈皮提取物能够显著抑制小鼠移植性肿瘤的生长，提取物主要含 3，5，6，7，8，3′，4′-七甲氧基黄酮、川陈皮素、5-羟基-3′，4′，6，7，8-五甲氧基黄酮、3，5，6，7，3′，4′-六甲氧基黄酮和橙皮苷。李娜等[12]进一步体内外研究均表明，陈皮 PMFs 可以直接抑制肿瘤细胞的增殖，可能与其抑制鸡胚绒毛尿囊膜血管生成，降低肿瘤组织中血管内皮生长因子（VEGF）、碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）、微血管密度（MVD）、抑癌基因（p53）、B 淋巴细胞瘤（bcl-2）水平，降低血清 IL-6、TNF-α 水平有关。

王志国等[4]发现，PMFs 可以抑制人乳腺癌细胞（MCF-7）、肝癌细胞（HepG2）的生长，呈时间、剂量依赖性，同等条件下在一定时间和剂量范围内，MCF-7 对于 PMFs 作用的敏感性也较高。李兰英等[7]分别以 20 mg/L、40 mg/L PMFs 作用于人肝癌 SMMC-7721、HepG2 细胞株 48、72 h，发现对两者生长增殖呈现时间、浓度依赖性抑制作用。

研究表明，陈皮 PMFs 可以通过对小鼠的非特异性及特异性免疫应答，提高荷瘤小鼠的免疫功能[57]。植物血凝素（PHA）会诱导淋巴细胞转化，而 PMFs 具有提高荷瘤小鼠诱导转化率的作用，呈剂量依赖性；PMFs 中、高剂量可提高荷瘤小鼠巨噬细胞的吞噬率、吞噬指数和血清溶血素水平，增强腹腔巨噬细胞吞噬功能；PMFs 低、中、高剂量组均可降低荷瘤小鼠 IL-2、TNF-α 水平。除了可以影响荷瘤小鼠免疫功能外，PMFs 还能诱导荷瘤小鼠肿瘤细胞凋亡[8]。

综上所述，陈皮 PMFs 通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、调节免疫等方式发挥抗肿瘤作用，具有广谱的抑瘤活性。

3.3 *神经保护* 大脑氧化损伤发生在大多数神经退行性疾病中，如阿尔茨海默病（AD）、帕金森病（PD）和亨廷顿病[58]，有研究发现，陈皮及其所含的 PMFs 有潜力用于与氧化应激损伤有关的神经退行性疾病的预防和治疗。苏明媛等[44]采用 150 μmol/L H_2O_2 处理大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤（PC12）3 h 作为氧化损伤模型，分别考察了陈皮提取物及川陈皮素对氧化损伤的 PC12 细胞的保护作用，发现两者能够降低氧化损伤细胞内乳酸脱氢酶 LDH 的释放，抑制线粒体膜电位的下降；抑制 ROS 与丙二醛（MDA）的生成，提高谷胱甘肽（GSH）与超氧化物歧化酶（SOD）的活性；降低氧化损伤细胞内 caspase-3 凋亡蛋白酶的活性及细胞凋亡率，表明它们可维持氧化损伤细胞生物膜的稳定性、增强细胞内抗氧化能力并改善 H_2O_2 造成的氧化应激损伤程度，具有神经保护作用。

3.4 *降脂减肥及抗脂肪酶活性* 血清中总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）与甘油三酯（TG）过高或伴有高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平过低是引起动脉粥样硬化主要原因，也是高脂血症的主要特征。冯孔龙等[13]采用高脂膳食诱导的 SD 大鼠动物模型，研究 PMFs 和陈皮油降脂减肥活性，结果表明 3，5，6，7，8，3′，4′-七甲氧基黄酮和川陈皮素均能够显著降低血清 TC、TG 和 LDL-C 水平，橘皮素和陈皮油能够显著降低血清 TC 和 LDL-C 水平，3，5，6，7，8，3′，4′-七甲氧基黄酮、川陈皮素、橘皮素和陈皮油均能够有效预防高脂膳食大鼠肥胖，并且呈一定的剂量依赖性，以 3，5，6，7，8，3′，4′-七甲氧基黄酮高剂量组预防肥胖效果较好，提示其活性可能随甲氧基数量增多而逐渐增强。Guo 等[59]发现，陈皮提取物对预防肥胖和 2 型糖尿病有效，可能与改善脂质代谢，激活 AMPK 通路有关。

Zeng 等[60]在体外对陈皮的抗脂肪酶活性进行了评价，研究了其中 PMFs 在不同采收期的动态变化及其与抗脂肪酶活性的关系，表明该成分含有量和抗脂肪酶活性随采收期的延长而降低。对陈皮中分离得到的 PMFs 抗脂肪酶活性进行检测，结果显示川陈皮素对猪胰脂肪酶（PPL）的抑制作用最强，强于阳性药奥利司他，说明该成分可能是陈皮中最具潜力的脂肪酶抑制剂。Tripoli 等[61]给高胆固醇血症仓鼠补充 1% 以川陈皮素为主要成分的 PMFs 混合物，可显著降低血清 LDL 和胆固醇水平，降低血清及肝中甘油三酯水平。Lee 等[62-63]也证明，川陈皮素具有显著的降血脂活性，可能与抑制脂肪酶活性有关。

3.5 *促消化* 傅曼琴等[64]对广陈皮提取物不同极性部位的促消化作用进行了比较，发现乙酸乙酯部位促消化活性最强，并从中分离纯化得到橙皮苷、川陈皮素和橘皮素；与橙皮苷相比，川陈皮素和橘皮素的促消化活性较强，可显著促进胃液、胃蛋白酶的分泌，提高胃蛋白酶活力，提示 PMFs 为广陈皮促消化功能的主要物质基础。

3.6 *抗病毒* Xu 等[65]发现广陈皮超临界流体萃取物具有体外抗病毒活性，并从中分离得到 5 个 PMFs；细胞病变效应还原试验表明，提取物中川陈皮素和橘皮素具有较好的抗 RSV 作用，效果与阳性药利巴韦林相当。进一步研究表明，橘皮素可以剂量依赖性地抑制 RSV 诱导的 HEp-2 细胞斑块形成，可能与其影响 RSV 胞内复制、抑制 RSV 进入 HEp-2 细胞有关。

3.7 抗氧化 有研究表明，PMFs 可作为陈皮在贮藏过程中质量变化的指标，随着贮藏时间的延长，橙皮苷含有量逐渐降低，PMFs 含有量逐渐升高，提取物抗氧化活性逐渐增强[34]。Chen 等[66]比较了来自于美国加州及我国广西、浙江、四川、新会的陈皮，发现四川和新会产陈皮中川陈皮素含有量较高；新会产陈皮提取物中 PMFs 含有量最高，对 ABTS、DPPH、2，2-偶氮二（2-甲基丙基咪）二盐酸盐和 NO 的清除能力也最强，为陈皮抗氧化作用的主要物质基础。

Yi 等[67]分别采用 DPPH 清除法、过氧化氢还原能力检测法、羟基自由基清除法、超氧阴离子自由基清除法等多种检测方法，对陈皮提取物及其主要化合物（川陈皮素、橘皮素、橙皮苷）的抗氧化活性进行了比较，结果也显示它们均具有一定的抗氧化活性。

4 结语

陈皮 PMFs 成分复杂，种类丰富，发挥药效时具有多成分、多靶点、协同作用的特性，由于其生物活性广泛，用于制剂和药效研究的需求量日益增多，因此建立更高效的提取纯化方法显得尤为重要。但传统提取纯化方法存在提取效率低、纯度不高等缺点，目前越来越多的新方法（如超临界提取法、加压溶剂萃取法、高速逆流色谱法等）已广泛应用于相关研究中，具有提取率高、分离效果好等显著优势，但同时也伴随着设备成本高，操作繁琐，不便于工业化生产等不足。因此在后期研究中需针对现有技术的优缺点，取长补短，建立更为有效的适合工业生产的提取纯化新技术，以促进陈皮 PMFs 产业化发展。

此外，目前关于陈皮 PMFs 化学成分和药理活性的研究还不够全面，大多集中在川陈皮素和橘皮素，可能是因为两者含有量最高，但正如本文所述，陈皮中还存在其他 PMFs，大多数生物活性和作用机制尚不清楚。因此，对陈皮中各单体 PMF 的生物活性、体内代谢过程及安全性等方面开展系统的研究，阐明羟基和甲氧基的位置及数量对生物活性的影响，将有助于充分挖掘该成分药用和食用价值，更好地开发利用相关资源，具有重要的现实意义。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：191.
[2] 杨 洁. 陈皮化学成分的研究[D]. 长春：吉林大学，2013.
[3] 周 芳，彭朵花，杜方麓. 多甲氧基黄酮的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中南药学，2008，6(6)：734-737.
[4] 王志国，李兰英，张 利. 陈皮多甲氧基黄酮类成分对人乳腺癌 MCF-7、肝癌 HepG2 细胞株增殖抑制作用及其敏感性比较[J]. 江苏中医药，2007，39(11)：79-80.
[5] 王 磊，苏学素，付陈梅，等. 柑橘中多甲氧基黄酮生物活性及应用研究进展[J]. 食品科学，2009，30(7)：285-290.
[6] 汪秋安，吴 峥，刘 莉，等. 柑橘生物活性多甲氧基黄酮及其糖苷类的合成研究[J]. 有机化学，2010，30(11)：1682-1688.
[7] 李兰英，彭蕴汝，钱士辉，等. 陈皮多甲氧基黄酮类成分对人肝癌 SMMC-7721、HepG2 细胞株增殖的影响[J]. 中药材，2007，30(3)：324-326.
[8] 李兰英，彭蕴汝，钱士辉. 陈皮多甲氧基黄酮类成分诱导荷 H22 肝癌小鼠肿瘤细胞凋亡作用的研究[J]. 中药材，2009，32(10)：1596-1598.
[9] 单 杨，李高阳，李忠海. 柑橘皮中多甲氧基黄酮的体外抗氧化活性研究[J]. 食品科学，2007，28(8)：100-103.
[10] Wang X，Li F W，Zhang H X，*et al*. Preparative isolation and purification of polymethoxylated flavones from tangerine peel using high-speed counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr A*，2005，1090(1)：188-192.
[11] 郭珊珊. 多甲氧基黄酮的抗炎活性及相关分子机制研究[D]. 青岛：中国海洋大学，2012.
[12] 李 娜. 陈皮多甲氧基黄酮抗肿瘤作用及其机理研究[D]. 北京：北京中医药大学，2007.
[13] 冯孔龙. 多甲氧基黄酮及陈皮油降脂减肥作用研究[D]. 广州：华南农业大学，2018.
[14] Claudine M，Donovan J L. Pharmacokinetics and metabolism of dietary flavonoids in humans[J]. *Free Radic Res*，2004，38(8)：771-785.
[15] Walle T，Otake Y，Brubaker J A，*et al*. Disposition and metabolism of the flavonoid chrysin in normal volunteers[J]. *Br J Clin Pharmacol*，2001，51(2)：143-146.
[16] Garcea G，Jones D J L，Singh R，*et al*. Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration[J]. *Br J Cancer*，2004，90(5)：1011-1015.
[17] Goldberg D M，Yan J，Soleas G J. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects[J]. *Clin Biochem*，2003，36(1)：79-87.
[18] 黄明发，苏学素，焦必宁，等. 柑橘多甲氧基黄酮的检测及分离纯化技术研究进展[J]. 食品科学，2009，30(1)：275-281.
[19] Li S，Pan M H，Lo C Y，*et al*. Chemistry and health effects of polymethoxyflavones and hydroxylated polymethoxyflavones[J]. *J Funct Foods*，2009，1(1)：2-12.
[20] Walle T. Methylation of dietary flavones greatly improves their hepatic metabolic stability and intestinal absorption[J]. *Mol Pharm*，2007，4(6)：826-832.
[21] Walle T. Methoxylated flavones，a superior cancer chemopreventive flavonoid subclass? [J]. *Semin Cancer Biol*，2007，17(5)：354-362.
[22] Walle T. Methylation of dietary flavones increases their metabolic stability and chemopreventive effects[J]. *Int J Mol Sci*，2009，10(11)：5002-5019.
[23] Walle T，Ta N，Kawamori T，*et al*. Cancer chemopreventive properties of orally bioavailable flavonoids—Methylated versus unmethylated flavones[J]. *Biochem Pharmacol*，2007，73(9)：1288-1296.
[24] Breinholt V M，Rasmussen S E，Brøsen K，*et al*. *In vitro* metabolism of genistein and tangeretin by human and murine

cytochrome P450s[J]. *Pharmacol Toxicol*, 2003, 93(1): 14-22.

[25] Nobuyuki K, Miki M, Chiho O, *et al*. Comparative study on nobiletin metabolism with liver microsomes from rats, Guinea pigs and hamsters and rat cytochrome p450[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(12): 2317-2323.

[26] 陈明霞. 多甲氧基黄酮类及其胺烷基衍生物的合成与生物活性研究[D]. 长沙: 湖南大学, 2016.

[27] Xiao J B, Zhao Y R, Wang H, *et al*. Non-covalent interaction of dietary polyphenols with total plasma proteins of type Ⅱ diabetes: molecular structure/property-affinity relationships[J]. *Integr Biol*, 2011, 3(11): 1087-1094.

[28] Fu M Q, Xiao G S, Wu J J, *et al*. Chemical constituents from *Pericarpium Citri Reticulatae*[J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 86-91.

[29] Zheng G D, Zhou P, Yang H, *et al*. Rapid resolution liquid chromatography-electrospray ionisation tandem mass spectrometry method for identification of chemical constituents in *Citri Reticulatae Pericarpium*[J]. *Food Chem*, 2013, 136(2): 604-611.

[30] Duan L, Guo L, Liu K, *et al*. Characterization and classification of seven citrus herbs by liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry and genetic algorithm optimized support vector machines[J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1339: 118-127.

[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] Shiming L, Min Hsiung P, Ching-Shu L, *et al*. Isolation and syntheses of polymethoxyflavones and hydroxylated polymethoxyflavones as inhibitors of HL-60 cell lines[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(10): 3381-3389.

[33] 孙印石, 刘政波, 王建华, 等. 高速逆流色谱分离制备陈皮中的黄酮类化合物[J]. 色谱, 2009, 27(2): 244-247.

[34] Fu M, Xu Y, Chen Y, *et al*. Evaluation of bioactive flavonoids and antioxidant activity in *Pericarpium Citri Reticulatae* (*Citrus reticulata* 'Chachi') during storage[J]. *Food Chem*, 2017, 230: 649-656.

[35] Zheng G, Yang D, Wang D, *et al*. Simultaneous determination of five bioactive flavonoids in *Pericarpium Citri Reticulatae* from China by high-performance liquid chromatography with dual wavelength detection[J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(15): 6552-6557.

[36] 罗琥捷, 杨宜婷, 李晓伟, 等. 11 个品种来源陈皮中多甲氧基黄酮的测定[J]. 中成药, 2017, 39(3): 565-569.

[37] Luo M, Luo H, Hu P, *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.

[38] 张相飞, 李凌绪. 正交试验法优化陈皮中橘皮素和川陈皮素的提取工艺[J]. 湖北农业科学, 2015, 54(21): 5364-5367.

[39] 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.

[40] 冯 靖, 彭效明, 李翠清, 等. 天然产物中黄酮类化合物的开发研究进展[J]. 中医药导报, 2018, 24(4): 71-74.

[41] 郑国栋, 蒋 林, 杨得坡, 等. HPLC 法同时测定不同产地广陈皮中 5 种活性黄酮成分[J]. 中草药, 2010, 41(4): 652-655.

[42] 胡燕飞. 陈皮中抗肿瘤活性成分的研究[D]. 大连: 大连理工大学, 2004.

[43] 刘 韶, 阳秀娟. 大孔树脂分离纯化陈皮中多甲氧基黄酮类化合物[J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(10): 1562-1567.

[44] 苏明媛. 柑橘黄酮类成分对神经细胞氧化损伤的保护及作用机制研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2011.

[45] 罗 欢, 夏伦祝, 韩燕全, 等. 正交设计优选陈皮超临界 CO_2 萃取工艺[J]. 山西中医学院学报, 2012, 13(1): 33-36.

[46] 叶陈丽, 贺 帅, 曹伟灵, 等. 中药提取分离新技术的研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(3): 457-464.

[47] Li W, Wang Z, Wang Y P, *et al*. Pressurised liquid extraction combining LC-DAD-ESI/MS analysis as an alternative method to extract three major flavones in *Citrus reticulata* 'Chachi' (Guangchenpi) [J]. *Food Chem*, 2012, 130(4): 1044-1049.

[48] 吕小健, 许 引, 徐兰英, 等. 正相柱色谱法分离制备陈皮中橘皮素和川陈皮素[J]. 中国酿造, 2019, 38(1): 177-180.

[49] 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.

[50] 孙印石, 刘政波, 王建华, 等. 高速逆流色谱分离制备陈皮中的黄酮类化合物[J]. 色谱, 2009, 27(2): 244-247.

[51] Long T, Lv X, Xu Y, *et al*. Supercritical fluid CO_2 extraction of three polymethoxyflavones from *Citri reticulatae pericarpium* and subsequent preparative separation by continuous high-speed counter-current chromatography[J]. *J Chromatogr B*, 2019, 1124: 284-289.

[52] 杨振寰, 刘 霞. 制备高效液相色谱在天然产物分离中的应用[J]. 中成药, 2005, 27(12): 1444-1448.

[53] Gao Z, Gao W, Zeng S L, *et al*. Chemical structures, bioactivities and molecular mechanisms of citrus polymethoxyflavones[J]. *J Funct Foods*, 2018, 40: 498-509.

[54] Ho S C, Kuo C T. Hesperidin, nobiletin, and tangeretin are collectively responsible for the anti-neuroinflammatory capacity of tangerine peel (*Citri Reticulatae Pericarpium*) [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 71: 176-182.

[55] Ho S C, Lin C C. Investigation of heat treating conditions for enhancing the anti-inflammatory activity of citrus fruit (*Citrus reticulata*) peels[J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(17): 7976-7982.

[56] 吴宏伟. 陈皮多甲氧基黄酮有效部位研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2006.

[57] 李兰英, 彭蕴茹, 姚 楠, 等. 陈皮多甲氧基黄酮类成分对荷瘤小鼠免疫功能的影响[J]. 江苏中医药, 2009, 41(5): 67-68.

[58] Ankarcrona M, Dypbukt J M, Bonfoco E, *et al*. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function[J]. *Neuron*, 1995, 15(4): 961-973.

[59] Guo J, Tao H, Cao Y, *et al*. Prevention of obesity and type 2 diabetes with aged citrus peel (Chenpi) extract[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(10): 2053-2061.

[60] Zeng S L, Li S Z, Lai C J S, *et al*. Evaluation of anti-lipase activity and bioactive flavonoids in the *Citri Reticulatae Pericarpium* from different harvest time[J]. *Phytomedicine*, 2018, 43: 103-109.

[61] Tripoli E, Guardia M L, Giammanco S, *et al*. Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review[J]. *Food Chem*, 2007, 104(2): 466-479.

[62] Lee Y S, Cha B Y, Choi S S, *et al*. Nobiletin improves obesity and insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(1): 156-162.

[63] He B, Nohara K, Park N. The small molecule nobiletin targets the molecular oscillator to enhance circadian rhythms and protect against metabolic syndrome[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(4): 610-621.

[64] 傅曼琴, 肖更生, 吴继军, 等. 广陈皮促消化功能物质基础的研究[J]. 中国食品学报, 2018, 18(1): 56-64.

[65] Xu J J, Wu X, Li M M, *et al*. Antiviral activity of polymethoxylated flavones from "Guangchenpi", the edible and medicinal pericarps of *Citrus reticulata* 'Chachi' [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(10): 2182-2189.

[66] Chen X M, Tait A R, Kitts D D. Flavonoid composition of orange peel and its association with antioxidant and anti-inflammatory activities[J]. *Food Chem*, 2017, 218: 15-21.

[67] Yi Z, Yu Y, Liang Y, *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.