

# 以化橘红为基源的一类新药柚皮苷的临床前研究\*

李沛波, 王永刚, 吴忠, 彭维, 杨翠平, 聂怡初, 刘孟华, 罗钰龙,  
邹威, 柳颖, 王声, 陈妍, 苏畅, 方思琪, 苏薇薇  
(中山大学生命科学大学院, 广东 广州 510275)

**摘要:** 柚皮苷是从中药化橘红中提取、分离、纯化得到的有效单体, 本团队历时 10 余年将其开发成国内外首创的一类新药, 已获得新药临床批件。综述了柚皮苷药理作用及机制研究、非临床药代动力学研究、毒理学研究等临床前研究概况。

**关键词:** 一类新药; 柚皮苷; 临床前研究; 药理作用; 药代动力学; 毒理学

**中图分类号:** R96 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2015) 06-0001-05

## The Pre-Clinical Studies of Naringin, An Innovative Drug, Derived from Citri Grandis Exocarpium (Huajuhong)

LI Peibo, WANG Yonggang, WU Zhong, PENG Wei, YANG Cuiping, NIE Yichu, LIU Menghua,  
LUO Yulong, ZOU Wei, LIU Yin, WANG Sheng, CHEN Yan, SU Chang, FANG Siqi, SU Weiwei  
(School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

**Abstract:** Naringin is a pharmacologically active compound extracted and purified from Citri Grandis Exocarpium (Huajuhong). During the past more than ten years, naringin has been developed into a class I innovative drug to treat cough by our group. The Drug Clinical Trial Approval of naringin was issued by China Food and Drug Administration. As such, this review aims to summarize all of pre-clinical studies of naringin from our laboratory, including pharmacological effects and acting mechanisms, non-clinical pharmacokinetics and toxicological evaluation.

**Key words:** class I new drug; naringin; pre-clinical research; pharmacological effect; pharmacokinetics; toxicology

柚皮苷是从中药化橘红中提取、分离、纯化得到的有效单体。化橘红是“十大广药”之一, 应用历史悠久, 历代本草多有记载, 自古以来就有“南方人参”和“一片值千金”之说。化橘红性温味辛、苦, 具理气宽中、燥湿化痰之功, 用于咳嗽痰多、食积伤酒、呕恶痞闷<sup>[1]</sup>, 含黄酮、香豆素、挥发油等成分<sup>[2-3]</sup>。本团队前期的研究表明, 化橘红总黄酮具有明显止咳、祛痰、平喘<sup>[4]</sup>和抗炎作用<sup>[5]</sup>; 其镇咳方式不是中枢性镇咳, 镇咳作用也

不依赖于气管内 C 纤维 P 物质, 而是与快速适配受体 (RARs) 的放电有关<sup>[6]</sup>; 且对小鼠中枢神经系统<sup>[7]</sup>、Beagle 犬心血管系统和呼吸系统无不良影响<sup>[8]</sup>。在此基础上本课题组利用指纹谱化学方法研究了化橘红止咳、化痰作用的物质基础, 发现了柚皮苷这一活性物质<sup>[9-11]</sup>。10 余年来本课题组按照国家一类新药注册的技术要求, 对柚皮苷开展了新药临床前研究, 获得了一类新药临床批件, 现综述如下。

\* 收稿日期: 2015-06-23

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2011ZX09102-011-03); 国家自然科学基金资助项目 (30873422, 81173475, 81374041)

作者简介: 李沛波 (1973 年生), 男; 研究方向: 药理学; 通讯作者: 苏薇薇; E-mail: lsssw@126.com

# 1 药理作用及机制研究

## 1.1 镇咳作用

本团队选用多种实验性咳嗽模型,开展了柚皮苷镇咳作用及机制的研究。主要药效学研究表明,柚皮苷及其主要代谢产物柚皮素对氨水诱导的小鼠实验性咳嗽有显著的镇咳作用<sup>[9-11]</sup>。有关柚皮苷镇咳作用部位的研究表明,柚皮苷静脉注射对电刺激豚鼠喉上神经所致咳嗽没有影响,柚皮苷脑室注射对电刺激豚鼠气道神经所致咳嗽也没有显著影响,说明柚皮苷的镇咳部位不是在中枢,其镇咳方式应该为外周性镇咳。进一步的镇咳作用靶点研究结果表明,柚皮苷对电刺激辣椒素脱敏豚鼠和非脱敏豚鼠的迷走神经所致咳嗽的抑制作用无明显差异,说明 C 纤维神经肽的耗竭对柚皮苷的镇咳作用无明显影响,提示柚皮苷的镇咳作用不依赖于 C 纤维神经肽的释放<sup>[13]</sup>; ATP-K<sup>+</sup> 离子通道特异性阻断剂格列苯脲对柚皮苷抑制辣椒素所致豚鼠咳嗽的作用也无显著影响,提示柚皮苷也不是通过开放 ATP-K<sup>+</sup> 离子通道而起镇咳作用的<sup>[13]</sup>;柚皮苷灌胃给药对猪鬃毛机械刺激辣椒素脱敏豚鼠呼吸道黏膜所致咳嗽具有显著抑制作用,提示柚皮苷的镇咳作用与抑制快速适配受体 (RARs) 有关<sup>[13]</sup>。此外,柚皮苷能显著降低慢性烟熏 (8 周) 所致的慢性支气管炎豚鼠的气道高反应性和对辣椒素的咳嗽敏感性,并显著抑制肺部炎症因子的分泌和提高肺部抗氧化水平<sup>[14]</sup>;且其抑制慢性烟熏 (8 周) 所致的咳嗽敏感性增高的作用不弱于临床常用的外周性镇咳药左羟丙哌嗪和莫吉司坦<sup>[14]</sup>。进一步的机制研究表明,柚皮苷抑制慢性烟熏所致的慢性支气管炎豚鼠的咳嗽敏感性提高,是与其抑制烟熏诱导的肺组织 SP 含量和 NK-1 受体表达增加、抑制肺组织 NEP 酶活性的下降、进而降低慢性烟熏所致气道神经源性炎症水平有关<sup>[15]</sup>。上述研究结果提示,柚皮苷及其主要代谢产物柚皮素不仅对生理状态下的实验性咳嗽具有良好的抑制作用,而且对慢性气道炎症等病理状态下的咳嗽也具有显著镇咳作用;此外,对气道神经源性炎症诱发的咳嗽,也具有明显抑制作用。

## 1.2 化痰作用

本团队采用体内外药理模型,探讨了柚皮苷及柚皮素的化痰作用及其机制。小鼠气道酚红排泌法研究结果显示,柚皮苷的主要代谢产物柚皮素对小鼠气道酚红排泌具有显著促进作用<sup>[10,16]</sup>;气管纤毛运动试验结果表明,柚皮素能显著促进家鸽气道

纤毛的转运功能;体外实验模型的研究结果显示,柚皮素能显著抑制脂多糖 (LPS) 诱导的体外大鼠气管组织黏蛋白的分泌,提示柚皮苷的主要代谢产物柚皮素具有明显化痰作用<sup>[16]</sup>。此外,我们采用 LPS 诱导动物肺部急性炎症模型,考察了柚皮苷对急性肺部炎症动物痰液分泌量及黏蛋白含量等指标的影响,结果表明柚皮苷能显著抑制 LPS 诱导的 Beagle 犬气管内痰液分泌量和固形物含量的增加,增加痰液的弹性<sup>[17]</sup>;并明显抑制 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠的肺泡灌洗液中 MUC5AC 的含量和小气道中杯状细胞的增生<sup>[17]</sup>。另外我们采用 EGF 诱导 A549 细胞 MUC5AC 黏蛋白高分泌的体外模型研究柚皮苷的化痰机制,结果表明柚皮苷能显著抑制 EGF 诱导的 A549 细胞 EGFR、ERK1/2、p-38 MAPK 与 JNK 的磷酸化以及 NF- $\kappa$ B 与 AP-1 的入核,提示柚皮苷抑制黏蛋白 MUC5AC 的高分泌与其抑制 MAPKs/AP-1 以及 IKKs/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 信号通路的协同作用相关<sup>[18]</sup>。可见柚皮苷及其主要代谢产物柚皮素既能通过促进浆液的分泌以稀释痰液,又能促进气道纤毛的转运功能以促进痰液的排出,还能通过抑制粘蛋白的分泌以降低痰液的粘稠度,从多个环节发挥作用,最终达到化痰的目的。

## 1.3 抗炎作用

病理性咳嗽和咯痰是多种呼吸系统疾病的常见症状,常与呼吸系统的炎性刺激有关。因此,抗炎是治疗咳嗽和咯痰的重要措施。为进一步评价柚皮苷在治疗呼吸系统疾病方面的价值,我们采用体内外药理模型,探讨了柚皮苷的抗炎作用及其机制。动物实验结果表明:柚皮苷能显著抑制 LPS 诱导的小鼠<sup>[19]</sup>和 Beagle 犬<sup>[17]</sup>急性肺部炎症及百草枯诱导的小鼠急性肺损伤<sup>[20]</sup>;柚皮苷也能显著抑制慢性烟熏诱导的大鼠<sup>[21]</sup>和豚鼠<sup>[14]</sup>呼吸系统慢性炎症,并能增加烟熏诱导的慢性支气管炎模型豚鼠肺泡灌洗液中血清脂氧素 A4 的浓度,以促进炎症的消退<sup>[14]</sup>。上述实验结果提示,柚皮苷不仅能抑制 LPS 诱导的急性肺部炎症,还能抑制慢性烟熏诱导的呼吸系统慢性炎症;不仅能抑制炎症,还能促进炎症的消退。细胞实验结果表明:柚皮苷能抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞释放炎性细胞因子 IL-8、MCP-1 和 MIP-1 $\alpha$ ,其机制可能与抑制 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路的活化有关<sup>[22]</sup>。

## 1.4 抗肺纤维化

肺纤维化是由多种原因引起的严重弥漫性肺部炎性疾病,其常见病因有慢性阻塞性肺疾病、放射性肺炎、过敏性肺炎、百草枯肺和尘肺等。其发病

机制包括肺泡上皮细胞受损、炎症细胞聚集和活化、细胞凋亡和纤维细胞增生及胶原产生等。我们采用百草枯多次腹腔注射致小鼠肺纤维化模型考察了柚皮苷的抗肺纤维化作用,结果表明,柚皮苷能显著降低百草枯诱导的肺纤维化模型小鼠肺组织中 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、MMP-9、TIMP-1、HYP 和 MDA 的含量,并显著提高 SOD、GSH-Px、HO-1 抗氧化酶的活性,提示柚皮苷对百草枯诱导的小鼠肺纤维化具有抑制作用<sup>[20]</sup>。

## 2 非临床药代动力学研究

### 2.1 吸收

我们以 746.7 mg·kg<sup>-1</sup> 的剂量给大鼠灌胃给予柚皮苷,采用高效液相-质谱联用法检测大鼠血浆中柚皮苷及其代谢产物柚皮素,结果表明,给药后 5 min 即可检测到柚皮苷,其  $T_{\max}$  为 45 min,随后柚皮苷的血浆浓度快速下降;而柚皮苷的代谢产物柚皮素在血浆中的浓度缓慢升高,其  $T_{\max}$  为 9 h;柚皮苷、柚皮素的  $C_{\max}$  分别为 (3 782.50 ± 986.82)、(227.05 ± 88.41) ng·mL<sup>-1</sup><sup>[23]</sup>。而分别以 30、90、270 mg·kg<sup>-1</sup> 的剂量给大鼠灌胃给予柚皮素,采用高效液相色谱-质谱联用法测定大鼠血浆中柚皮素及其葡萄糖醛酸结合物的血药浓度,3 个剂量总柚皮素(游离柚皮素及其葡萄糖醛酸结合物的总和)的 AUC<sub>0-48</sub> 分别为 30 990.94、132 992.70 和 463 107.43 ng·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,且给药后的药-时曲线呈双峰现象,其可能与肝肠循环有关<sup>[24]</sup>。

### 2.2 与血浆蛋白的结合

采用平衡透析法考察柚皮苷、柚皮素与大鼠、犬及人血浆蛋白体外结合率的研究结果表明,在 93.40 ~ 4 670.00 ng·mL<sup>-1</sup> 范围内,柚皮苷在大鼠、犬和人血浆中的蛋白结合率不随浓度变化而变化,柚皮苷与大鼠血浆蛋白的结合率为 83.30% ~ 84.56%,具有高强度结合率,与犬、人血浆蛋白结合率分别为 48.71% ~ 51.33% 和 72.14% ~ 74.06%,二者均为中等强度结合率,说明柚皮苷的血浆蛋白结合率表现出一定的种属差异;而在 118.40 ~ 11 940.00 ng·mL<sup>-1</sup> 范围内,柚皮素在大鼠、犬和人血浆中的蛋白结合率不随浓度变化而变化,柚皮素与大鼠、犬、人血浆蛋白的结合率分别为 94.68% ~ 96.04%、93.19% ~ 93.92% 和 97.53% ~ 100.00%,均为高强度结合率,且没有表现出种属差异<sup>[25]</sup>。

### 2.3 分布

柚皮苷的组织分布研究结果表明,大鼠灌胃给

予柚皮苷后,柚皮苷及柚皮素会广泛分布于除脑以外的各主要器官,且肺部和气管中分布较多<sup>[26]</sup>。

### 2.4 代谢与排泄

柚皮苷的代谢及排泄实验研究结果表明,Beagle 犬口服给予柚皮苷后,采用 HPLC-ESI-Q-TOF 法在尿、粪和胆汁中检测到 22 种代谢产物,这些代谢产物从结构上可分为三类,即以柚皮苷为母核的代谢物,包括柚皮苷原型、柚皮苷的氧化、甲基化、还原以及乙酰化产物;以柚皮素为母核的代谢物,包括柚皮素氧化、还原、葡萄糖醛酸结合、硫酸酯结合以及葡萄糖结合产物;以柚皮素 C 环断裂后产生的代谢产物,主要是 C 环开裂后产生的各种酚酸及其氧化、结合产物<sup>[27]</sup>。大鼠灌胃柚皮苷后,采用 HPLC-ESI-Q-TOF 法在尿、粪和胆汁中检测到 18 种代谢产物,这些代谢产物从结构上也分为以柚皮苷为母核的代谢物、以柚皮素为母核的代谢物及柚皮素 C 环断裂后产生的代谢产物三类<sup>[29]</sup>。此外,采用人粪便匀浆液孵育柚皮苷,并通过 RRLC-MS/MS 法监控孵育体系中柚皮苷及其主要代谢物柚皮素和对羟基苯丙酸浓度的变化情况,研究结果表明:柚皮苷经人肠道微生物代谢依次转变成柚皮素和对羟基苯丙酸,但发现部分人群的肠道微生物不能降解对羟基苯丙酸,而不能降解对羟基苯丙酸的 7 例肠道微生物的提供者随机地分布于不同性别和不同的省份,说明降解对羟基苯丙酸能力缺陷的人群广泛随机分布<sup>[28]</sup>。

## 3 毒理学研究

我们按照 GLP 的要求,开展了 SD 大鼠经口给予柚皮苷的急性、亚慢性和慢性毒性试验研究。急性毒性试验结果表明<sup>[31]</sup>,以柚皮苷的最大可给药浓度、最大给药容积单次灌胃给予大鼠(给药剂量为 16 g·kg<sup>-1</sup>),给药后 14 d 观察期内未见死亡,一般状况良好,体质量及摄入量正常;血液学、血凝、血生化等各项指标均未见异常改变,大体解剖也未见与供试品相关的病理改变,说明柚皮苷单次给药对 SD 大鼠基本无毒。亚慢性(13 周)<sup>[29]</sup>和慢性毒性(6 个月)<sup>[30]</sup>试验研究结果表明,SD 大鼠经口给予柚皮苷未观察到临床不良反应的剂量水平(NOEL) > 1 250 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。此外,毒代动力学试验结果显示,以柚皮苷 50、250、1 250 mg·kg<sup>-1</sup> 三个剂量经口给予 SD 大鼠,雄性大鼠在给药 3 个月、雌性大鼠在给药 6 个月基本达到最大程度的暴露,总柚皮苷(柚皮苷和柚皮素之和)在雌雄大鼠体内的暴露水平未见明显差异<sup>[31]</sup>;以柚皮苷

20、100 和 500 mg·kg<sup>-1</sup>三个剂量经口给予 Beagle 犬, 雄性 Beagle 犬在给药 1 个月, 雌性 Beagle 犬在给药 1~3 个月对总柚皮苷基本达到最大程度的暴露。总柚皮苷在雌、雄性 Beagle 犬体内的暴露水平未见明显性别差异<sup>[32]</sup>。

## 4 小 结

按照国家一类新药注册的技术要求, 我们对柚皮苷进行了系统的临床前成药性研究。研究结果表明, 作为治疗各种原因引起的有痰或无痰咳嗽的药物, 柚皮苷具有如下特点: ① 柚皮苷可以作用于多个靶点, 既具有镇咳作用, 又具有化痰作用, 还能抗呼吸道炎症, 是一种治疗呼吸系统疾病的多靶点药物; ② 柚皮苷具有显著的外周性镇咳作用, 其镇咳作用不弱于临床常用的外周性镇咳药左羟丙哌嗪和莫吉司坦; 此外, 柚皮苷不仅对慢性气道炎症引起的咳嗽具有显著抑制作用, 而且能抑制气道高反应性、气道免疫性炎症和神经源性炎症, 提示柚皮苷不仅可用于治疗急性咳嗽, 还可用于神经源性炎症介导的咳嗽和慢性支气管炎等疾病的高敏性咳嗽等; 且柚皮苷镇咳作用机制明确, 主要与抑制快速配适受体(RARs)有关; ③ 柚皮苷具有显著祛痰作用, 既能通过促进浆液的分泌以稀释痰液, 又能促进气道纤毛的转运功能以促进痰液的排出, 还能通过抑制杯状细胞的增生和转化及减少粘蛋白(MUC5AC)的生成和分泌以降低痰液的粘稠度, 从多个环节发挥作用, 最终达到祛痰的目的, 有利于具有粘蛋白高分泌病理特征的慢性呼吸道疾病的治疗; ④ 柚皮苷不仅能抑制气道炎症的发生, 还能促进炎症的消退以改善对呼吸系统炎症性疾病的恢复能力; ⑤ 柚皮苷具有良好的安全性。总之, 柚皮苷的成药性好, 与临床现有药物相比具有明显优势。

## 参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部[M]. 2010 版. 北京: 化学工业出版社, 2010: 69.
- [2] 古淑仪, 宋晓虹, 苏薇薇. 化州柚中香豆素成分的研究[J]. 中草药, 2005, 36(3): 341-343.
- [3] 方铁铮, 田珩, 王宁, 等. 化州柚提取物中总黄酮含量测定[J]. 中药材, 2006, 29(10): 1049-1050.
- [4] 李沛波, 马燕, 王永刚, 等. 化州柚提取物止咳化痰平喘作用的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(16): 1350-1352.
- [5] 李沛波, 马燕, 苏薇薇. 化州柚提取物的抗炎作用[J]. 中草药, 2006, 37(2): 251-252.
- [6] 李沛波, 苏畅, 毕福均, 等. 化州柚提取物止咳作用及其机制的研究[J]. 中草药, 2008, 38(2): 247-250.
- [7] 李沛波, 王永刚, 彭维, 等. 化州柚提取物对小鼠中枢神经系统影响的安全性药理学研究[J]. 中药材, 2007, 30(11): 1438-1439.
- [8] 李沛波, 田珩, 王永刚, 等. 化州柚提取物对 Beagle 犬心血管系统和呼吸系统的影响[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(12): 1767-1768.
- [9] 苏薇薇, 王永刚, 方铁铮, 等. 柚皮苷用于制备治疗咳嗽的药物[P]. 中国专利: ZL 03113605. 2, 2005-09-07.
- [10] 苏薇薇, 王永刚, 方铁铮, 等. 柚皮素及其盐用于制备止咳化痰药物[P]. 中国专利: ZL 200410015024. 0, 2006-03-22.
- [11] SU WW, WANG Y G, FANG T Z, et al. Uses of naringenin, naringin and salts thereof as expectorants in the treatment of cough, and compositions thereof[P]. European Patent: 1591123, 2009-08-19.
- [12] 杨宏亮, 田珩, 李沛波, 等. 柚皮苷及柚皮素的生物活性[J]. 中药材, 2007, 30(6): 752-754.
- [13] GAO S, LI P B, YANG H L, et al. Antitussive effect of naringin on experimentally induced cough in guinea pigs[J]. Planta Medica, 2011, 77(1): 16-21.
- [14] LUO Y L, ZHANG C C, LI P B, et al. Naringin attenuates enhanced cough, airway hyperresponsiveness and airway inflammation in a guinea pig model of chronic bronchitis induced by cigarette smoke[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 13(3): 301-307.
- [15] LUO Y L, LI P B, ZHANG C C, et al. Effects of four antitussives on airway neurogenic inflammation in a guinea pig model of chronic cough induced by cigarette smoke exposure[J]. Inflamm Res, 2013, 62(12): 1053-1061.
- [16] LIN B Q, LI P B, WANG Y G, et al. The expectorant activity of naringenin[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2008, 21(2): 259-263.
- [17] CHEN Y, WU H, NIE Y C, et al. Mucoactive effects of naringin in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice and beagle[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2014, 38(1): 279-287.
- [18] NIE Y C, WU H, LI P B, et al. Naringin attenuates EGF-induced MUC5AC secretion in A549 cells by suppressing the cooperative activities of MAPKs-AP-1 and IKKs-IκB-NF-κB signaling pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 690: 207-213.
- [19] LIU Y, WU H, NIE Y C, et al. Naringin attenuates acute lung injury in LPS-treated mice by inhibiting NF-κB pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(10): 1606-1612.

- [20] CHEN Y, NIE Y C, LUO Y L, et al. Protective effects of naringin against paraquat-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 58: 133 - 140.
- [21] NIE Y C, WU H, LI P B, et al. Anti-inflammatory effects of naringin in chronic pulmonary neutrophilic inflammation in cigarette smoke-exposed rats [J]. *J Med Food*, 2012, 15(10): 894 - 900.
- [22] LIU Y, SU W W, WANG S, et al. Naringin inhibits chemokine production in a macrophage cell line RAW264.7 through NF-kappaB-dependent mechanism [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2012, 6: 1343 - 1350.
- [23] FANG T Z, WANG Y G, MA Y, et al. A rapid LC/MS/MS quantitation assay for naringin and its two metabolites in rats plasma [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2006, 40(2): 454 - 459.
- [24] MA Y, LI P B, CHEN D W, et al. LC/MS/MS quantitation assay for pharmacokinetics of naringenin and double peaks phenomenon in rats plasma [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 307(2): 292 - 299.
- [25] LIU M H, ZOU W, FAN L D, et al. Comparative protein binding of naringin and its aglyconenaringenin in rat, dog and human plasma [J]. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2012, 6(12): 934 - 940.
- [26] ZOU W, YANG C P, LIU M H, et al. Tissue distribution study of naringin in rats by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Arzneimittelforschung*, 2012, 62(04): 181 - 186.
- [27] LIU M H, ZOU W, YANG C P, et al. Metabolism and excretion studies of oral administered naringin, a putative antitussive, in rats and dogs [J]. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 2012, 33(3): 123 - 134.
- [28] ZOU W, LUO Y L, LIU M H, et al. Human intestinal microbial metabolism of naringin [J]. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2015, 40(3): 363 - 367.
- [29] LI P B, WANG S, GUAN X L, et al. Acute and 13 weeks subchronic toxicological evaluation of naringin in Sprague-Dawley rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60: 1 - 9.
- [30] LI P B, WANG S, GUAN X L, et al. Six months chronic toxicological evaluation of naringin in Sprague-Dawley rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 66: 65 - 75.
- [31] YANG C P, LIU M H, ZOU W, et al. Toxicokinetics of naringin and its metabolite naringenin after 180-day repeated oral administration in beagle dogs assayed by a rapid resolution liquid chromatography/tandem mass spectrometric method [J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2012, 14(1): 68 - 75.
- [32] LIU M H, YANG C P, ZOU W, et al. Toxicokinetics of naringin, a putative antitussive, after 184-day repeated oral administration in rats [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2011, 31(3): 485 - 489.