

枸杞属中枸杞红素类成分研究进展

肖佳¹, 高昊², 周正群², 王瑛⁴, 姚新生², 苏国辉^{3*}

1. 暨南大学免疫生物学系, 广州 510632;

2. 暨南大学药学院, 中药及天然药物研究所, 广州 510632;

3. 暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院, 广州 510632;

4. 中国科学院华南植物园广东省应用植物学重点实验室, 广州 510650

* 联系人, E-mail: hrmaskf@hku.hk

2017-03-07 收稿, 2017-03-31 修回, 2017-04-01 接受, 2017-05-04 网络版发表

摘要 枸杞子是我国传统药食两用药材, 被认为具有滋肾补髓、养肝明目和祛风的作用. 现代研究表明, 枸杞子及其提取物对多种疾病均有显著的预防和治疗作用. 但是由于其混合物的本质, 研究人员难以理清发挥这些有益效果的主要单体和具体的分子机制. 本文针对近年来枸杞子中类胡萝卜素类主要单体物质——玉米黄素双棕榈酸, 即国内枸杞研究界和产业界称作的“枸杞红素”及其类似成分的植物学特征、代谢、结构分类和疾病治疗进展进行简要的综述, 最后对有关枸杞红素类成分未来可能的研究方向和内容进行了展望.

关键词 枸杞, 枸杞红素, 代谢, 保健机制

枸杞属(*Lycium* L.)属于茄科(Solanaceae), 在全球有80多种物种, 主要分布在温带和亚热带地区. 我国分布有7个种和2个变种, 主产西北部和北部. 其中宁夏枸杞(*Lycium barbarum* L.)、枸杞(或称中华枸杞, *Lycium chinense* Mill.)和黑果枸杞(*Lycium ruthenicum* Murr.)是我国最常见的3个种. 宁夏枸杞和黑果枸杞同时是我国西北地区的特色植物, 有记载的栽培宁夏枸杞历史已有600多年. 其中, 宁夏回族自治区更是中药材“枸杞子”的地道产区^[1]. 国内所说的枸杞子一般指从宁夏枸杞所采摘而来的果实, 是我国传统的名贵中药. 近年来黑果枸杞也受到了广泛的关注. 中医认为, 枸杞子味甘、性平, 有滋肾补髓、养肝明目和祛风的作用. 目前, 枸杞子已被国家卫生和计划生育委员会列入我国“药食同源”物质名单, 即这些物质兼具食物和药物的功能, 且能长期服用, 药效明显, 副作用很小^[2].

尽管枸杞子的食用和药用历史已经有很长时间,

在“清肝、明目、补气”上有着广泛的应用. 但是有关其有效成分的分离鉴定、疾病治疗的分子机制、临床治疗效果和安全性的研究直到最近20年才慢慢受到重视. 近年来, 有关枸杞子, 尤其是其主含成分枸杞多糖和多种小分子成分在植物学、药物化学、生物学和临床医学中的研究取得了很大的进展^[3~5]. 所以现在枸杞产业在我国得到了蓬勃发展, 创造了极为可观的经济效益. 截至2015年底, 我国枸杞主要产区种植面积超过19万公顷, 枸杞干果年产量超过50万吨. 仅宁夏一地的总产值就超过100亿元(图1). 但是现在的枸杞产业在品牌化、集约化、标准化和提升附加值等方面仍然存在诸多问题, 概括起来包括: 种植分散、市场混乱、科技含量低、产业链短. 与发达农产品相比, 我国枸杞研发加工缺乏技术创新平台, 新技术、新设备、新产品研发滞后, 研究成果转化率较低. 枸杞文化挖掘不深、影响力不强, 药用、保健和养生功能发挥不充分, 带动相关产业发展的

引用格式: 肖佳, 高昊, 周正群, 等. 枸杞属中枸杞红素类成分研究进展. 科学通报, 2017, 62: 1691–1698

Xiao J, Gao H, Zhou Z Q, et al. Recent progress in the study of zeaxanthin dipalmitate (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 1691–1698, doi: 10.1360/N972017-00262

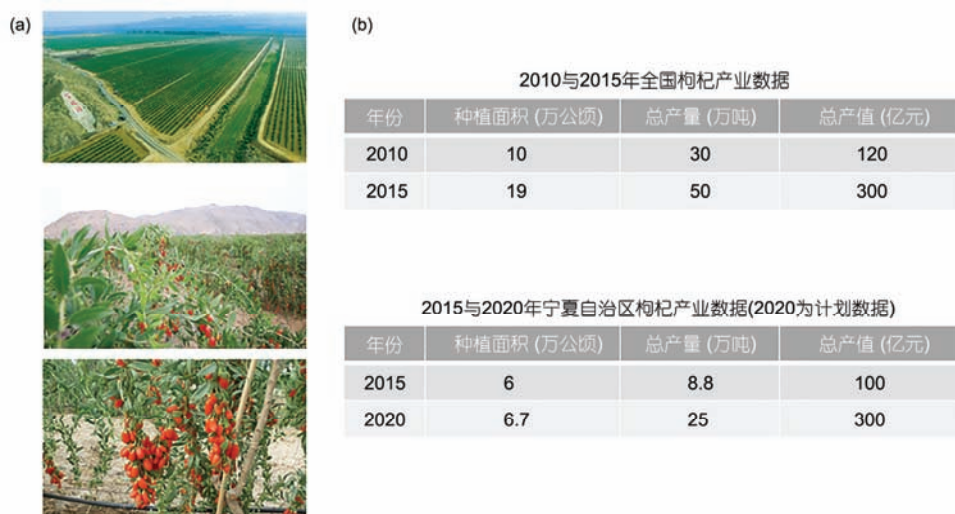


图1 银川枸杞种植园景象(a)及全国/宁夏枸杞产业数据(b)(数据来源: 宁夏回族自治区政府, 宁夏百瑞源枸杞股份有限公司)

Figure 1 View of a *Lycium barbarum* plantation in Yinchuan city (a) and China/Ningxia *Lycium barbarum* industry fact data (b) (data source: The Ningxia Hui Autonomous Region Government and Ningxia Beryl Goji Company)

活力不足^[6]. 现今研究较为深入的枸杞子水溶物提取成分, 主要包含多种糖类和多种小分子. 尽管其对于神经系统、眼部、肝脏、肾脏和心血管系统的多种疾病均有显著的保护和治疗作用, 但是由于组成复杂, 难以理清发挥这些有益效果的主要单体和具体的分子机制, 导致有关枸杞保健的机制研究迟迟未能取得突破, 未能像白藜芦醇、番茄红素等重要天然产物标志单体化合物那样引起国际研究界的重视^[7].

已有的研究显示, 在宁夏枸杞成熟果实中积累了大量的类胡萝卜素类物质, 尤其是玉米黄素双棕榈酸(zeaxanthin dipalmitate)的含量在宁夏枸杞红果中最丰富, 占色素类物质总量的56%~75%以上, 此外还包含少量的玉米黄素、玉米黄素单棕榈酸、 β -胡萝卜素和 β -隐黄质. 玉米黄素双棕榈酸(别名酸浆果红素, physalien, CAS号: 144-67-2, 分子式 $C_{72}H_{116}O_4$)是一种脂溶性的聚异戊二烯类化合物, 具有大量共轭双键(图2). 从化学结构上看其清除自由基的能力较强, 应具备抗氧化和抗衰老的作用^[8]. 此外, 由于

玉米黄素双棕榈酸的大量存在, 使得新鲜和制干的枸杞子外观呈现橙色或橙红色. 所以国内枸杞研究界和产业界又将该单体物质称作“枸杞红素”, 而把枸杞属中类胡萝卜素类物质称为“枸杞红素类成分”. 本文围绕枸杞红素及该类成分的应用, 介绍近期有关该类成分在植物学、植物代谢学、药物化学和保健机制研究领域的一些最新进展.

1 枸杞红素的植物学和植物代谢研究进展

宁夏枸杞、中华枸杞和黑果枸杞成熟果实外观颜色巨大差异的根本原因是前两者累积的主要色素是枸杞红素而后者累积的是花青素^[9]. 本研究组最新的研究已经证实, 在宁夏枸杞和黑果枸杞果实的发育早期, 叶绿体类胡萝卜素(叶黄素、 β -胡萝卜素、紫黄质等)均有积累, 总量为30~50 $\mu\text{g g}^{-1}$ 鲜重. 随着果实的发育成熟, 这些类胡萝卜素逐渐发生降解. 在黑果枸杞果实的发育成熟过程中, 没有其他新的类胡萝卜素成分合成, 原有的叶绿体类胡萝卜素逐渐减少

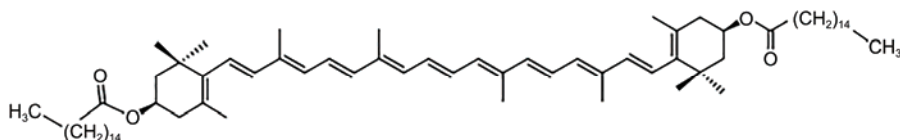


图2 枸杞红素的化学结构图($C_{72}H_{116}O_4$; CAS号: 144-67-2)

Figure 2 Chemical structure of zeaxanthin dipalmitate ($C_{72}H_{116}O_4$; CAS No.: 144-67-2)

至无。而在宁夏枸杞果实的发育成熟过程中,从变色期开始,枸杞红素逐渐积累(同时还有枸杞红素的合成前体 β -隐黄质和 β -胡萝卜素的少量积累),直至成熟期积累为最大值(约 $400\text{ }\mu\text{g g}^{-1}$ 鲜重)(表1)。

在基因水平上,通过搜索番茄和辣椒等近缘物种中已知功能的类胡萝卜素积累相关基因的序列进行搜索和克隆,本研究组已经获得了宁夏枸杞类胡萝卜素代谢相关基因,主要类别有:(i)类胡萝卜素合成相关基因:包括1-脱氧木酮糖-5-磷酸合成酶、八氢番茄红素合成酶、八氢番茄红素脱氢酶等14类;(ii)类胡萝卜素降解相关基因:包括9-顺环氧类胡萝卜素双加氧酶和两个拷贝的类胡萝卜素裂解双加氧酶2类;(iii)类胡萝卜素储存相关基因:包括有色体特异性类胡萝卜素结合蛋白、热激蛋白21和橙色蛋白3类(表2)。到果实成熟期时,宁夏枸杞中发育出了橙色圆形的有色体,但是黑果枸杞中没有有色体的形成。这可能是黑果枸杞类胡萝卜素不能合成积累的主要原因。

在宁夏枸杞果实发育成熟过程中,枸杞红素合成基因的表达量有普遍提高的趋势。表达量提高比较明显的基因有*DXS2*, *PSY1*, *PDS*, *ZDS*, *CRTISO*, *CYC-B*和*CRTR-B2*。这些基因都是枸杞红素上游的生物合成基因。其中*PSY1*, *CYC-B*和*CRTR-B2*是有色体特异性的枸杞红素/类胡萝卜素生物合成基因,表明宁夏枸杞果实中明显存在一条有色体特异性的枸杞红素/类胡萝卜素合成途径。此外,*LCY-E*和*ZEP*的低转录水平也正好解释了宁夏枸杞果实中枸杞红素的

含量远高于其他类胡萝卜素类色素含量的原因。

2 枸杞红素类成分的结构和分类

枸杞属果实中的类胡萝卜素类化合物(即本文所定义的枸杞红素类成分)由于极性普遍偏小,分离和解析难度比较大,目前尚缺乏系统研究^[10]。对于该类成分,可大致分为3类:(i)类胡萝卜素糖苷化衍生物;(ii)游离型类胡萝卜素;(iii)类胡萝卜素酯化衍生物。韩国建国大学的Ahmad研究组^[11,12]从中华枸杞果实甲醇提取物中分离得到了3个类胡萝卜素糖苷化衍生物,这些化合物的四萜母核上均连有二条糖链,且每条糖链至少含有3个吡喃阿拉伯糖基,因此极性显著增大,能用一般的植化手段分离得到。但对于游离型的类胡萝卜素,尤其是被脂肪酸酯化的类胡萝卜素衍生物,由于其极性普遍偏小,用普通 C_{18} 反相色谱柱难以实现有效分析、分离。随着现代科学技术的飞速发展,近年来主要是采用 C_{30} 反相色谱柱分离,通过HPLC-DAD-APCI/MS等手段定性或定量分析枸杞子中这类成分。Inbaraj等人^[8]采用以上技术,通过质谱数据分析,初步鉴定了枸杞子中2个游离型类胡萝卜素(all-*trans*-zeaxanthin和all-*trans*- β -carotene)和7个类胡萝卜素酯化衍生物(3个zeaxanthin monopalmitates, 3个 β -cryptoxanthin monopalmitates和1个zeaxanthin dipalmitate,即枸杞红素)(图4)。最近,Hempel等人^[13]采用了以上技术,结合标准品比对、质谱数据挖掘等手段,分析了宁夏枸杞绿色未成熟果实和成熟果实中类胡萝卜素类物质的变化情况。如

表1 宁夏枸杞和黑果枸杞果实中皂化后的类胡萝卜素成分及含量(鲜重)^{a)}

Table 1 Contents of carotenoids in fruits of *Lycium barbarum* and *Lycium ruthenicum* after saponification (fresh weight)^{a)}

成分	青果期	变色期	浅色期	成熟期
宁夏枸杞				
枸杞红素	22.05±2.40	14.41±2.76	77.16±28.26	381.60±26.78
β -隐黄质	—	—	3.00±0.05	17.59±4.81
β -胡萝卜素	12.91±2.29	10.18±2.76	16.70±3.45	28.99±6.46
总量	44.36±2.38	21.70±3.23	105.36±28.26	508.90±20.31
黑果枸杞				
枸杞红素	7.97±0.45	6.59±0.48	4.65±0.43	—
β -隐黄质	—	—	—	—
β -胡萝卜素	18.01±1.04	8.48±0.65	3.22±0.44	—
总量	34.46±2.18	25.97±2.00	9.57±2.00	0.01±0.00

a) 计量单位为 $\mu\text{g g}^{-1}$ 鲜重,“—”表示未检测到

表2 宁夏枸杞中类胡萝卜素代谢相关基因信息

Table 2 Gene information involved in carotenoid metabolism of *Lycium barbarum*

基因名	可读框长度(bp)	氨基酸长度(aa)	质体转运肽
1-脱氧木酮糖-5-磷酸合成酶1(DXS1)	2154	717	是
1-脱氧木酮糖-5-磷酸合成酶2(DXS2)	2139	712	是
八氢番茄红素合成酶1(PSY1)	1239	412	是
八氢番茄红素合成酶2(PSY1)	1323	440	是
八氢番茄红素脱氢酶(PDS)	1749	582	是
ζ-胡萝卜素异构酶(Z-ISO)	1122	373	否
ζ-胡萝卜素脱氢酶(ZDS)	1767	588	是
胡萝卜素异构酶(CRTISO)	1815	604	否
番茄红素β环化酶(LCY-B)	1506	501	是
番茄红素ε环化酶(LCY-E)	149	498	是
有色体特异性番茄红素β环化酶(CYC-B)	1572	523	是
P450型类胡萝卜素β羟化酶(CYP97A29)	1818	605	是
P450型类胡萝卜素ε羟化酶(CYP97C11)	1644	547	是
非血红素双铁型类胡萝卜素β羟化酶1(CRTR-B1)	915	304	否
非血红素双铁型类胡萝卜素β羟化酶2(CRTR-B2)	939	312	否
玉米黄素环氧化酶(ZEP)	1989	662	是
紫黄质去环氧化酶(VDE)	1413	470	是
9-顺环氧类胡萝卜素双加氧酶1(NCED1)	1824	607	是
9-顺环氧类胡萝卜素双加氧酶6(NCED6)	1764	587	是
类胡萝卜素裂解双加氧酶1A(CCD1A)	1623	540	是
类胡萝卜素裂解双加氧酶4(CCD4)	1800	599	是
有色体特异性类胡萝卜素结合蛋白(CHRC)	966	321	是
橙色蛋白1(Or1)	906	301	否
橙色蛋白2(Or2)	945	314	否
热激蛋白21(HSP21)	711	236	是

表3中所述,宁夏枸杞绿色未成熟果实中基本上含有的都是游离型类胡萝卜素,而成熟果实中游离型类胡萝卜素非常少,基本上都被脂肪酸酯化成类胡萝卜素酯化衍生物。

3 枸杞红素类成分的保健机制研究进展

枸杞红素对肝细胞和肝脏的保护作用最早由首尔大学的Kim等人^[14,15]报道。他们发现,由中华枸杞提取的枸杞红素能够显著抑制体外培养的大鼠(*Rattus norvegicus*) Ito细胞摄取胸苷和合成胶原的能力,还能缓解由四氯化碳引起的Kupffer细胞炎症反应和氧化应激损伤。枸杞红素的保护能力与水飞蓟素(silybin)相当。接着,他们通过胆总管结扎(bile duct ligation, BDL)制备大鼠继发性胆汁淤积性肝纤

维化模型,发现连续6周每日口服25 mg kg⁻¹的枸杞红素后,大鼠的一般性肝损伤、肝纤维化程度和肝内氧化应激压力均得到了相当程度的缓解^[16]。本研究组在大鼠10周慢性酒精性脂肪肝模型中发现,由第5~10周每日灌胃25 mg kg⁻¹枸杞红素能够通过调控MAPK通路显著改善肝脏损伤^[17]。进一步的深入研究发现,枸杞红素发挥该效应的肝细胞细胞膜“第一受体”包括P2X7、脂联素受体和胰岛素受体。信号通过这3个受体转导后迅速激活细胞内AMPK-FoxO3通路,刺激线粒体自我吞噬通路的高表达,抑制NLRP3炎症小体的形成,达到缓解肝细胞内炎症、细胞凋亡和氧化应激损伤的结果(Xiao等人,结果未显示)。

此外,本研究组还发现在乙型肝炎病毒(Hepatitis B, HBV)转基因小鼠(*Mus musculus*)合并非酒精性脂

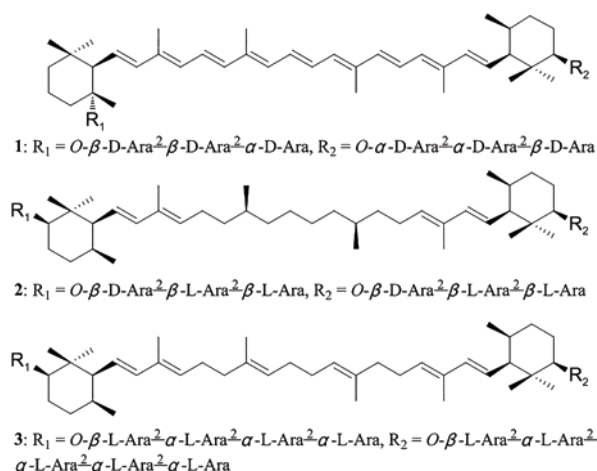


图3 从中华枸杞干燥成熟果实中分离得到的3个类胡萝卜素糖苷衍生物结构

Figure 3 Structures of three carotenoid glycosides isolated from dry fruit of *Lycium chinense*

肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)模型中,口服2 mg kg⁻¹枸杞红素对乙肝病毒复制、肝脏脂肪代谢紊乱和肝炎症状起到明显的改善效果,且长期服用没有观察到任何明显的副作用(Li等人,结果未显示)。由于我国乙肝发病率较高,超过1/4的乙肝病人均有不同程度的脂肪肝症状^[18],所以找到一种

安全有效的食物补充剂或者药物来同时改善乙肝和非酒精性脂肪肝造成的肝损伤,对于病人的身体健康有着重要的意义。

临床上治疗终末期肝病(如急性肝衰竭、失代偿期肝硬化和肝癌)的最有效方案是进行肝移植。但是由于全球范围内的肝源短缺、术后免疫排斥及手术风险等缺点,许多患者很难享受到肝移植带来的生存时间的延长和生活质量的改善^[19]。基于干细胞移植的再生医学方法在近年来取得了长足的进步,对于急性肝衰竭等终末期肝脏疾病临床治疗效果有显著改善^[20]。但是该方法最大的不足之处是移植后细胞死亡率高,导致细胞移植效率偏低。本研究组发现,在干细胞培养基中预处理0.5 μmol L⁻¹枸杞红素2 h可以显著提高人源脂肪间充质干细胞在体外抵抗氧化应激/炎症损伤的能力以及治疗急性肝衰竭细胞移植的效率,其主要分子机制是通过Raf1/MAPK通路精确调控microRNA-210的表达水平。若microRNA-210的表达过低或过高,均会影响干细胞抵抗逆境的能力和移植治疗肝病的效率^[21]。

玉米黄素(zeaxanthin, 3,3'-二羟基-β-胡萝卜素)与其同分异构体叶黄素(lutein)一起被认为是两种强抗氧化剂,对于预防白内障、老年性黄斑变性、动脉

表3 成熟和未成熟宁夏枸杞子中类胡萝卜素类物质含量(以450 nm处吸收峰含量表示)及分光值^{a)}

Table 3 Relative carotenoid contents (expressed as proportion of total carotenoid peak area at 450 nm) and spectroscopic of carotenoids in green and ripe fruits of *Lycium barbarum*^{a)}

类胡萝卜素类成分	枸杞未成熟果实中 类胡萝卜素类含量(%)	枸杞成熟果实中 类胡萝卜素类含量(%)	[M-H] ⁻ m/z	[M+H] ⁺ m/z
all-trans-violaxanthin [*]	13.2±0.3	n.d.	600	601
all-trans-neoxanthin [*]	6.1±0.1	n.d.	600	601
all-trans-antheraxanthin [*]	3.5±0.6	n.d.	584	585
all-trans-lutein [*]	36.1±4.2	n.d.	568	569
all-trans-zeaxanthin [*]	6.6±2.7	0.6±0.2	568	569
all-trans-β-carotene [*]	21.2±0.1	0.8±0.2	536	537
9-cis-β-carotene	4.4±0.7	n.d.	536	537
13-cis-β-carotene	2.0±0.5	n.d.	536	537
all-trans-lutein monopalmitate	n.d.	1.5±0.4	806	807
all-trans-zeaxanthin monopalmitate	n.d.	3.4±0.2	806	807
all-trans-β-cryptoxanthin monopalmitate	n.d.	5.1±1.1	790	791
all-trans-antheraxanthin dipalmitate	n.d.	1.0±0.2	1060	1061
all-trans-zeaxanthin monomyristate monopalmitate	n.d.	1.9±0.4	1016	1017
all-trans-zeaxanthin dipalmitate [*]	n.d.	80.4±0.6	1044	1045
all-trans-zeaxanthin monopalmitate monostearate	n.d.	1.1±0.1	1072	1073

a) *: 使用标准物鉴定; n.d.: 无法检测到

粥样硬化等疾病具有较好的保护作用^[22]。此外, β -胡萝卜素本身即是一种广受认可的抗氧化剂, 在预防心血管、眼部、消化系统和肿瘤等疾病中具有较好的作用, 还能提高免疫力及抵御病原微生物感染^[23]。 β -隐黄质(β -cryptoxanthin)亦是一种天然的类胡萝卜素色素, 结构上接近 β -胡萝卜素, 仅多出一个羟基。其能在体内转化为维生素A, 具备很强的抗氧化效果, 对于维护视力健康、预防骨质疏松和抗肿瘤的效果已有不少文献予以报道^[24]。所以枸杞属中枸杞红素类成分的保健功效已经在多种疾病中得到了证实。

4 展望

“清肝、明目、补气”一直是中医认为枸杞子具备的主要保健功能。本研究组之前的研究也已证明了枸杞水提取物对于多种肝病、眼病、神经系统损伤和肾脏损伤的保护功能。虽然已经证实枸杞红素对于多种常见肝脏疾病有明显的保护作用, 但是其是否能够对其他常见肝病, 以及常见多发的眼病、神经损伤和肾脏损伤起到较好的保护作用还需进一步研究。同时, 枸杞红素是否是枸杞子发挥这些保健作用最主要的单体, 亦或其必须与其他有效单体(枸杞红素类成分或其他种类成分)协同作用才会发挥如上功能, 也是未来研究的重点之一。迄今本研究组主要集中于细胞模型和动物模型中, 在临床应用中枸杞红素或其类似成分是否也能安全有效地治疗这些疾病, 应是其最为重要的应用点。

与枸杞多糖、枸杞亚精胺(lycibarbarspermidines)和枸杞多酚等水溶性成分不同, 枸杞红素是一类脂溶性色素。有关其进入生物体内的代谢过程和最终

有效单体形式对于枸杞的日常保健应用至关重要。因为在中医推荐的日常应用中, 枸杞子一般是直接嚼服, 或者以泡茶、熬汤或煎药等形式服用。许多人习惯在泡茶或者熬汤后弃去枸杞子, 导致其包含的枸杞红素未能被人体吸收。已有研究指出, 恒河猴(*Macaca mulatta*)连续服用枸杞子提取物6周后(每日约2 mg枸杞红素), 血浆、肝脏、肾脏、黄斑中玉米黄素的含量相较对照组均有显著上升, 而大脑中的含量并未有显著变化^[25]。而另一项针对人类的研究发现, 当受试者服用一次(5 mg)来自宁夏枸杞的3R,3'R-枸杞红素后9~24 h血浆中该化合物达到峰值, 说明酯化的枸杞红素比非酯化形式的枸杞红素生物利用率更高^[26]。最接近中医推荐服用剂量(15 g干果 d^{-1})的长期研究来自香港理工大学的Benzie研究组^[27], 他们发现健康志愿者连续28 d服用宁夏枸杞干果后, 其血浆中玉米黄素的浓度比对照组高出1.5倍。更有意思的是该组后续研究发现, 将研磨过的枸杞子与热牛奶(80℃)共同服用后, 由枸杞红素代谢生成的玉米黄素的生物利用率要显著高于与热水(80℃)共同服用的方式^[28]。上述研究均说明, 相较于枸杞红素, 其生物代谢产物-去双棕榈酸链的玉米黄素-更易被吸收, 考虑到已有大量文献证实玉米黄素对于眼睛^[29]、脑^[23]、肝^[30]和肾^[31]的保护作用, 推测枸杞果中的枸杞红素在生物体中发挥保健作用的单体主要为其自身或者脱去双棕榈酸链的玉米黄素结构。其代谢后高积累器官与中医认为枸杞发挥治疗作用的器官一致(肝脏、眼和肾脏对应清肝明目补气)。但是有关枸杞红素代谢和生物利用的具体途径及相关机制还需要进一步深入研究。

参考文献

- Potterat O. Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. *Planta Med*, 2010, 76: 7–19
- Zhang H L. Barbary wolfberry fruit efficacy and comprehensive utilization (in Chinese). *Food Res Dev*, 2012, 33: 223–227 [张惠玲. 枸杞的综合开发与利用. *食品研究与开发*, 2012, 33: 223–227]
- Zhou Z Q, Xiao J, Fan H X, et al. Polyphenols from wolfberry and their bioactivities. *Food Chem*, 2017, 214: 644–654
- Zhou Z Q, Fan H X, He R R, et al. Lycibarbarspermidines A–O, new dicaffeoylspermidine derivatives from wolfberry, with activities against Alzheimer's disease and oxidation. *J Agric Food Chem*, 2016, 64: 2223–2237
- Zhou Z Q, Fan H X, He R R, et al. Four new dicaffeoylspermidine derivatives from *Lycium barbarum*. *World J Tradit Chin Med*, 2016, 2: 1–5
- Cao L, Zhang A L. Study on present situation, development stages and trends of Chinese wolfberry industry (in Chinese). *For Resour Manage*, 2015, 2: 4–8 [曹林, 张爱玲. 我国枸杞产业发展的现阶段与趋势分析. *林业资源管理*, 2015, 2: 4–8]
- Chang C C, So K F. *Lycium barbarum* and Human Health. Berlin: Springer, 2015

- 8 Inbaraj B S, Lu H, Hung C F, et al. Determination of carotenoids and their esters in fruits of *Lycium barbarum* Linnaeus by HPLC-DAD-APCI-MS. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 47: 812–818
- 9 Zheng J, Ding C, Wang L, et al. Anthocyanins composition and antioxidant activity of wild *Lycium ruthenicum* Murr. from Qinghai-Tibet Plateau. *Food Chem*, 2011, 126: 859–865
- 10 Amagase H, Farnsworth N R. A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of *Lycium barbarum* fruit (Goji). *Food Res Int*, 2011, 44: 1702–1717
- 11 Chung I M, Ali M, Kim E H, et al. New tetraterpene glycosides from the fruits of *Lycium chinense*. *J Asian Nat Prod Res*, 2013, 15: 136–144
- 12 Chung I M, Ali M, Nagella P, et al. Evaluation of antioxidant activity of new constituents from the fruits of *Lycium chinense*. *Med Chem Res*, 2014, 23: 3852–3860
- 13 Hempel J, Schadle C N, Sprenger J, et al. Ultrastructural deposition forms and bioaccessibility of carotenoids and carotenoid esters from goji berries (*Lycium barbarum* L.). *Food Chem*, 2017, 218: 525–533
- 14 Kim H P, Kim S Y, Lee E J, et al. Zeaxanthin dipalmitate from *Lycium chinense* has hepatoprotective activity. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1997, 97: 301–314
- 15 Kim S Y, Kim H P, Huh H, et al. Antihepatotoxic zeaxanthins from the fruits of *Lycium chinense*. *Arch Pharm Res*, 1997, 20: 529–532
- 16 Kim H P, Lee E J, Kim Y C, et al. Zeaxanthin dipalmitate from *Lycium chinense* fruit reduces experimentally induced hepatic fibrosis in rats. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25: 390–392
- 17 Xiao J, Wang J, Xing F, et al. Zeaxanthin dipalmitate therapeutically improves hepatic functions in an alcoholic fatty liver disease model through modulating MAPK pathway. *PLoS One*, 2014, 9: e95214
- 18 Fu M M, Sun R, Tian Z G, et al. Increased susceptibility to experimental steatohepatitis induced by methionine-choline deficiency in HBs-Tg mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9: 513–519
- 19 Clavien P A, Lesurtel M, Bossuyt P M, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *Lancet Oncol*, 2012, 13: e11–e22
- 20 Liu Z, Li J, Li P, et al. Stem cell transplantation for the treatment of liver diseases: A systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27: 499–508
- 21 Liu Y, Xiong Y, Xing F, et al. Precise regulation of miR-210 is critical for the cellular homeostasis maintenance and transplantation efficacy enhancement of mesenchymal stem cell in acute liver failure therapy. *Cell Transplant*, 2016, doi: 10.3727/096368916X694274
- 22 Johnson E J. Role of lutein and zeaxanthin in visual and cognitive function throughout the lifespan. *Nutr Rev*, 2014, 72: 605–612
- 23 Milani A, Basirnejad M, Shahbazi S, et al. Carotenoids: Biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacol*, 2016, doi: 10.1111/bph.13625
- 24 Burri B J, La Frano M R, Zhu C. Absorption, metabolism, and functions of β -cryptoxanthin. *Nutr Rev*, 2016, 74: 69–82
- 25 Leung I, Tso M, Li W, et al. Absorption and tissue distribution of zeaxanthin and lutein in rhesus monkeys after taking *Fructus lycii* (Gou Qi Zi) extract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42: 466–471
- 26 Breithaupt D E, Weller P, Wolters M, et al. Comparison of plasma responses in human subjects after the ingestion of 3R,3R'-zeaxanthin dipalmitate from wolfberry (*Lycium barbarum*) and non-esterified 3R,3R'-zeaxanthin using chiral high-performance liquid chromatography. *Br J Nutr*, 2004, 91: 707–713
- 27 Cheng C Y, Chung W Y, Szeto Y T, et al. Fasting plasma zeaxanthin response to *Fructus barbarum* L. (wolfberry; Kei Tze) in a food-based human supplementation trial. *Br J Nutr*, 2005, 93: 123–130
- 28 Benzie I F, Chung W Y, Wang J, et al. Enhanced bioavailability of zeaxanthin in a milk-based formulation of wolfberry (Gou Qi Zi; *Fructus barbarum* L.). *Br J Nutr*, 2006, 96: 154–160
- 29 Sripsema N K, Hu D N, Rosen R B. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin in the clinical management of eye disease. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 865179
- 30 Firdous A P, Sindhu E R, Kuttan R. Hepato-protective potential of carotenoid meso-zeaxanthin against paracetamol, CCl₄ and ethanol induced toxicity. *Indian J Exp Biol*, 2011, 49: 44–49
- 31 Kou L, Du M, Zhang C, et al. The hypoglycemic, hypolipidemic, and anti-Diabetic nephritic activities of zeaxanthin in diet-streptozotocin-induced diabetic Sprague Dawley rats. *Appl Biochem Biotechnol*, 2017, doi: 10.1007/s12010-016-2372-5

Summary for “枸杞属中枸杞红素类成分研究进展”

Recent progress in the study of zeaxanthin dipalmitate

XIAO Jia¹, GAO Hao², ZHOU ZhengQun², WANG Ying⁴, YAO XinSheng² & SO Kwok-Fai^{3*}¹ Department of Immunobiology, Jinan University, Guangzhou 510632, China;² Institute of Traditional Chinese Medicine & Natural Products, College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China;³ GMH Institute of CNS Regeneration, Jinan University, Guangzhou 510632, China;⁴ Guangdong Provincial Key Laboratory of Applied Botany, South China Botanical Garden, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510650, China

* Corresponding author, E-mail: hrmaskf@hku.hk

Wolfberry is a traditional “affinal drug and diet” in Chinese and Eastern cultures, which is thought to nourish the liver, kidneys, and eyes for over one thousand years. Modern scientific studies have proved that wolfberry and its derivatives could prevent and treat a variety of diseases of the liver, gut, retina, neuron, and kidneys. However, due to its nature of mixture of a large number of constituents, it is quite difficult to delineate the major effective constituent and therapeutic mechanism responsible for those beneficial effects. This review will briefly introduce the recent progress of the botanical characteristic, metabolism, structural classification and disease therapy of the major constituent—zeaxanthin dipalmitate (ZD)—and its derivatives from wolfberry carotenoids. In most published literatures, the health-promoting properties of wolfberry were investigated from *Lycium barbarum* polysaccharides, which were mixtures of mostly carbohydrates and a small part of pigments/proteins. Recently, we isolated wolfberry into 5 parts, including polysaccharides, lycibarbarspermidines, polyphenols, phenylpropionoyl phenylethylamine, and carotenoids. By using several disease screening models, we found that the carotenoid extract of wolfberry could, at least partly, represent its disease prevention and therapy functions. Since ZD was shown to be the major constituent (~81.5%–87.5%) in total carotenoids of wolfberry, we considered that ZD could be a representative constituent of wolfberry. Thus, we firstly investigated the molecular mechanisms for the storage, synthesis, and degradation of ZD and other carotenoids during *Lycium barbarum* growth. Then we isolated and characterized all 15 carotenoid constituents from wolfberry. It was found that free carotenoids were the main pigments of immature wolfberry while esterified carotenoids (e.g. ZD) consisted most of the pigment materials in mature fruit. Thirdly, we reviewed the protective effects and possible mechanisms of ZD and its derivatives on liver diseases (e.g. acute liver failure, alcoholic liver injury, non-alcoholic fatty liver disease and viral hepatitis), stem cell injury and transplantation, cardiovascular disorders, eye diseases, and other digestive system syndromes, including tumors. In addition, possible future research directions and contents of ZD will also be discussed, such as (i) can ZD represent most of the beneficial functions of wolfberry, or synergistic promoting effects are existed between ZD and other distinct constituents from wolfberry (e.g. lycibarbarspermidines or polyphenols)? (ii) what is the optimal consumption dosage of ZD in daily life and is there any adverse effect of this kind of carotenoids? (iii) what is the exact metabolic pathways and tissue distribution after ZD consumption? We strongly believe that delineation of those questions will definitive promote basic study, clinical application, and industrial development of wolfberry in the world.

wolfberry, zeaxanthin dipalmitate, metabolism, therapeutic mechanism

doi: 10.1360/N972017-00262