

# 叶黄素的生物学作用及制剂研究进展

石晓晴<sup>1,2\*</sup>, 黄月英<sup>1,2</sup>, 沈一唯<sup>1,2</sup>, 鄢寒<sup>1,2</sup>, 卞俊<sup>1#</sup>(1.解放军第411医院药学科, 上海 200434; 2.江西中医药大学药学院, 南昌 330004)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)04-0561-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.04.36

**摘要** 目的:为叶黄素的制剂研究提供参考。方法:以“叶黄素”“药理作用”“剂型”“应用”“Lutein”“Antioxidant”等为关键词,组合查询2006年1月—2016年7月在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对叶黄素的理化性质、体内过程、抗氧化活性、生物学作用、剂型研究及应用现状等方面进行综述。结果与结论:共检索到相关文献696篇,其中有效文献47篇。叶黄素含有独特的紫罗酮环二羟基结构,可作为强抗氧化剂淬灭单线态氧和蓝光过滤器,具有抗氧化、抗癌、保护视网膜、预防心血管疾病等生物学作用。但叶黄素的理化性质不稳定,在制剂过程中存在水溶性差、性质不稳定和生物利用度低等问题;叶黄素在体内只能与脂类结合吸收,这一特点大大制约了其药效的发挥。通过物理包埋和化学改性(如酯化反应)等方法改变剂型,并利用超微粉碎和微囊化等技术将叶黄素制备成油悬浮液、水分散性干粉、微胶囊和脂质体,能较好地解决这些问题。但如何提高叶黄素的生物利用度、减小对胃肠道作用的影响、改善传统制剂粒径过大等问题还有待进一步研究。

**关键词** 叶黄素;理化性质;体内过程;生物学作用;剂型;应用

叶黄素是一种含有两个不同紫罗酮环的天然黄色素,属无维生素A活性的类胡萝卜类,广泛存在于蔬菜、水果、花卉等中,是人眼视网膜黄斑区域的重要色素<sup>[1]</sup>。叶黄素含有独特的紫罗酮环二羟基结构,可作为强抗氧化剂淬灭单线态氧和蓝光过滤器,具有抗氧化、抗癌、保

护视网膜、预防心血管疾病等生物学作用。但叶黄素的理化性质不稳定,在制剂过程中存在水溶性差、性质不稳定和生物利用度低等问题;叶黄素在体内只能与脂类结合吸收,这一特点大大制约了其药效的发挥。笔者以“叶黄素”“药理作用”“剂型”“应用”“Lutein”“Antioxi-

- [D].大连:大连医科大学,2011:1-94.
- [25] 高娟,马世坤.壳聚糖作为药物缓释控释载体的研究进展[J].生命科学,2008,20(4):657-660.
- [26] 冯晓慧,葛声,蔡东联.蝇蛆壳聚糖对实验性糖尿病大鼠糖代谢的影响[J].氨基酸和生物资源,2015,37(3):29-32.
- [27] 覃容贵,吴建伟,国果,等.蝇蛆壳聚糖对高脂血症大鼠的降脂保肝作用[J].中国老年学杂志,2010,30(7):915-918.
- [28] 赵福,王俊刚,田军鹏,等.大头金蝇幼虫油脂对小鼠的降血脂作用[J].昆虫学报,2007,50(2):113-117.
- [29] 华允芬,吴江林,钱俊青.特种五谷虫脂肪酸的体外抗肿瘤、抗HIV-1整合酶活性及组成分析[J].昆虫学报,2008,51(2):137-142.
- [30] 徐水祥,李跃中,唐靓,等.大头金蝇蛆提取物对白血病细胞和肺癌细胞的抑制作用研究[J].药物生物技术,2008,15(4):286-288.
- [31] Cazander G, Pritchard DI, Nigam Y, et al. Multiple actions of *Lucilia sericata* larvae in hard-to-heal wounds: larval secretions contain molecules that accelerate wound healing, reduce chronic inflammation and inhibit bacterial infection[J]. *Bioessays*, 2013, 35(12):1083-1092.
- [32] 张姝,蒋加进,戴鼎震.五谷虫粗提物的抗炎效果及对小鼠免疫调节的影响[J].金陵科技学院学报,2013,29(4):85-89.
- [33] 覃容贵,吴建伟,国果,等.蝇蛆壳聚糖对 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤的保护作用[J].时珍国医国药,2011,22(12):2930-2931.
- [34] Chan DC, Fong DH, Leung JY, et al. Maggot debridement therapy in chronic wound care[J]. *Hong Kong Med J*, 2007, 13(5):382-386.
- [35] 张振,王寿宇,刁云鹏,等.五谷虫及活体蛆虫治疗慢性感染创面的研究进展[J].中国中药杂志,2009,34(24):3162-3164.
- [36] Borst GM, Goettler CE, Kachare SD, et al. Maggot therapy for elephantiasis nostras verrucosa reveals new applications and new complications: a case report[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2014, 13(2):135-139.
- [37] Mumcuoglu KY. Clinical applications for maggots in wound care[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2001, 2(4):219-227.
- [38] Wollina U, Karte K, Herold C, et al. Biosurgery in wound healing the renaissance of maggot therapy[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000, 14(4):285-289.

\* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:021-65280289。E-mail:18146629412@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:新药制剂开发与研究。电话:021-65280289。E-mail:bianjun411@163.com

(收稿日期:2016-06-25 修回日期:2016-09-29)

(编辑:余庆华)

dant”等为关键词,组合查询 2006年1月—2016年7月在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献696篇,其中有效文献47篇。现对叶黄素的理化性质、体内过程、抗氧化活性、生物学作用、剂型研究及应用现状等方面进行综述,以期对叶黄素的制剂研究提供参考。

## 1 叶黄素的理化性质

天然叶黄素主要是由两个不同的紫罗酮环与一个含十八碳原子的共轭双键的长链相连接构成,有3个手性中心,8个立体异构体,具菱格状鲜艳黄色晶体,有金属光泽,能较好地吸收蓝光和紫光。天然叶黄素以全反式构象为主,而在人体血清、血浆中叶黄素主要以3R、3'R、6'R构型存在。叶黄素不溶于水和丙二醇,微溶于油和正己烷,溶于丙酮、二氯甲烷和乙醇,易溶于乙酸乙酯、四氢呋喃、氯仿等<sup>[2]</sup>,其在溶剂中的稳定性为无水乙醇>乙酸乙酯>四氢呋喃>甲苯。叶黄素的稳定性差,主要易受氧、光、热、金属离子、pH等因素的影响,如热处理过程可引起叶黄素异构化反应产生9-顺式和13-顺式叶黄素<sup>[3]</sup>。因而在保存时,要将叶黄素结晶纯品或含叶黄素的材料密闭真空或充入惰性气体包装,避免光照并且低温保存。自然界中叶黄素主要以游离态和叶黄素酯的形式存在<sup>[4]</sup>,游离叶黄素的生物利用度低,只有2%~9.4%<sup>[5]</sup>。将叶黄素制备成叶黄素制品(油悬浮液或微胶囊)后,其生物利用度得到了有效改善<sup>[6-8]</sup>。叶黄素酯的稳定性比游离态好,且体内生物利用度是游离叶黄素的1.6倍<sup>[9-10]</sup>。因此,叶黄素在制剂过程中存在水溶性差、性质不稳定和生物利用度低等问题。

## 2 叶黄素的体内过程

叶黄素与脂质形成胶束被摄入体内,在各种酶的作用下从胃中释放出来,吸收进入肠细胞,随乳糜微粒经淋巴或门静脉运输到血液循环后进入肝。在肝内转化并与低密度脂蛋白(LDL)一同释放到血液循环,血液中部分叶黄素与其他相应的载体结合进入视网膜和其他组织。

### 2.1 吸收和分布

人体内不存在叶黄素合成酶,因此叶黄素只能通过饮食摄取获得。食物中的叶黄素与脂类结合成混合脂质胶束,通过胆固醇载体转运或被动扩散的方式被人体吸收。鲁萍等<sup>[11]</sup>研究表明,叶黄素微囊在大鼠的各肠段均有吸收,但其吸收速率常数各不相同,由大到小依次为回肠>空肠>十二指肠>结肠<sup>[11]</sup>。叶黄素进入人体后贮存在脂肪中,主要分布在肝、血液和视网膜上。一般饮食情况下,叶黄素在人血浆、血清、肝、肾、肺的浓度分别为0.14~0.61、0.10~1.23、0.10~3.00、0.037~2.10、0.10~2.30 μmol/L<sup>[12]</sup>。眼部组织中均含有叶黄素,且在视网膜黄斑周边含量最高,可达0.1~1 mmol/L<sup>[13]</sup>。

### 2.2 转运

参与叶黄素体内运输的B类清道夫受体主要有

SR-BI和CD36。SR-BI是高密度脂蛋白(HDL)受体,叶黄素可通过SR-BI机制运输到视网膜色素上皮细胞<sup>[14]</sup>。CD36作为多配基受体,可促进特异的脂质分子如长链游离脂肪酸对LDL的摄取和修饰<sup>[15-16]</sup>。CD36与视杆细胞外段的视紫红质和磷脂配对结合,从而介导光感受器外段的代谢;CD36受体还可与光间受体视黄类物质结合蛋白结合,使叶黄素运输到视网膜细胞上<sup>[17]</sup>。

### 2.3 代谢

BCO1和BCO2是存在于动物体内的类胡萝卜素裂解酶,存在于视网膜和视网膜色素上皮细胞(RPE)中<sup>[18]</sup>。叶黄素的体内代谢途径有两种,一是在β-胡萝卜素-15,15'-加氧酶(BCMO1)的作用下在分子双键中心发生对称分解,代谢产物主要是维生素A及其衍生物;二是在β-胡萝卜素-9',10'-双加氧脱氢酶(BCDO2)的作用下在烯键双键上发生不对称分解<sup>[19]</sup>。视网膜上皮细胞上主要通过BCDO2产生黄斑色素。

## 3 叶黄素的抗氧化活性

活性氧(ROS)可与DNA、蛋白质、脂类发生反应,削弱他们的生理功能,进而引发动脉粥样硬化、癌症、眼底黄斑病等慢性病的发生。叶黄素发挥生物学作用的途径是共轭多烯链失去一个电子形成阳离子自由基,使氧自由基还原,从而抑制ROS的活性,阻止ROS对正常细胞的破坏<sup>[20-21]</sup>。叶黄素被称为天然抗氧化剂,能淬灭单线态氧、捕获氧自由基和防止自由基对生物膜的损害。

单线态氧是一种处于激发态的ROS,常作为链式氧化反应的诱导物。叶黄素可通过物理或化学淬灭作用灭活单线态氧,从而保护机体免受伤害,增强机体的免疫能力。羟自由基是ROS中最活泼的一种自由基,其可引发不饱和脂肪酸脂质的链式过氧化反应,产生一系列自由基,如脂质自由基、脂氧自由基、脂过氧自由基和脂过氧化物。叶黄素可清除自由基尤其是羟自由基。叶黄素是脂类过氧化反应的断链抗氧化剂,能与脂类结合而有效抑制脂质的氧化,抵御自由基在人体内造成的细胞与器官衰老损伤。

## 4 叶黄素的生物学作用

### 4.1 对视网膜的保护作用

视网膜上有大量血管分布和较高的氧浓度,并含有光敏化合物和易氧化底物。在高能量的光条件下,容易生成氧自由基,导致视网膜细胞的脂质过氧化,引起细胞内蛋白质的表位发生变构和DNA损伤,最终导致视网膜细胞凋亡。叶黄素在视网膜上的保护机制为减少ROS损伤和过滤蓝紫光<sup>[22]</sup>。随着年龄的增长,RPE逐渐聚积脂褐素<sup>[23-24]</sup>,脂褐素光敏化会生成大量活性氧簇。叶黄素通过降低ROS水平而抑制氧化应激反应,可有效地防止视网膜光敏物质A2-PE启动的氧化反应,降低RPE光毒性<sup>[25]</sup>。叶黄素还可通过抑制视网膜血管内皮细胞的线粒体超氧化来减少线粒体凋亡的几率,起到预防内皮细胞凋亡发生和逆转毛细血管退行性改变的作

用<sup>[26]</sup>。黄斑色素聚集在由许多光感受器神经轴突组成的 Henle 纤维细胞层中<sup>[27]</sup>,光线必须通过黄斑色素才能到达光感受器。叶黄素类似于在视网膜内层形成一个过滤器,在蓝光到达光感受器及 RPE 和下部的脉络膜血管层之前吸收蓝光,降低光能量,从而减少 RPE 上光敏物质过氧化。王俐媛等<sup>[28]</sup>研究叶黄素对糖尿病视网膜病变的作用和机制时发现,叶黄素可缓解糖尿病视网膜变性引起的氧化应激反应,起到保护视网膜血管内皮细胞、减轻视网膜损伤的效果。

#### 4.2 对心血管疾病的预防作用

人体内胆固醇、LDL 堆积导致动脉血管关闭、变厚,血管壁失去弹性,进而引发动脉粥样硬化等心血管疾病。叶黄素可通过抗氧化作用抑制 LDL 的脂质过氧化,进而延缓动脉斑块的形成,预防动脉粥样硬化及其他动脉性心血管疾病的发生。颈动脉主干道血管中层内膜厚度的变化与血液中叶黄素含量有关,在一定的条件和范围内,血管壁厚度与叶黄素含量呈负相关。叶黄素还能够抑制 LDL 氧化修饰,防止平滑肌细胞增殖<sup>[29]</sup>。Riccioni G 等<sup>[30]</sup>研究植物营养素的抗氧化作用保护心血管疾病时发现,膳食补充叶黄素可改善内皮细胞的炎症反应和氧化应激,延缓动脉粥样硬化的形成,进而降低冠心病的发病风险。

#### 4.3 抗癌作用

目前,叶黄素的抗癌作用机制并不明确,主要认为有以下几点:(1)叶黄素可淬灭单线态氧,防止脂质过氧化的发生,从而抑制肿瘤的生长。孙国贵等<sup>[31]</sup>研究发现,与正常肝细胞比较,肝癌细胞的 ROS 水平明显升高,而过量的 ROS 能引起核 DNA 的损伤、线粒体 DNA 的突变、蛋白质及脂质的过氧化。王若仲等<sup>[32]</sup>在研究叶黄素对人肝癌细胞 HepG2 的抑制作用及机制时发现,具有抗氧化功效的叶黄素能有效降低 HepG2 细胞内的 ROS 水平,从而中断其在肿瘤发生、发展中起到的重要作用,这可能是叶黄素能够抑制 HepG2 细胞增殖的原因之一。(2)叶黄素能增强体内细胞的体液免疫和细胞免疫,抑制机体内癌细胞的生长。叶黄素的结构末端存在极性基因,可能增强了抗原淋巴细胞的生长并影响细胞表面分子的功能性表达<sup>[33]</sup>,进而提高自身免疫力。(3)还可能是通过人体内其他器官协同作用,间接调节免疫,进而达到预防癌症的作用。Gunasekera RS 等<sup>[34]</sup>研究了番茄红素和叶黄素对大鼠前列腺癌细胞的抑制作用,结果表明,番茄红素和叶黄素均能抑制恶性肿瘤细胞 AT3 的生长。

### 5 叶黄素的主要剂型研究

叶黄素在临床或食品中应用时主要面临着水溶性差、性质不稳定和生物利用度低等问题,在叶黄素的制备、贮藏、加工等<sup>[35]</sup>过程中不可避免地会发生异构、氧化等反应,需要通过物理包埋和化学改性(如酯化反应)等方法改变剂型,以提高其生物利用度。现就市面上主要

的几种剂型介绍如下:

#### 5.1 油悬浮液

叶黄素晶体通过超微粉碎至微米级别,加入植物油和抗氧化剂,适当搅拌制备成含叶黄素约 20% 的油悬浮液。其关键步骤在于超微粉碎时防止叶黄素受热分解。叶汶坤等<sup>[36]</sup>采用乳化法制备叶黄素油悬浮液,确定其最佳工艺为:4% 的卵磷脂和单硬脂酸甘油酯(质量比 1:1)复配作为乳化剂,乳化温度 65 ℃,抗氧化剂(维生素 E)和辛酸甘油酯搅拌均匀后加入定量的叶黄素粉末,以乳化转速 16 000 r/min、乳化时间 30 min,制得含叶黄素 20% 的黄色黏稠性液体。

#### 5.2 水分散性干粉

水分散性干粉是叶黄素以微晶态、无定形态、胶体分散态或分子分散态与适宜的载体制备成固体分散体,能在冷水中扩散。李森等<sup>[37]</sup>以聚乙二醇 6000 和泊洛沙姆 188 为载体,通过溶剂法制备叶黄素固体分散体,结果表明,叶黄素在载体中以低共融混合物形式存在,利用水溶性载体制备的叶黄素固体分散体,不仅提高了药物的溶解度和溶出速度,还增加了药物的可润湿性,保持了药物的高度分散状态。张田野等<sup>[38]</sup>将叶黄素固体分散体通过冷融法制备成温敏型原位凝胶,不仅解决了叶黄素水溶性较差的问题,还显著增加了药物在结膜囊内的滞留时间,达到了缓释效果。

#### 5.3 微胶囊

微胶囊是将药物包埋在微小的囊中,在一定条件下释放出来,一般粒径在 0.7~5 μm 之间。传统微囊化制剂粒径过大,表面效应低,因而中外学者探索纳米粒及纳米微囊复合体系对叶黄素进行包埋<sup>[39-40]</sup>。叶黄素微胶囊的优点是保存了生物活性,控制了其释放,提高了叶黄素的不稳定性和水溶性。王闯等<sup>[41]</sup>以辛烯基琥珀酸酯化淀粉和蔗糖为壁材,以反式叶黄素晶体为芯材,通过乳化、均质、喷雾干燥等工艺制备了叶黄素微囊。在此基础上应用冷凝喷雾干燥进行二次包埋使产品更加稳定,此工艺适合于工业化大生产。

#### 5.4 脂质体

脂质体是一种微囊新剂型,作为纳米载体输送功能因子,其粒径小、表面积大,对人体无毒性、无免疫原性、可生物降解,能增加药物溶出度,可促进其在人体内的吸收<sup>[42-43]</sup>。将脂质体包埋的药物制成眼部用药后,可增加角膜通透性、缓释和降低药物毒性反应等。在类胡萝卜素类中,脂质体对叶黄素的包埋能力最强,可以制备出载量高、粒径较小、分散性好的叶黄素脂质体,且脂质体和叶黄素之间有协同保护效应,可有效地抑制脂质体的不稳定性。值得注意的是,高浓度类胡萝卜素载入脂质体后会发生聚集,可能会导致脂质膜的流动性和通透性发生改变,从而发生促氧化作用<sup>[44]</sup>。谭晨<sup>[40]</sup>通过薄膜超声法制备叶黄素脂质体,以蛋黄卵磷脂和胆固醇为膜材,在 50 ℃、载药量为 1.25% 的条件下,旋转蒸发 60

min,再冰浴超声 2 min;所得叶黄素脂质体的包封率超 90%,粒径分布均匀,粒径在 80 nm 左右,且其体外抗氧化性良好。结果证明,脂质体作为载体,较好地解决了叶黄素的不稳定性,有效抑制了脂质体的聚集融合和芯材的泄漏,降低了脂质体双分子层流动性,改善了脂质体的物理稳定性。Xia F 等<sup>[45]</sup>基于超临界流体分散法制备叶黄素脂质体前体,该工艺路线绿色环保,在脂质体前体制备工业化上有巨大应用潜力。

## 6 叶黄素的应用现状

国家食品药品监督管理总局批准上市的“缓解视疲劳”的保健食品中,叶黄素是最主要的功效成分之一。原卫生部公告 2008 年第 12 号文件批准叶黄素酯为新资源食品。2008 年,华北制药股份有限公司生产的叶黄素酯压片,每片含叶黄素 3.2 mg。2013 年,上海葡萄王企业有限公司推出了缓解视疲劳饮料,每 100 mL 饮料中含叶黄素 3.2 mg。汤臣倍健股份有限公司推出了缓解视疲劳软胶囊,每粒含叶黄素 5 mg。

叶黄素作为药物使用还处于研究状态,国内外尚未见叶黄素处方药的报道。但相关调研表明,叶黄素对眼科疾病有一定的疗效。如胡博杰等<sup>[46]</sup>研究叶黄素和玉米黄质在糖尿病视网膜病变中的临床应用,对于单纯型糖尿病视网膜病变患者,视力与血清中叶黄素、玉米黄质的含量在一定范围内呈正相关。夏立营等<sup>[47]</sup>进行了叶黄素治疗年龄相关性黄斑变性的临床研究,结果表明,叶黄素和玉米黄质的血清浓度与视网膜中黄斑色素的浓度呈正相关。

## 7 结语

综上所述,叶黄素具有优良的清除自由基和光屏蔽能力,是天然抗氧化剂;其生物学作用广泛,有抗肿瘤和免疫调节、抗心血管疾病的作用,还可有效预防和治疗眼部黄斑区疾病(如白内障、年龄性视网膜黄斑病变、糖尿病视网膜病变等),在开发治疗眼部黄斑区疾病的药物方面有巨大的潜力。但叶黄素的开发利用还存在诸多问题,如传统制剂粒径过大、胃肠道作用的影响和生物利用度偏低等还需深入研究,可考虑在制剂时纳米粒化和模拟细胞膜结构如纳米脂质体制剂,可最大限度地提高生物利用度、减少给药剂量和降低药物毒性,还可保护叶黄素免受胃肠道酶的破坏。今后可对叶黄素的纳米脂质体眼用制剂进行更深入的研究。

## 参考文献

[1] 王彦博,石燕,唐慧安.叶黄素的提取、功效和应用研究进展[J].中国酿造,2011(7):1-4.  
 [2] 朱海霞,郑建仙.叶黄素(Lutein)的结构、分布、物化性质及生理功能[J].中国食品添加剂,2005(5):48-55.  
 [3] Aparicio-Ruiz R, Mínguez-Mosquera MI, Gandul-Rojas B. Thermal degradation kinetics of lutein,  $\beta$ -carotene and  $\beta$ -cryptoxanthin in virgin olive oils[J]. *J Food Compost Anal*, 2011, 24(6):811-820.

[4] Blesso CN, Andersen CJ, Bolling BW, et al. Egg intake improves carotenoid status by increasing plasma HDL cholesterol in adults with metabolic syndrome[J]. *Food Funct*, 2013, 4(2):213-221.  
 [5] Lienau A, Glaser T, Tang G, et al. Bioavailability of lutein in humans from intrinsically labeled vegetables determined by LC-APCI-MS[J]. *J Nutr Biochem*, 2003, 14(11):663-670.  
 [6] Cha KH, Lee JY, Song DG, et al. Effect of microfluidization on in vitro micellization and intestinal cell uptake of lutein from *Chlorella vulgaris*[J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(16):8670-8674.  
 [7] Shanmugam S, Baskaran R, Balakrishnan P, et al. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) containing phosphatidylcholine for enhanced bioavailability of highly lipophilic bioactive carotenoid lutein[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(2):250-257.  
 [8] Kalariya NM, Ramana KV, vanKuijk FJGM. Focus on molecules:lutein[J]. *Exp Eye Res*, 2011, 40(1):107-108.  
 [9] 吴洋,李书国.天然食用叶黄素的性质、功能及在食品加工中的应用[J].粮食科技与经济,2015,40(1):59-62.  
 [10] Granado-Lorencio F, Herrero-Barbudo C, Olmedilla-Alonso B, et al. Lutein bioavailability from lutein ester-fortified fermented milk: in vivo and in vitro study[J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(2):133-139.  
 [11] 鲁萍,王新春,陈文,等.单向灌注法研究叶黄素微囊的大鼠在体肠吸收[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(18):133-136.  
 [12] Olmedilla-Alonso B, Beltrán-de-Miguel B, Estévez-Santiago R, et al. Markers of lutein and zeaxanthin status in two age groups of men and women: dietary intake, serum concentrations, lipid profile and macular pigment optical density[J]. *Nutr J*, 2014, doi: 10.1186/1475-2891-13-52.  
 [13] 张薇,童念庭,尹莉莉,等.叶黄素在眼科疾病中作用和机制的实验性研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2012,32(2):231-234.  
 [14] During A, Doraiswamy S, Harrison EH. Xanthophylls are preferentially taken up compared with  $\beta$ -carotene by retinal cells via a SRBI-dependent mechanism[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(8):1715-1724.  
 [15] Silverstein RL, Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior[J]. *Sci Signal*, 2009, doi: 10.1126/scisignal.272re3.  
 [16] Silverstein RL, Li W, Park YM, et al. Mechanisms of cell signaling by the scavenger receptor CD36: implications in atherosclerosis and thrombosis[J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2010, 121:206-220.  
 [17] Vachali PP, Besch BM, Gonzalez-Fernandez F, et al. Carotenoids as possible interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) ligands: a surface plasmon resonance

- (SPR) based study[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 539(2):181-186.
- [18] Li B, Vachali PP, Gorusupudi A, *et al.* Inactivity of human  $\beta$ ,  $\beta$ -carotene-9', 10'-dioxygenase (BCO2) underlies retinal accumulation of the human macular carotenoid pigment[J]. *PNAS*, 2014, 111(28):10173-10178.
- [19] Wang Y, Chung SJ, McCullough ML, *et al.* Dietary carotenoids are associated with cardiovascular disease risk biomarkers mediated by serum carotenoid concentrations[J]. *J Nutr*, 2014, 144(7):1067-1074.
- [20] Frank HA, Young AJ, Britton G, *et al.* *The photochemistry of carotenoids*[M]. Springer: Science & Business Media, 2006:8-10.
- [21] Trevithick-Sutton CC, Foote CS, Collins M, *et al.* The retinal carotenoids zeaxanthin and lutein scavenge superoxide and hydroxyl radicals: a chemiluminescence and ESR study[J]. *Mol Vis*, 2006, 12:1127-1135.
- [22] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, *et al.* Lutein: more than just a filter for blue light[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2012, 31(4):303-315.
- [23] Bhosale P, Serban B, Bernstein PS. Retinal carotenoids can attenuate formation of A2E in the retinal pigment epithelium[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 483(2):175-181.
- [24] Sparrow JR, Cai B. Blue light-induced apoptosis of A2E-containing RPE: involvement of caspase-3 and protection by Bcl-2[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(6):1356-1362.
- [25] Bian Q, Gao S, Zhou J, *et al.* Lutein and zeaxanthin supplementation reduces photooxidative damage and modulates the expression of inflammation-related genes in retinal pigment epithelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(6):1298-1307.
- [26] Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, *et al.* Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(5):971-979.
- [27] Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins[J]. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62(Suppl):1448-1461.
- [28] 王俐媛, 韩悦, 张强, 等. 叶黄素对糖尿病视网膜病变的作用和机制[J]. 国外医学医学地理分册, 2015, 36(4):311-313.
- [29] 郑樱, 杨月欣, 马爱国. 叶黄素摄入量与慢性疾病关系的研究进展[J]. 卫生研究, 2012, 41(1):144-148.
- [30] Riccioni G, Speranza L, Pesce M, *et al.* Novel phytonutrient contributors to antioxidant protection against cardiovascular disease[J]. *Nutrition*, 2012, 28(6):605-610.
- [31] 孙国贵, 王雅棣. 活性氧与肿瘤[J]. 癌变·畸变·突变, 2011, 23(1):78-80.
- [32] 王若仲, 沈新南, 施冬云, 等. 叶黄素对人肝癌细胞HepG2的抑制作用及其机制研究[J]. 营养学报, 2012, 34(4):332-335.
- [33] 李湛. 叶黄素与免疫功能关系的研究进展[J]. 大家健康(学术版), 2015, 9(5):286-287.
- [34] Gunasekera RS, Sewgobind K, Desai S, *et al.* Lycopene and lutein inhibit proliferation in rat prostate carcinoma cells[J]. *Nutr Cancer*, 2007, 58(2):171-177.
- [35] Granado-Lorencio F, López-López I, Herrero-Barbudo C, *et al.* Lutein-enriched frankfurter-type products: physicochemical characteristics and lutein in vitro bioaccessibility[J]. *Food Chem*, 2010, 120(3):741-748.
- [36] 叶汶坤, 郭明津, 易余艳, 等. 叶黄素油悬浮液的制备工艺研究[J]. 福州大学学报(自然科学版), 2012, 40(3):418-422.
- [37] 李森, 郭小然, 项文娟, 等. 叶黄素固体分散体的制备及体外溶出研究[J]. 食品与药品, 2011, 13(11):396-399.
- [38] 张田野, 王垚, 李蒙, 等. 叶黄素眼用温敏型原位凝胶的制备及体外释放研究[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(21):1880-1884.
- [39] Mitri K, Shegokar R, Gohla S, *et al.* Lipid nanocarriers for dermal delivery of lutein: preparation, characterization, stability and performance[J]. *Int J Pharm*, 2011, 414(2):267-275.
- [40] 谭晨. 类胡萝卜素脂质体的研究[D]. 无锡: 江南大学, 2015:1-85.
- [41] 王闯, 宋江峰, 李大婧, 等. 叶黄素微胶囊化研究[J]. 食品科学, 2011, 32(2):43-47.
- [42] Moraes M, Carvalho JMP, Silva CR, *et al.* Liposomes encapsulating beta-carotene produced by the proliposomes method: characterisation and shelf life of powders and phospholipid vesicles[J]. *Int J Food Sci Technol*, 2013, 48(2):274-282.
- [43] 杨硕晔, 郭允, 陈西敬. 制剂新技术在水难溶性药物中的应用研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(13):1228-1231.
- [44] Zhang P, Omaye ST. Antioxidant and prooxidant roles for  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -tocopherol and ascorbic acid in human lung cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2001, 15(1):13-24.
- [45] Xia F, Hu D, Jin H, *et al.* Preparation of lutein proliposomes by supercritical anti-solvent technique[J]. *Food Hydrocoll*, 2012, 26(2):456-463.
- [46] 胡博杰, 胡雅楠, 林松, 等. 叶黄素和玉米黄质在糖尿病视网膜病变中的临床应用[J]. 眼科新进展, 2010, 30(9):866-868.
- [47] 夏立营, 刘维佳, 寇秋爱, 等. 叶黄素治疗年龄相关性黄斑变性的临床研究[J]. 世界中医药, 2013, 8(5):517-519.

(收稿日期:2016-09-05 修回日期:2016-11-03)

(编辑:余庆华)