

DOI: 10.13376/j.cblls/2015141

文章编号: 1004-0374(2015)08-1020-08



王福佛, 博士, 教授, 博士生导师。国家杰出青年基金获得者, 国家科技部中青年科技创新领军人才, 中国科学院百人计划学者, 浙江省海外高层次千人计划学者。先后承担国家自然科学基金杰出青年项目、重点项目(3项), 参与国家重点基础研究发展计划(973计划)项目及科技部支撑计划。多年来致力于微量元素稳态代谢的分子及遗传机制研究, 在 *Nature Genetics*、*Nature*、*Blood*、*Hepatology* 等国际著名期刊发表论文百余篇; 主编专著3部; 申请专利9项; 多次受邀在国内外做大会学术报告。论文他引1400余次, H-index 18, 影响因子总和为390。创建微信公众号“营养发现”(原名“西湖营养”), 是开展公益科普宣教优秀新媒体。

植物化合物调控微量营养素稳态代谢的研究进展

蒋 丽, 何旭艳, 魏家琦, 王鑫慧, 王福佛*

(浙江大学公共卫生学院营养与健康研究中心, 杭州 310058)

摘要: 微量营养素主要指微量元素及维生素, 它们在体内的平衡对维护细胞的正常功能至关重要。最新研究结果提示: 一些具有生物活性的植物化合物在体内以多种精密方式有效调控微量营养素稳态代谢, 因而可能在微量营养素失衡引发的氧化损伤、炎症反应、免疫失调以及贫血等相关疾病中发挥一定的保护作用。总结国内外近年植物化合物调控微量营养素代谢的研究成果、相关分子机制及有效干预途径, 旨在为深入研发植物化合物的预防微量营养素代谢失衡相关疾病方面提供科学依据。

关键词: 植物化合物; 营养代谢; 微量元素; 维生素; 贫血

中图分类号: R282.76 **文献标志码:** A

Advances of phytochemicals in mediating micronutrients metabolisms

JIANG Li, HE Xu-Yan, WEI Jia-Yu, WANG Xin-Hui, WANG Fu-Di*

(Research Center of Nutrition and Health, School of Public Health, School of Medicine,
Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract: Micronutrients refer to trace element and vitamins, which play important roles in maintaining multiple cellular functions in almost all live organisms. Recent studies suggest phytochemicals may have protective effects on micro nutritional imbalance related disorders, such as oxidative damage, inflammatory response, dysregulated immunity, and iron-deficient anemia. This review article discusses most advances of phytochemicals in mediating homeostasis of several essential micronutrients, their proposed molecular mechanisms, and potential interventional implications in related diseases.

Key words: phytochemicals; nutrients metabolism; trace elements; vitamin; anemia

收稿日期: 2015-04-12

基金项目: 国家科技部项目(2011CB966200, 2012 BAD33B05)以及国家自然科学基金项目(31225013, 31330036, 31030039)

*通信作者: E-mail: fwang@zju.edu.cn; fudiwang.lab@gmail.com

世界卫生组织推荐人体每天需摄入 5~8 种水果蔬菜 (约 400~600 g) 来降低心血管疾病、癌症及膳食相关疾病的风险, 以及预防人体微量营养素的缺乏^[1]。通常认为植物主要通过其产生的植物化合物来发挥治疗疾病或降低疾病风险的功能, 包括抗氧化、抗感染、抑制肿瘤发生、调节免疫力以及延缓衰老等^[2]。随着营养科学及相关学科的发展, 植物化合物的产生、调控机制, 以及促进健康、降低疾病风险的作用日益受到人们的关注。人体营养素常分为常量营养素和微量营养素, 微量营养素主要包括微量元素以及维生素。微量营养代谢是一个复杂而又精细的调控网络, 大量研究表明微量营养素稳态失衡与多种人类疾病息息相关, 本文着重从微量元素、维生素代谢调控角度, 综述植物化合物在调节微量营养代谢平衡中的研究进展。

1 植物化合物与微量元素营养

微量元素代谢异常是众多慢性病发病的重要因素, 由于剂量效应以及是否有效吸收等问题使得营养素添加剂的使用存在争议。因此, 从食物中获取微量元素及通过食物中化合物调控微量元素代谢成为人们首要且安全的选择。研究表明许多植物化合物能与细胞相互作用, 以多种方式调控转录因子的激活以及基因的表达, 从而调控细胞生命活动的进程^[3-4]。自此, 植物化合物调控微量元素代谢机制有重大进展。

1.1 植物化合物与铁营养

铁是细胞生命活动进程中尤为重要的微量元素, 机体铁稳态在细胞代谢过程中的作用不容小觑^[5]。作为铁稳态的关键调控因子, 铁调素 Hpcidin 在肝脏中产生并通过作用于 Ferroportin 来调控机体铁代谢^[6-9]。人体由于铁吸收受阻而引起体内铁缺乏或导致缺铁性贫血等, 进而引发相应的组织器官功能

障碍。因此, 预防或治疗贫血等疾病, 潜在可行的方法是调控体内 Hpcidin 通路来维持机体铁代谢稳态平衡。

自古以来, 我国源远流长的中医药及饮食文化中均推崇“食疗”来预防或治疗各类疾病^[10]。传统食材中的“黑五类”(黑豆、黑木耳、黑芝麻、黑枣以及黑米)被誉为补血佳品, 然而, 植物性食物的铁含量及吸收率远远低于动物性食物, “黑五类”补血的机制一直是个谜。近期研究首次提出, 黑豆 (Black soyabean) 种皮提取物中含有花青素等大量植物化合物, 它们抑制了由 BMP6 和 IL-6 诱导的 Hpcidin 的表达, 同时降低了 Hpcidin 表达通路中的调控因子 SMAD1/5/8 的磷酸化水平^[11]。所以, 黑豆皮提取物通过调控 BMP/SMAD 信号通路来抑制 Hpcidin 的表达, 进而改善了铁的吸收, 显示出防治贫血的优良作用。

此外, 据《中国药典》记载, 众多药用植物也可用于补血以及治疗缺铁性贫血^[12-13]。相关实验指出, 在已知的具有相似药效的多种中药材中, 可食用性药材鸡血藤 (*Caulis spatholobi*) 对细胞中 Hpcidin 的编码基因 *HAMP* 表现出明显的抑制作用, 用 400 mg/mL 鸡血藤提取物处理细胞 5 d, BMP6 诱导的 *HAMP* 表达被明显抑制, 同时 SMAD1/5/8 的磷酸化水平降低^[14]。当归 (*Angelica sinensis*) 常被用于治疗贫血、产后出血以及痛经等疾病^[15]。研究表明, 当归中分离出来的多糖 (APS) 能有效促进机体造血细胞及肌肉组织的生成^[16]; 同时, APS 通过抑制肝脏中 SMAD4 的表达而有效抑制了 Hpcidin, 并诱导分泌红细胞生成素, 进而改善了机体缺铁性贫血的症状^[17]。槲皮素 (quercetin) 是植物中广泛存在的化合物, 细胞及动物实验中均证实其能够有效缓解酒精性肝损伤 (alcoholic liver disease, ALD) 以及炎症^[18], 同时也能够预防机体铁

表1 植物化合物在铁代谢调控中的作用

调控物质	调控机制	功能	参考文献
植物提取物			
黑豆	抑制 BMP6/IL-6 和 Hpcidin 表达; 下调 SMAD1\5\8	促进铁吸收、治疗贫血	[11]
鸡血藤	抑制 BMP6 和 Hpcidin 表达; 下调 SMAD1\5\8	促进铁吸收、治疗贫血抵御炎症反应	[14]
当归	抑制 SMAD4、Hpcidin 表达	促进造血细胞、生成改善贫血	[17]
植物化合物			
槲皮素	抑制 SMAD4 \BMP6 和 Hpcidin 表达	缓解酒精性肝损伤、抵御炎症反应	[21]
染料木素	上调 STAT3\BMP6 和 Hpcidin 表达	治疗肝损伤及铁过载综合症	[27]
姜黄素	铁螯合剂	引起机体缺铁、贫血	[28]

过载引起的肝损伤^[19-20]。长期饮酒会引起铁代谢通路中 BMP6 及 SMAD4 下调,进而抑制了其下游通路中 Heparin 的表达,造成机体铁蓄积,引发肝损伤。Tang 等^[21]对槲皮素治疗 ALD 的机制进行了研究,指出槲皮素通过调控 BMP6/SMAD4 通路中 Heparin 的表达,改善了机体铁过载及肝损伤的情况。这表明,鸡血藤、当归等中草药以及槲皮素等植物提取物有望作为膳食补充物或添加剂来预防或治疗贫血、ALD 等 Heparin 调控相关的疾病。

下调 Heparin 会显著增加小肠铁吸收的功效,防治贫血;相反,如果上调 Heparin 表达,会具有降低小肠摄取铁的功效,防治高铁蓄积。染料木素 (genistein) 是大豆异黄酮中最具活性的成分,鉴于其能清除自由基、抑制大量蛋白激酶以及调控基因表达等功效,其临床用途被广泛开发^[22-26]。染料木素首次被用作调控 Heparin 表达的小分子化合物来研究,结果指出其通过 STAT3 和 SMAD4 途径增强 Heparin 启动子的活性并上调 Heparin^[27]。植物化合物用于治疗肝损伤或铁过载综合症的作用将有望被开发。

除了调控铁代谢相关基因表达之外,有研究表明一些植物化合物还具有铁螯合剂的作用。姜黄根茎提取物姜黄素 (curcumin) 会引发小鼠体内 Heparin 合成被抑制,同时降低机体血清铁水平以及相应血液学指标,使得机体表现出贫血症状^[28]。因此,开发新型药物治疗途径的同时,植物化合物的潜在副作用也应该充分考虑到。

1.2 植物化合物与锌营养

微量元素锌对于维持机体的生长、发育和功能至关重要,细胞中几乎所有的生理过程都需要依赖锌才能正常进行。

人体内有大量锌汇集在脑部起作用,作为脑中的一种应激物质,是脑发育过程中必不可少的营养素^[29-30]。脑中的锌有 20% 都储存于突触囊泡中,它们是神经传导的重要调节器,锌过载会导致抑郁症、阿尔兹海默症 (AD) 以及神经元损伤等疾病^[31-35]。突触囊泡中的锌受其转运蛋白 ZnT3 调控,而内源或外源性的雌激素对 ZnT3 的表达有明显的抑制作用^[36]。雌激素缺乏的女性或绝经期妇女多患有抑郁或记忆力衰退等神经性综合症,卵巢切除小鼠具有相似的行为学和生理学表现。研究表明杏鲍菇 (*Pleurotus eryngii*) 的酒精提取物中含有大量嘧啶醇,它具有类雌激素的生物活性。杏鲍菇提取物抑制了卵巢切除小鼠中 ZnT3 的表达,从而降低了突触囊

泡中锌的水平,同时小鼠的神经性综合症也得到改善^[37-38]。植物提取物通过调控锌离子的运输来改善神经系统疾病拓宽了这一研究领域的范围。

日常食用果蔬中富含儿茶酚 (catechins) 和原花青素 (procyanidins) 等黄酮类化合物,它们能通过螯合金属离子来清除体内的活性氧自由基^[39-40],并调控细胞代谢以及信号转导途径^[41-44]。用儿茶酚和原花青素处理人类肝癌细胞 HepG2,结果表明它们通过与基质中的锌形成络合物而阻碍锌离子转运到细胞中,同时抑制了锌外排蛋白 ZnT1 的表达,增强 ZIP1 和 ZIP4 的表达^[45],提示了黄酮类化合物调控细胞代谢以及信号转导的机制可能与其调控锌稳态代谢的机制有关。

1.3 植物化合物与其他微量元素

除了调控微量元素代谢过程中相关基因的表达,植物化合物能与多种金属元素螯合或形成络合物,从而调控细胞中的氧化还原反应过程以及后续的生命活动,其中尤以多酚物质的研究最多。黄酮类化合物包括多种具有抗氧化特性的多酚物质,槲皮素 (quercetin)、山奈酚 (kaempferol)、芦丁 (rutin) 以及木犀草素 (luteolin) 等黄酮类化合物具有较好的抗氧化特性,其机理在于能够有效结合富余的铜离子并形成螯合物,从而阻碍由铜离子诱导的氧化反应,包括低密度脂蛋白 (LDL) 过氧化^[46]。此外,黄芪 (*Radix astragali*)、党参 (*Radix codonopsis*) 以及地骨皮 (*Cortex lycii*) 等中草药也具有相似的抗氧化功效,保护机体免于氧化损伤^[47]。植物化合物的抗氧化功效一直以来都备受推崇,在机制清晰的基础之上,其用途将更有待于深度挖掘。

2 植物化合物与维生素营养

维生素一般以其本体形式或能被机体利用的前体形式存在于天然食物中。大多数维生素不能在机体内合成,或合成量很少不能满足机体所需,必须由食物提供。如何将植物化合物转化为可利用的维生素或通过植物化合物来促进维生素的吸收利用逐渐成为人们感兴趣的问题。

2.1 植物化合物与维生素A

维生素 A(VA) 缺乏轻则引起夜盲、干眼症、角质软化等眼部疾病,重则导致失明。据统计,全世界有 1.24 亿儿童表现出 VA 缺乏症状,补充营养将使得每年 100 万~200 万的儿童免于死亡^[48-49]。类胡萝卜素是植物色素中一组重要的群体,作为饮食中合成 VA 的唯一前体物质而起作用,其中尤以 β -

胡萝卜素最为常见, β -胡萝卜素进入人体内分解为VA供代谢所用。由于没有一种水稻品系的胚乳能够合成 β -胡萝卜素, 研究通过基因工程的方法修饰水稻基因, 使得 β -胡萝卜素的合成途径在水稻中得以表达^[50-51]。黄金大米是通过该方法产生的一个品系, 水稻发育过程中胚乳部分能够自身合成 β -胡萝卜素, 成熟后颜色变黄因而得名。研究表明, 经基因改良后的二代黄金大米类胡萝卜素含量提高了近23倍(最高达37 $\mu\text{g/g}$), 其中大多为 β -胡萝卜素^[51-52]。因此, 在人类主食作物中添加这种前体物质, 使得其在作物中的产生可持续地遗传下去, 从而增加人群中VA吸收量, 是预防相关疾病的有效方法。

众所周知, 多食富含类胡萝卜素的蔬菜水果能降低疾病风险, 推测这主要归功于其抗氧化性质或作为维生素A的前体物质起作用, 以及潜在的调控基因表达的功能。然而, 膳食中的类胡萝卜素通常与多种化合物形成复合物而存在, 其单一形式也许并不是有益健康的主要原因^[53-55]。研究指出, 柑橘中富含的黄酮类化合物, 包括橙皮苷(hesperidin)、橙皮素(hesperetin)等, 能促进小肠Caco-2细胞吸收类胡萝卜素。由于橙皮苷等具有铁螯合功能, 推测其吸收机制可能与内脏铁水平相关^[56]。了解植物化合物对于机体吸收维生素的调节作用有助于我们有效评价这些化合物的生物活性及利用价值。

2.2 植物化合物与维生素D

如今, 肥胖开始纳入慢性病的范畴, 虽然很多分子化合物都被用作治疗和预防的手段, 但单一疗法的效果往往不尽人意, 因此, 研究开始转向多种化合物协同作用于多条信号通路。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是维生素D的活性形式, 在体内通过结合其受体VDR后起作用。研究发现, 在培养基中添加染料木素能够增加细胞中ADR的蛋白水平, 进而增强其诱导的细胞凋亡以及抑制脂肪细胞生成的过程^[57-58]。此外, 维生素D与化合物共同作用能够调控机体骨生成。维生素D协同染料木素、槲皮素以及白藜芦醇(resveratrol)等化合物有效改善了切除卵巢的大龄雌鼠的骨质疏松以及肥胖等症^[59], 提示可寻求微量营养素与植物化合物结合来实现多方位预防和治疗更年期综合症。

2.3 植物化合物与维生素B₁₂

维生素B₁₂(VB₁₂)是维生素家族中化学结构最为复杂的咕啉环复合物, 由特殊细菌合成并储存在食物链高级捕食者的组织中, 因此, 人体所需VB₁₂

主要来源于动物性食物^[60-62]。由于食物受限, 严格的素食者缺乏VB₁₂的风险比非素食者更高; 一些发展中国家的儿童由于动物性食物摄入较少而导致VB₁₂缺乏率较高; 大多数老年人(非恶性贫血患者)由于胃功能紊乱多患有VB₁₂吸收功能障碍^[63-64]。人体长期缺乏VB₁₂会引起巨幼红细胞性贫血以及神经病变^[65]。近期研究表明, 多种海洋藻类生长发育过程中均需要VB₁₂, 因而其体内自身合成了大量可食用的VB₁₂。此外, 海洋藻类能够产生大量的类胡萝卜素以及生物活性肽, 既调控氧化应激反应, 又参与了细胞因子介导的免疫细胞增殖途径^[66-69], 海洋蔬菜这一新型食物开始进入公众视野, 其生物活性有待深入研究。

3 植物化合物与疾病预防及治疗

随着饮食和生活方式的改变, 全世界范围内慢性疾病的增加对人类来说是一个巨大的难题。一直以来, 植物中的可食用成分被广泛用于降低疾病的发病率、阻止病情恶化。现如今, 致力于植物化合物改善营养、预防并治疗疾病的研究更是不胜枚举。

众多研究证据表明, 多种植物化合物都具有抗氧化、抗贫血、抗炎反应以及调节免疫反应的功效, 其中包括苜蓿、匙羹藤、紫葳等^[70-72]。苜蓿在我国多地都有种植且种类繁多, 其中最为常见的品系主要为*Medicago sativa* L. 和*Hybrid lucerne*, 它们一般被用作动物饲料。由于富含植物化合物, 传统药材中也将苜蓿用于治疗心血管、胃肠道以及免疫系统疾病。近年来, Vyas等^[73]研究指出, 苜蓿的蛋白叶黄素提取物(EFL)中富含人体所需的微量元素, 日常剂量的EFL中包含有5 mg铁以及13 μg 叶酸, 对比于相同剂量的药片, EFL能更有效地治疗贫血症。Bertin等在对印度14~18岁患有贫血症的女性进行临床试验的结果证实, 每天服用10 g EFL, 患者血红蛋白量增加近15%, 并伴随有其他血液指标水平的上升。同时, EFL被认为改善了青少年的情绪和心理状态, 增强其活力。研究同时调查了50名50~86岁的中老年人, 由于年老体弱而引起的贫血及相关疾病在服用EFL半个月后均有很大改善^[74]。用纯天然植物提取物改善人体身心健康, 这对于所有人来说是再好不过的治疗手段。

传统药用植物中不乏有抗氧化、抗炎反应的植物, 刺芹(*Eryngium foetidum*)在热带地区一直被当做药材或调料来食用, 据推测刺芹叶中含有的化学物质是其能发挥药用功效的原因。近期在Caco-2

细胞中的研究证实了这一推测。将 Caco-2 细胞与刺芹水提取物共培养之后用 IL-1 β 刺激细胞,测定培养基中 MCP-1、IL-8 以及胞外 ROS 的量。刺芹中主要的化合物为咖啡酸、绿原酸、 β -胡萝卜素以及山奈酚等,处理 Caco-2 细胞后抑制了由 IL-1 β 诱导的 MCP-1、IL-8 的表达 (33%),同时降低了胞外 ROS 的量约 34%^[75]。除药用植物外,众多可食用植物的作用也不容小觑。浆果类植物富含维生素、矿物质以及多种化合物,包括黄酮、酚类、花青素、芪类以及单宁等,其提取物常被用作化妆品、保健品以及功能食品的组成成分^[76-77]。机理研究表明,浆果类植物中的化合物参与了调控抗炎反应的信号通路,促进一氧化氮合酶 eNOS 的活性,下调 NF- κ B 的表达并抑制了随后的炎症反应^[78]。植物的抗氧化功效是一个经久不衰的话题,植物化合物的发现推进了抗氧化机理的研究进展。

阿尔兹海默症 (AD) 是人体内发生的不可逆的神经退行性功能紊乱疾病,表现为认知能力下降、行为障碍、日常生活受阻等,多发于老年人^[79]。AD 影响着全世界近 2 700 万人口,在老年人中发病率仅次于心血管疾病和癌症,成为第三大疾病威胁^[80-81]。历史上欧洲及东方各国均有用草本植物治疗神经退行性疾病以及认知障碍的记载,草本植物中有多种化合物来发挥功效。最近的研究主要集中于黄连素 (berberine, 黄连提取物)、姜黄素 (curcumin, 姜黄根提取物)、皂苷 (ginsenoside Rg1, 三七或人参提取物)、葛根素 (puerarin, 葛根提取物) 以及水飞蓟宾 (silibinin, 水飞蓟提取物) 五种化合物^[82]。引发 AD 的因素很多,包括神经细胞凋亡、氧化损伤以及体内代谢稳态失衡等。脑部重要区域和胞外堆积大量 β -淀粉样蛋白 A β 会引发脑部突触可塑性和记忆力的损伤^[83-88]。AD 的发病机理与 PI3K/Akt/GSK3 β 信号转导途径息息相关,它们调控 APP 的运转和处理进而抑制 A β 的堆积。研究表明黄连素、姜黄素和葛根素对 PI3K/Akt/GSK3 β 途径有调控作用,它们通过促进通路中相关蛋白的磷酸化进而促进 APP 运出^[89-97]。此外,氧化应激状态与 AD 的发生也有确切的相关性,ROS 生产过剩会引发神经元细胞凋亡。姜黄素、葛根素、皂苷和水飞蓟宾能够降低 NO 或 MDA 的水平,抑制 ROS 积累,从而保护细胞免于氧化损伤^[98-101]。以上研究提示,可利用药用草本植物中化合物的功效来治疗 AD 及相关疾病。

4 结语和展望

在药物匮乏的年代,能接受药物治疗无疑是一件幸运的事。可现在,无论从药物安全、副作用还是治疗效果来考虑,人们更愿意选择从食物或药食同源植物中寻求解决方案。试想在一日三餐的过程中就能抵抗疾病入侵,或将病痛减轻或排除,这才是“医治”的最高境界吧。中医注重养生,养生注重每天营养摄入均衡,这与西医的营养观念不谋而合。当下慢性病高发多与营养不均衡相关,普遍认为多糖、多脂、多盐是诱因,因此治疗过程中大多要求减少动物性食物的摄入量,转而摄入植物性食物。殊不知,除了均衡营养、提供生命活动所需的营养素之外,植物中富含的各类化学物质的作用也不可忽视。近年来,食用及药用植物功效的研究开始转向植物化合物调控微量营养素代谢方面,研究者们期望通过这些精细的调控网络来了解人体细胞活动、代谢的规律,尝试从另一角度来掌控疾病发生的机制,进而更好地促进健康、治疗及预防疾病。植物化合物领域的研究已经颇有成效,化学物质的调控机制也逐一被揭开。然而,任何一种植物中的化学组分都十分复杂,哪一种或哪几种组分最为有效?混合组分如何协调起作用?是否可以人工合成以及合成之后效果是否有差异?植物化合物的作用位点与药物靶点之间是协调还是拮抗?这一系列的问题都有待我们去探索、去查证。我们期待着社会各界更加重视植物次生代谢产物维持人类营养代谢与健康的重要性,在科研和应用有更多的重大成就。

致谢: 感谢王福梯实验室以及闵军霞实验室成员对文稿的审校和讨论。

[参 考 文 献]

- [1] Rodriguez-Casado A. The health potential of fruits and vegetables phytochemicals: notable examples. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2014 [Epub ahead of print]
- [2] Boeing H, Bechthold A, Bub A, et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr*, 2012, 51(6): 637-63
- [3] Traka MH, Mithen RF. Plant science and human nutrition: challenges in assessing health-promoting properties of phytochemicals. *Plant Cell*, 2011, 23(7): 2483-97
- [4] Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, 2010, 2(12): 1231-46
- [5] Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol*, 2007, 69: 69-85
- [6] Anderson GJ, McLaren GD 主编. 王福梯, 谢俊霞译. 铁

- 与人类健康[M]. 北京: 科学出版社, 2014
- [7] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 2004, 306(5704): 2090-3
- [8] Zhang Z, Zhang F, An P, et al. Ferroportin1 deficiency in mouse macrophages impairs iron homeostasis and inflammatory responses. *Blood*, 2011, 118(7): 1912-22
- [9] Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(9): 1434-43
- [10] Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Ann Rev Physiol*, 2007, 69: 69-85
- [11] Mu M, Wu A, An P, et al. Black soyabean seed coat extract regulates iron metabolism by inhibiting the expression of hepcidin. *Br J Nutr*, 2014, 111(7): 1181-9
- [12] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005
- [13] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2010
- [14] Guan Y, An P, Zhang Z, et al. Screening identifies the Chinese medicinal plant *Caulis Spatholobi* as an effective HAMP expression inhibitor. *J Nutr*, 2013, 143(7): 1061-6
- [15] Raman A, Lin ZX, Sviderskaya E, et al. Investigation of the effect of *Angelica sinensis* root extract on the proliferation of melanocytes in culture. *J Ethnopharmacol*, 1996, 54: 165-70
- [16] Sarker SD, Nahar L. Natural medicine: the genus *Angelica*. *Curr Med Chem*, 2004, 11: 1479-500
- [17] Liu JY, Zhang Y, You RX, et al. Polysaccharide isolated from *Angelica sinensis* inhibits hepcidin expression in rats with iron deficiency anemia. *J Med Food*, 2012, 15(10): 923-9
- [18] Boesch-Saadatmandi C, Loboda A, Wagner AE, et al. Effect of quercetin and its metabolites isorhamnetin and quercetin-3-glucuronide on inflammatory gene expression: role of miR-155. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(3): 293-9
- [19] Zhang Y, Gao Z, Liu J, et al. Protective effects of baicalin and quercetin on an iron overloaded mouse: comparison of liver, kidney and heart tissues. *Nat Prod Res*, 2011, 25: 1150-60
- [20] Vanhees K, Godschalk RW, Sanders A, et al. Maternal quercetin intake during pregnancy results in an adapted iron homeostasis at adulthood. *Toxicology*, 2011, 290: 350-8
- [21] Tang Y, Li Y, Yu H, et al. Quercetin prevents ethanol-induced iron overload by regulating hepcidin through the BMP6/SMAD4 signaling pathway. *J Nutr Biochem*, 2014, 25: 675-82
- [22] Yan GR, Xiao CL, He GW, et al. Global phosphoproteomic effects of natural tyrosine kinase inhibitor, genistein, on signaling pathways. *Proteomics*, 2010, 10: 976-86
- [23] Ise R, Han D, Takahashi Y, et al. Expression profiling of the estrogen responsive genes in response to phytoestrogens using a customized DNA microarray. *FEBS Lett*, 2005, 579: 1732-40
- [24] Satih S, Chalabi N, Rabiau N, et al. Gene expression profiling of breast cancer cell lines in response to soy isoflavones using a pangenomic microarray approach. *Omics*, 2010, 14: 231-8
- [25] Jefferson WN, Couse JF, Padilla-Banks E, et al. Neonatal exposure to genistein induces estrogen receptor (ER) α expression and multiocyte follicles in the maturing mouse ovary: evidence for ER β -mediated and nonestrogenic actions. *Biol Reprod*, 2002, 67: 1285-96
- [26] Banerjee S, Li Y, Wang Z, et al. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett*, 2008, 269: 226-42
- [27] Zhen AW, Nguyen NH, Gibert Y, et al. The small molecule genistein increases hepcidin expression in human hepatocytes. *Hepatology*, 2013, 58(4): 1315-25
- [28] Jiao Y, Wilkinson J, Di X, et al. Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator. *Blood*, 2009, 113(2): 462-9
- [29] Wallwork JC, Sandstead HH. Zinc and brain function. *Prog Clin Biol Res*, 1993, 380: 65-80
- [30] Shen H, Zhang Y, Xu J, et al. Zinc distribution and expression pattern of ZnT3 in mouse brain. *Biol Trace Elem Res*, 2007, 119(2): 166-74
- [31] Takeda A, Takada S, Ando M, et al. Impairment of recognition memory and hippocampal long-term potentiation after acute exposure to clioquinol. *Neuroscience*, 2010, 171(2): 443-50
- [32] Minami A, Sakurada N, Fuke S, et al. Inhibition of presynaptic activity by zinc released from mossy fiber terminals during tetanic stimulation. *J Neurosci Res*, 2006, 83(1): 167-76
- [33] Takeda A, Minami A, Sakurada N, et al. Response of hippocampal mossy fiber zinc to excessive glutamate release. *Neurochem Inter*, 2007, 50(2): 322-7
- [34] Ando M, Oku N, Takeda A. Zinc-mediated attenuation of hippocampal. *Neurochem Inter*, 2010, 57(5): 608-14
- [35] Frederickson CJ, Bush AI. Synaptically released zinc: physiological functions and pathological effects. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. *Biometals*, 2001, 14(3-4): 353-66
- [36] Lee JY, Kim JH, Hong SH, et al. Estrogen decreases zinc transporter 3 expression and synaptic vesicle zinc levels in mouse brain. *J Biol Chem*, 2004, 279(10): 8602-7
- [37] Minami A, Matsushita H, Horii Y, et al. Improvement of depression-like behavior and memory impairment with the ethanol extract of *Pleurotus eryngii* in ovariectomized rats. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(12): 1990-5
- [38] Shimizu K, Yamanaka M, Gyokusen M, et al. Estrogen-like activity and prevention effect of bone loss in calcium deficient ovariectomized rats by the extract of *Pleurotus eryngii*. *Phytother Res*, 2006, 20(8): 659-64
- [39] Scalbert A, Mila I, Expert D, et al. Polyphenols, metal ion complexation and biological consequences. *Basic Life Sci*, 1999, 66: 545-54
- [40] Hider RC, Liu ZD, Khodr HH. Metal chelation of polyphenols. *Methods Enzymol*, 2001, 335: 190-203
- [41] Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: anti-

- oxidants or signalling molecules? *Free Radic Biol Med*, 2004, 36: 838-49
- [42] Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81: 215S-7S
- [43] Peluso MR. Flavonoids attenuate cardiovascular disease, inhibit phosphodiesterase, and modulate lipid homeostasis in adipose tissue and liver. *Exp Biol Med*, 2006, 231:1287-99
- [44] Khan N, Mukhtar H. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols. *Cancer Lett*, 2008, 269: 269-80
- [45] Quesada IM, Bustos M, Blay M, et al. Dietary catechins and procyanidins modulate zinc homeostasis in human HepG2 cells. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(2):153-63
- [46] Brown JE, Khodr H, Hider RC, et al. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu²⁺ ions: implications for their antioxidant properties. *Biochem J*, 1998, 330 (Pt 3): 1173-8
- [47] Chan JY, Koon JC, Leung PC, et al. Suppression of low-density lipoprotein oxidation, vascular smooth muscle cell proliferation and migration by herbal extract of *Radix astragali*, *Radix codonopsis* and *Cortex lycii*. *BMC Complement Altern Med*, 2011, 11: 32
- [48] West KP Jr, Howard GR, Sommer A. Vitamin A and infection: public health implications. *Annu Rev Nutr*, 1989, 9: 63-86
- [49] Humphrey JH, West KP, Sommer A. Vitamin-a-deficiency and attributable mortality among under-5-year-olds. *Bulletin of the World Health Organization*, 1992, 70(2): 225-32
- [50] De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Lailou A, et al. Considerations for rice fortification in public health: conclusions of a technical consultation. *An N Y Acad Sci*, 2014, 1324(1): 1-6
- [51] Ye XD, Al-Babili S, Klott A, et al. Engineering the provitamin A (beta-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. *Science*, 2000, 287(5451): 303-5
- [52] Paine JA, Shipton CA, Chaggar S, et al. Improving the nutritional value of Golden Rice through increased provitamin A content. *Nat Biotechnol*, 2005, 23(4): 482-7
- [53] Bendich A, Olson JA. Biological actions of carotenoids. *FASEB J*, 1989, 3: 1927-32
- [54] Stahl W, Sies H. Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1740(2): 101-7
- [55] Lampe JW. Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70(suppl. 3): 475S-490S
- [56] Claudie DM, Alexandrine D, Bertrand C, et al. Citrus flavanones enhance carotenoid uptake by intestinal Caco-2 cells. *Food Funct*, 2013, 4(11): 1625-31
- [57] Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle. *J Nutr Biochem*, 2008, 19(11): 717-26
- [58] Swami S, Krishnan AV, Peehl DM, et al. Genistein potentiates the growth inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in DU145 human prostate cancer cells: role of the direct inhibition of CYP24 enzyme activity. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 241: 49-61
- [59] Lai CY, Yang JY, Rayalam S, et al. Preventing bone loss and weight gain with combinations of vitamin D and phytochemicals. *J Med Food*, 2011, 14(11): 1352-62
- [60] Watanabe F, Yabuta Y, Tanioka Y, et al. Biologically active vitamin B12 compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly subjects. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(28): 6769-75
- [61] Russell-Jones GJ, Alpers DH. Vitamin B12 transporters. *Pharm Biotechnol*, 1999, 12: 493-520
- [62] Millet P, Guillaud JC, Fuchs F, et al. Nutrient intake and vitamin status of healthy French vegetarians and nonvegetarians. *Am J Clin Nutr*, 1989, 50(4): 718-27
- [63] Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr*, 1999, 19: 357-77
- [64] Institute of Medicine. Vitamin B12. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline [R]. Washington, DC, USA: Institute of Medicine. National Academy Press, 1998: 306-56
- [65] Park S, Johnson MA. What is an adequate dose of oral vitamin B12 in older people with poor vitamin B12 status? *Nutr Rev*, 2006, 64(8): 373-8
- [66] Croft MT, Lawrence AD, Raux-Deery E, et al. Algae acquire vitamin B12 through a symbiotic relationship with bacteria. *Nature*, 2005, 438(7064): 90-3
- [67] Standard Tables of Food Composition in Japan-2010 [R]. The Council for Science and Technology, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, JAPAN. Ed. Official Gazette Cooperation of Japan: Tokyo, Japan, 2010
- [68] Yabuta Y, Fujimura H, Kwak CS, et al. Antioxidant activity of the phycoerythrobilin compound formed from a dried Korean purple laver (*Porphyra* sp.) during *in vitro* digestion. *Food Sci Technol Res*, 2010, 16: 347-51
- [69] Helliwell KE, Wheeler GL, Leptos KC, et al. Insights into the evolution of vitamin B12 auxotrophy from sequenced algal genomes. *Mol Biol Evol*, 2011, 28(10): 2921-33
- [70] Gawel E. Chemical composition of lucerne leaf extract (EFL) and its applications as a phytobiotic in human nutrition. *Acta Sci Pol Technol Aliment*, 2012, 11(3): 303-10
- [71] Tiwari P, Mishra BN, Sangwan NS. Phytochemical and pharmacological properties of *Gymnema sylvestri*: an important medicinal plant. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 830285
- [72] Mafioletti L, da Silva Junior IF, Colodel EM, et al. Evaluation of the toxicity and antimicrobial activity of hydroethanolic extract of *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(2): 576-82
- [73] Vyas S, Collin SM, Bertin E, et al. Leaf concentrate as an alternative to iron and folic acid supplements for anaemic adolescent girls: a randomised controlled trial in India. *Public Health Nutr*, 2010, 13(3): 418-23
- [74] Gawel E. Chemical composition of lucerne leaf extract (EFL) and its applications as a phytobiotic in human nutrition. *Acta Sci Pol Technol Aliment*, 2012, 11(3): 303-10
- [75] Dawilai S, Muangnoi C, Praengamthanachoti P, et al.

- Anti-inflammatory activity of bioaccessible fraction from *Eryngium foetidum* leaves. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 958567
- [76] Nile SH, Park SW. Edible berries: bioactive components and their effect on human health. *Nutrition*, 2014, 30(2): 134-44
- [77] Wang SY, Jiao H. Scavenging capacity of berry crops on superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals, and singlet oxygen. *J Agric Food Chem*, 2000, 48(11): 5677-84
- [78] Basu A, Nguyen A, Betts NM, et al. Strawberry as a functional food: an evidence-based review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2014, 54(6): 790-806
- [79] Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet*, 2002, 360(9349): 1963-5
- [80] Novakovic D, Feligioni M, Scaccianoce S, et al. Profile of gantenerumab and its potential in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Design Dev Therapy*, 2013, 7: 1359-64
- [81] Yan H, Li L, Tang XC. Treating senile dementia with traditional Chinese medicine. *Clin Interv Aging*, 2007, 2(2): 201-8
- [82] Kim MH, Kim SH, Yang WM. Mechanisms of action of phytochemicals from medicinal herbs in the treatment of Alzheimer's disease. *Planta Med*, 2014, 80(15):1249-58
- [83] Sinha S, Anderson JP, Barbour R, et al. Purification and cloning of amyloid precursor protein β -secretase from human brain. *Nature*, 1999, 402(6761): 537-40
- [84] Vassar R BB, Babu-Khan S, Kahn S, et al. β -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*, 1999, 286(5440): 735-41
- [85] Fassbender K, Simons M, Bergmann C, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease β -amyloid peptides A β 42 and A β 40 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(10): 5856-61
- [86] Xiu J, Nordberg A, Qi X, et al. Influence of cholesterol and lovastatin on α -form of secreted amyloid precursor protein and expression of α 7 nicotinic receptor on astrocytes. *Neurochem Int*, 2006, 49(5): 459-65
- [87] Famer D, Crisby M. Rosuvastatin reduces caspase-3 activity and up-regulates α -secretase in human neuroblastoma SH-SY5Y cells exposed to A β . *Neurosci Lett*, 2004, 371(2-3): 209-14
- [88] Nawrot B. Targeting BACE with small inhibitory nucleic acids - a future for Alzheimer's disease therapy? *Acta Biochim Pol*, 2004, 51(2): 431-44
- [89] Frame S, Cohen P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochem J*, 2001, 359: 1-16
- [90] Chang KA, Kim HS, Ha TY, et al. Phosphorylation of amyloid precursor protein (APP) at Thr668 regulates the nuclear translocation of the APP intracellular domain and induces neurodegeneration. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(11): 4327-38
- [91] Judge M, Hornbeck L, Potter H, et al. Mitosis-specific phosphorylation of amyloid precursor protein at threonine 668 leads to its altered processing and association with centrosomes. *Mol Neurodegener*, 2011, 6: 80
- [92] Martin D, Salinas M, Lopez-Valdaliso R, et al. Effect of the Alzheimer amyloid fragment A β (25-35) on Akt/PKB kinase and survival of PC12 cells. *J Neurochem*, 2001, 78(5): 1000-8
- [93] Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM, et al. GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *Nature*, 2003, 423(6938): 435-9
- [94] Jaworski T, Dewachter I, Lechat B, et al. GSK-3 α / β kinases and amyloid production *in vivo*. *Nature*, 2011, 480(7376): E4-5
- [95] McGeer EG, McGeer PL. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27(5): 741-9
- [96] Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo*. *Science*, 2005, 308(5726): 1314-8
- [97] Sasaki Y, Ohsawa K, Kanazawa H, et al. Iba1 is an actin-cross-linking protein in macrophages/microglia. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 286(2): 292-7
- [98] Matsuoka Y, Picciano M, La Francois J, et al. Fibrillar β -amyloid evokes oxidative damage in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 2001, 104(3): 609-13
- [99] Li MH, Jang JH, Sun B, et al. Protective effects of oligomers of grape seed polyphenols against β -amyloid-induced oxidative cell death. *An N Y Acad Sci*, 2004, 1030: 317-29
- [100] Aksenov MY, Markesbery WR. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2001, 302(2-3): 141-5
- [101] Dang TN AM, Zarkovic N, Waeg G, et al. Molecular regulations induced by acrolein in neuroblastoma SK-N-SH cells: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(4): 1197-216