

Review

LYCIUM BARBARUM FRUITS - PHYTOCHEMISTRY AND ACTIVITY OF GOJI BERRIES - FROM TRADITION TO CLINICAL STUDIES

Marta Kuśnierek¹ and Monika E. Czerwińska^{*2,3}

¹ Student Scientific Association, Department of Pharmaceutical Biology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

² Department of Biochemistry and Pharmacogenomics, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

³ Centre for Preclinical Research, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

* Correspondence, e-mail: monika.czerwinska@wum.edu.pl

Received: 26.03.2024 / Accepted: 13.05.2024 / Published: 08.08.2024

ABSTRACT

The barbary wolfberry fruit (*Lycium barbarum* L.) has been used in traditional Chinese medicine (TCM) for centuries as an anti-aging, anti-fatigue, immune-supporting, and soothing agent for many age-related, mainly metabolic, oxidative, and inflammatory diseases. Edible fruits of *L. barbarum*, which are commercially available, are known as goji berries. Several studies suggest the therapeutic significance of this plant material as a dietary supplement or functional food. This literature review was aimed at gathering and systematizing the existing knowledge about *L. barbarum* fruits and was also an attempt to explain scientifically the wide application of these fruits in TCM. The literature review was made mainly using Scopus and Google Scholar databases. Numerous *in vitro* and *in vivo* studies indicate the effectiveness of *L. barbarum* fruit extracts and their preparations in many diseases, especially of oxidative, metabolic, and inflammatory origin. Polysaccharides, carotenoids, and polyphenols prevailing in fruits are reported to be responsible for such properties. This review may provide a theoretical basis for further studying and extending the applications of the barbary wolfberry in the fields of medicine and dietetics.

KEYWORDS: *Lycium barbarum*, goji, polysaccharides

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

1.1. Rys historyczny

Nazwa *Lycium* została wprowadzona przez starożytnych Rzymian, którzy w ten sposób opisywali lek otrzymywany z ciernistych krzewów (gr. *lykion*), które pokryte były „wilczymi zębami” (gr. *lykos*) [1].

Rodzaj *Lycium* (kolcówój) należy do rodziny psiankowatych (Solanaceae) i liczy ok. 97 gatunków. Występuje w postaci zwykle kolczastych krzewów, osiagających wysokość od 1 do 3 m. Kolcówój rozprzestrzeniony jest na obszarach umiarkowanych i podzwrotnikowych stref klimatycznych Ameryki Południowej, Ameryki Północnej, Eurazji, Australii oraz nielicznych wysp na Pacyfiku [2]. Choć 31 gatunków *Lycium* z całego świata nadaje się do spożycia, do gatunków leczniczych zalicza się powszechnie trzy, wywodzące się głównie z Chin: kolcówój pospolity (kolcówój szkarłatny, *L. barbarum* L.), kolcówój chiński (*L. chinense* Mill.) oraz kolcówój rosyjski (*L. ruthenicum* Murray). Pozyskuje się z nich surowce wymienione w Farmakopei Chińskiej: *Lycii fructus* (*Gouquizi*, suszone owoce *L. barbarum*), znane

powszechnie jako jagody goji, oraz *Lycii cortex* (*Digupi*, suszona kora korzenia *L. chinense* i *L. barbarum*) [2]. Farmakopea Europejska [3], Brytyjska oraz Farmakopea Polska XII [4] zawierają jedynie monografię owoców *L. barbarum*. Ponadto w gastronomii oraz w Tradycyjnej Medycynie Chińskiej (TCM), prócz jagód i kory, wykorzystywano również liście (świeże lub suszone do sporządzania naparów), młode pędy, nasiona, łodygi, kwiaty, a czasem całe ziele [2, 5]. W zależności od części rośliny, stosowano ją jako lek opóźniający oznaki starzenia, tonizujący, wzmacniający odporność, skuteczny przy zaburzeniach widzenia, gorączce, nocnych potach, kaszlu, gruźlicy, astmie, chorobach nerek, wątroby, układu krążenia czy zaburzeniach płodności u mężczyzn [2].

Obecnie *Lycium barbarum* jest powszechnie znany pod następującymi nazwami w języku angielskim: *boxthorn*, *desert thorn*, *matrimony vine*, *duke of Agryll's tea tree*, *wolfberry*, *red medlar* oraz *goji* [1, 6]. Pierwsze wzmianki o *Lycium* (chin. “枸杞” - *gōuqǐ*) jako o rodzaju lub o samych owocach używanych przez mieszkańców starożytnych Chin datowane są na lata 1400-1100 p.n.e. Ich źródłem jest *Księga Pieśni* - zbiór poezji, w którym

wspominano o rolnikach uprawiających *Lycium* w górach. Najwcześniejsze doniesienia o wykorzystaniu *Lycium* w ziołolecznictwie bez uwzględnienia części rośliny pochodzą z 100 r. n.e. Cztery lata później powstał najstarszy znany dziś opis wykorzystania *Lycii fructus* w celach leczniczych, choć z innych źródeł wiadomo, że owocami leczono dużo wcześniej [2].

W Polsce, w postaci powszechnie dziedziczonej, występuje tylko jeden gatunek - *L. barbarum* (synonimy *L. halimifolium* Mill., *L. vulgare* Dunal) - kolcowój pospolity (kolcowój szkarłatny). Dawniej nazywano go licyną, nikokolem, nygusem, kozirogiem, czarciem kolcowoju, a także szczęśliwą jagodą [1, 7, 8]. Krzewy kolcowoju pełnią funkcję przede wszystkim ozdobną, glebochronną, a także miododajną. Ze względu na gęste gałęzie, wykorzystywane są również jako żywopłoty. W Polsce roślina uważana była za niejadalną, ze względu na przeświadczenie o wysokiej zawartości atropiny i hioscyjminy [1, 9, 10]. Ostatnie badania wykazały jednak, że ich zawartość jest śladowa, a spożywanie owoców nie stwarza zagrożenia zatrucia alkaloidami tropanowymi ani steroidowymi rodziny Solanaceae [5, 11]. Z drugiej strony niektóre źródła wskazują kwas pruski i licynę jako potencjalne związki toksyczne [12], ale dane te nie zostały jak dotąd zweryfikowane i potwierdzone.

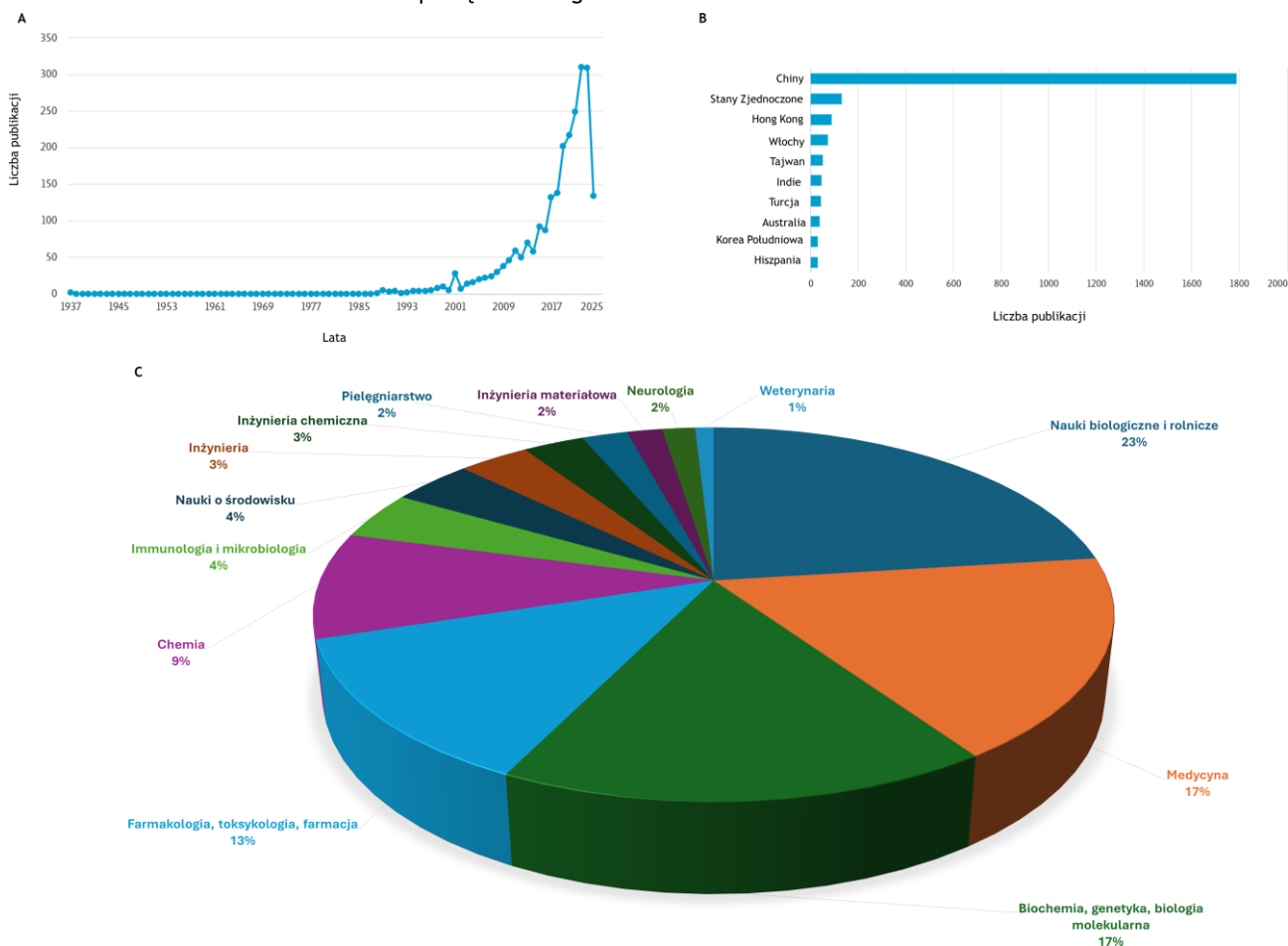
1.2. Cel

Celem przeglądu literaturowego było zgromadzenie i usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy na temat owoców *L. barbarum*. Stanowi on również próbę naukowego

wyjaśnienia szerokiego zakresu kierunków działania jagód goji, w związku z narastającą popularnością stosowania ich jako składnika zdrowej diety, także w Polsce, oraz z szerokim wykorzystaniem we wschodniej medycynie ludowej. W ostatnim czasie ukazało się wiele prac poglądowych dotyczących właściwości *L. barbarum* i polisacharydów w nich występujących [13-26], co świadczy o znacznym zainteresowaniu naukowców tym gatunkiem. Przytoczone publikacje koncentrują się na właściwościach i zastosowaniu przetworów z kolcowoju lub polisacharydów w wybranych jednostkach chorobowych. Mimo wielu prac przeglądowych w języku angielskim, brakuje aktualnego raportu podsumowującego dotychczasowe badania oraz uwzględniającego także inne niż polisacharydy związki. Dodatkowo w niniejszej pracy uwzględniona została analiza danych klinicznych i metaanaliz.

2. Materiały i metody

Przeglądu literatury dokonano głównie za pomocą baz Scopus i Google Scholar, opierając się na słowach kluczowych: „*Lycium barbarum*”, „*Lycium barbarum* fruits”. Uwzględniono publikacje jedynie w języku polskim i angielskim, które dotyczyły owoców *L. barbarum* i dokładnie opisywały aktywność biologiczną. W pierwszej kolejności pod uwagę brane były badania *in vivo*, następnie *in vitro*. Na Ryc. 1. przedstawiono dane publikacyjne z bazy Scopus dotyczące „*Lycium barbarum*” w latach 1937-2024.



Ryc. 1. Dane publikacyjne dla słowa kluczowego „*Lycium barbarum*” w bazie Scopus; A. liczba publikacji w latach 1937-2024; B. liczba publikacji w wybranych krajach; C. procentowy udział publikacji w wybranych dziedzinach naukowych.

Podsumowanie raportów z badań klinicznych oraz metaanaliz zostało opracowane na podstawie wyników wyszukiwania dla słowa kluczowego „*Lycium barbarum*” w bazie PubMed w latach 1994-2024. Mapę przedstawiającą rozmieszczenie certyfikowanych upraw owoców goji w obrębie Chin utworzono za pomocą kreatora map dostępnego w aplikacji mapchart [27].

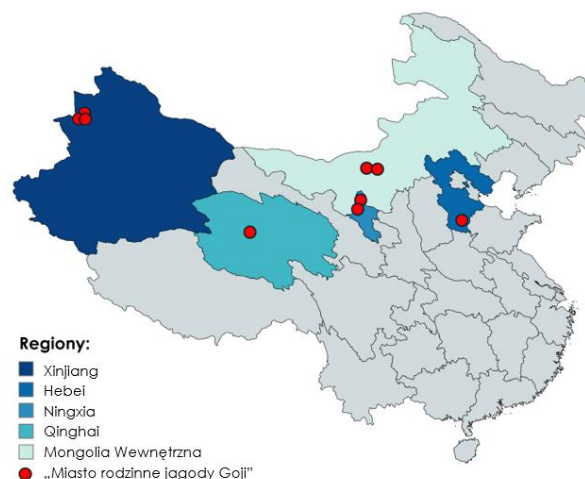
2.1. Morfologia

Lycium barbarum występuje w postaci krzewu o jasnoszarych, ciernistych pędach. Brunatnoszare, cienkie pędy początkowo rosną pionowo, po czym łukowato zwieszają się, osiągając długość do 2-3 m [1, 8]. Eliptyczne lub lancetowate liście rosną pojedynczo lub zebrane w pęczki, w ułożeniu skrętoległym, na zimę opadają. Mają szarzielony kolor, są dość grube, nieomszone i odznaczają się dość zróżnicowaną wielkością (2-10 cm) oraz kształtem [1, 2, 8, 28]. Kwiaty osadzone są na szypułkach o długości 1-2 cm, rosną pojedynczo lub po kilka w kątach liści. Korona składa się z 5 zrosniętych u nasady płatków fioletowej lub purpurowej barwy i ma lejkowaty kształt. Owoce są pomarańczowe lub czerwone, mają postać owalnej lub eliptycznej jagody (2-2,5 cm). Zawierają zwykle od 4 do 20 pomarańczowo-żółtych nasion [1, 2, 28, 29].

2.2. Występowanie

Pierwotne środowisko kolcowoju pospolitego nie jest dokładnie ustalone, jednak przypuszcza się, że początkowo mógł on porastać okolice Morza Śródziemnego (południowo-wschodnia Europa lub południowo-zachodnia Azja), które odznaczają się ciepłym klimatem i dużym nasłonecznieniem. Nie wymaga żyznych gleb, łatwo dostosowuje się do różnych warunków - przez tereny nizinne po górskie, co tłumaczy rozprzestrzenienie się tego gatunku niemal na całą kulę ziemską. Bardzo często spotykany jest na przydrożach, ugorach, podwórkach przydomowych w Azji, Europie oraz rzadziej w Afryce i Ameryce Południowej, choć właśnie na tych kontynentach występuje najwięcej gatunków *Lycium*. W Ameryce Północnej i Australii kolcowój szkarłatny uprawia się głównie jako roślinę żywopłotową [6, 30].

Największe znaczenie mają uprawy owoców goji znajdujące się w Chinach, których obszar szacowany jest na 1500 km² według danych z 2015 r. [31]. Za ich kolebkę uważa się prowincję Ningxia o półpustynnym klimacie w północno-środkowych Chinach, gdzie prawdopodobnie uprawiano *L. barbarum* już w VII wieku. Region ten, szczególnie leżące w nim Hrabstwo Zhongning, słynie z owoców o najwyższej jakości, dlatego w 1995 r. Państwowa Rada Chińskiej Republiki Ludowej nadała mu miano „Miasta rodzinnego jagody goji w Chinach”. Obecnie tytuł ten posiada łącznie 8 miejscowości w prowincjach Ningxia, Mongolia Wewnętrzna, Qinghai, Xinjiang, w których na wielką skalę rozprzestrzeniły się plantacje kolcowoju szkarłatnego. Jedna miejscowość w prowincji Hebei zyskała miano „Miasta rodzinnego jagody goji w Hebei”, co wiąże się bardziej z długoletnią tradycją uprawy kolcowoju niż z powierzchnią plantacji (Ryc. 2.). Oba oznaczenia świadczą o wysokiej jakości owoców [31].



Ryc. 2. Rozmieszczenie certyfikowanych upraw owoców goji w obrębie Chin.

2.3. Skład chemiczny

Główne grupy związków chemicznych zidentyfikowanych w owocach kolcowoju wyszczególniono w Tabeli 1. wraz z metodami ekstrakcji i identyfikacji.

2.3.1. Polisacharydy

W owocach *L. barbarum* dominują polisacharydy (LBP - ang. *L. barbarum Polysaccharides*), mające największy wpływ na kierunki działania i zastosowanie jagód goji. Ich zawartość, która zmienia się w zależności od regionu pochodzenia, świadczy o jakości jagód, stąd nie we wszystkich miejscach na świecie roślina ta wykorzystywana jest w celach spożywczych [5]. Suszone owoce zawierają około 5-8% frakcji LBP rozpuszczalnej w wodzie [28]. W jej skład wchodzi przede wszystkim polisacharydy pektynowe [36, 37] oraz proteoglikany - agregaty białkowe neutralnych cukrów i kwasów cukrowych. W owocach goji z białkami głównie połączone są reszty glukanowe, galaktanowe oraz arabinogalaktanowe (AGP - ang. *Arabinogalactan Protein*) [52]. We frakcji tej zidentyfikowano 9 monosacharydów (arabinozę, galaktozę, ramnozę, rybozę, ksylozę, glukozę, mannozę, fruktozę, śladowe ilości fukozy oraz sacharozę), których zawartość w owocach jest zmienna, i kwasy cukrowe (galakturonowy, uronowy i glukuronowy) [33-35, 52]. Połączone są ze sobą wiązaniami 5- lub 6-O-glikozydowymi w różnych konfiguracjach [37]. Skład szkieletu węglowego glikanu opiera się głównie na resztach α -(1→4)-D-poligalakturonowych, α -(1→6)-D-glukanowych [28, 30] oraz β -(1→3)-D-galaktopiranozylowych [36, 37]. Reszty białkowe obecne we frakcji formowane są przez aminokwasy, takie jak hydroksyprolina, seryna, treonina, alanina, glicyna, kwas glutaminowy oraz kwas asparaginowy, również połączone z łańcuchem węglowym wiązaniami O-glikozydowymi [32, 37]. Frakcję nierozpuszczalną tworzą z kolei włókna celulozy (4-O-metylo-glukuronylo-ksylan, zmienne ilości polisacharydów hemicelulozowych), skrobia i pektyny [37].

Tabela 1. Podsumowanie metod ekstrakcji związków zidentyfikowanych w *L. barbarum*.

Główna grupa związków	Metody ekstrakcji	Metody identyfikacji	Źródło
Polisacharydy	<p>Ekstrakcja wrzącą wodą lub wodą w temperaturze pokojowej, wspomagana mikrofalami lub ultradźwiękami; ekstrakcja wodą przez membranę dializacyjną</p> <p>Deproteinizacja metodą Sevage lub kombinacją papainy i trypsyny, ekstrakcja dwufazowa (ang. <i>triblock copolymer-salt aqueous</i>) lub przez membranę dializacyjną</p> <p>Odtłuszczenie 95% etanolem (3×, 75°C przez 5h); mieszaniną chloroform : metanol (2:1, v/v) i 80% wodnym roztworem metanolu (lub etanolu); mieszaniną chloroform : metanol (2:1, v/v) lub eterem naftowym w aparacie Soxhleta; usunięcie wosku mieszaniną toluen-etanol (2:1, v/v)</p> <p>Wytrącanie etanolem lub frakcyjne</p> <p>Rozdział za pomocą chromatografii jonowymiennej, żelowej, powinowactwa, HPLC z odwróconymi fazami</p>	<p>Odczynnik Yariv'a - 1,3,5-tri(<i>p</i>-glikozyloksyfenylazo)-2,4,6-trihydroksybenzen - analiza AGP</p> <p>Spektroskopia fourierowska w podczerwieni (ang. <i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i>, FT-IR) - identyfikacja pierścienia piranozylowego lub furanozylowego i anomerycznej konfiguracji <i>α</i> lub <i>β</i> reszt monosacharydowych</p> <p>Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. <i>nuclear magnetic resonance</i>, NMR) - określenie proporcji występujących monosacharydów i ich wiązań anomerycznych</p> <p>Chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas (ang. <i>gas chromatography-mass spectrophotometer</i>, GC-MS), wysokosprawna chromatografia żelowa (ang. <i>high-performance gel permeation chromatography</i>, HPGPC) - ocena homogeniczności i masy molekularnej makrocząsteczek</p> <p>Częściowa hydroliza kwasowa, alkaliczna lub enzymatyczna, utlenianie kwasem nadjodowym, degradacja Smitha (utlenianie kwasem nadjodowym i redukcja aldehydem), oznaczanie kolorymetryczne fenolem i kwasem siarkowym</p> <p>Żelowa chromatografia wykluczania (ang. <i>gel-permeation chromatography</i>, GPC)</p> <p>Wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. <i>high performance liquid chromatography</i>, HPLC)</p> <p>Wysokosprawna chromatografia cieczowa z odwróconym układem faz (ang. <i>reverse-phase high-performance liquid chromatography</i>, RP-HPLC)</p> <p>Wysokosprawna chromatografia cienkowarstwowa (ang. <i>high-performance thin-layer chromatography</i>, HPTLC)</p> <p>Chromatografia gazowa (ang. <i>gas chromatography</i>, GC)</p> <p>Chromatografia gazowa z detekcją płomieniowo-jonizacyjną (ang. <i>gas chromatography coupled with flame ionization detection</i>, GC-FID)</p> <p>Wysokosprawna chromatografia wykluczenia (ang. <i>High performance size-exclusion chromatography</i>, HPSEC)</p> <p>Wysokosprawna chromatografia jonowymienna (ang. <i>High performance anion-exchange chromatography</i>, HPAEC)</p> <p>Wysokorozdzielcza spektrometria mas z jonizacją elektroprayem (ang. <i>high resolution electrospray ionization mass spectrometry</i>, HRESI-MS)</p> <p>Spektrometria mas z laserową jonizacją wspomagana matrycą z detektorem czasu przelotu (ang. <i>matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight-mass spectrometry</i>, MALDI-TOF -MS)</p> <p>Elektroforeza w żelu poliakrylamidowym w warunkach denaturujących (ang. <i>sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis</i>, SDS-PAGE)</p> <p>Elektroforeza żelowa (ang. <i>polysaccharide analysis by gel electrophoresis</i>, PACE)</p>	[28, 32-39]
Terpenoidy i karotenoidy	<p>Ekstrakcja mieszaniną heksan-etanol-aceton-toluen (10:6:7:7, v/v/v/v) przez 1 h lub ekstrakcja mieszaniną metanol/acetone/heksan (1:1:2, v/v/v) przez 30 min</p> <p>Saponifikacja (40% metanolowy roztwór wodorotlenku potasu) lub brak saponifikacji</p> <p>Rozdział - chromatografia preparatywna</p>	<p>HPLC, GC</p> <p>Wysokosprawna chromatografia cieczowa z matrycą diodową sprzężona ze spektrometrią mas (ang. <i>high performance liquid chromatography-photo diode array detection-mass spectrometry</i>, HPLC-DAD-MS)</p> <p>Wysokosprawna chromatografia cieczowa z matrycą diodową sprzężona ze spektrometrią mas (ang. <i>high performance liquid chromatography-photo diode array detection-mass spectrometry</i>, HPLC-DAD-MS) wspomagana jonizacją chemiczną pod ciśnieniem atmosferycznym (ang. <i>atmospheric pressure chemical ionization</i>, APCI)</p> <p>Chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas z analizatorami kwadрупolowym i czasu przelotu (ang. <i>liquid chromatography-mass spectrometry- quadrupole time-of-flight</i>, LC-MS-Q/TOF)</p> <p>Ultrawysokosprawna chromatografia cieczowa z detektorem spektrofotometrycznym (ang. <i>ultra performance liquid chromatography with photodiode array detector</i>, UPLC-PDA)</p>	[28, 40-42]

Tabela 1. Kontynuacja

Główna grupa związków	Metody ekstrakcji	Metody identyfikacji	Źródło
Polifenole	Ekstrakcja metanolem lub mieszaniną metanol/woda (80:20, v/v), w temp. 25°C przez 1 h wspomagana ultradźwiękami lub ciśnieniem (PLE - <i>pressurized liquid extraction</i> , 10 MPa)	Chromatografia cieczowa z matrycą diodową sprzężona ze spektrometrią mas z jonizacją elektrostryem (ang. <i>liquid chromatography-diode array detector-electrospray ionization/mass spectrometry</i> , LC-DAD-ESI/MS)	[43, 44]
	Ekstrakcja etanolem lub mieszaniną etanol-woda	Wysokosprawna chromatografia cieczowa z matrycą diodową sprzężona z tandemową spektrometrią mas (ang. <i>high pressure liquid chromatography- diode array detector-tandem mass spectrometry</i> , HPLC-DAD-MS/MS)	
Kwasy tłuszczowe	Ekstrakcja w aparacie Soxhleta	GC-MS	[30, 43]
		GC-FID	
		Ultraszybka chromatografia cieczowa z detektorem spektrofotometrycznym (ang. <i>ultra-fast liquid chromatography coupled to photodiode array detector</i> , UFLC-PDA)	
Witaminy	Ekstrakcja (dla wit. C) - 30% etanol (temp. pokojowa, 6 dni) Rozdział - HPLC	HPLC	[40, 43, 45]
Kwasy organiczne	Ekstrakcja mieszaniną metanol:woda (80:20%, v/v) + 1% kwas solny, poddane ultradźwiękom (20°C przez 15 min), pozostawione na 24 h w temp. 4°C	HPLC-PDA UFLC-PDA	[40, 43]
Aminokwasy	Ekstrakcja do fazy stałej (ang. <i>solid-phase extraction</i> , SPE) Hydroliza zakwaszonym HCl fenolem (temp. 110°C, 24 h), pozostałość po odparowaniu - ekstrakcja buforem boranowym (pH 9) przez wytrąsanie (20 min)	HPLC	[46]
Alkaloidy	Ekstrakcja 0,5 M kwasem siarkowym za pomocą mieszaniny magnetycznej (temp. pokojowa, 300 rpm, 30 min), zalkalizowane do pH 9,0 za pomocą 25% wodorotlenku amonu, poddane mieszaninie metanol:chloroform (1:1, v/v) Rozdział - HPTLC; Lub ekstrakcja 60% EtOH (przez 2 h, 3x)	Chromatografia cienkowarstwowa (ang. <i>thin layer chromatography</i> (TLC) z densytometrią)	[11, 30; 47, 48]
		HPLC-MS	
		LC-MS	
		Spektroskopia NMR	
Glicerogalaktolipidy	Ekstrakcja metanolem (temp. pokojowa) Rozdział - chromatografia kolumnowa	GC-MS	[49]
		HRESI-MS	
		Spektroskopia NMR	
Amidy i sterole	Ekstrakcja 85% etanolem (85°C przez 2 h, 3x) Rozdział - chromatografia kolumnowa, HPLC	Spektroskopia NMR	[50, 51]
		HRESI-MS	
		Spektroskopia IR	

2.3.2. Karotenoidy

Kolejną liczną grupę w jagodach goji stanowią nadające im pomarańczowo-czerwony kolor karotenoidy, które występują w postaci wolnej lub związanej wiązaniami estrowymi z kwasami tłuszczowymi. Do tej pory zidentyfikowano 14 wolnych karotenoidów oraz ich estry [40]. Przeważa wśród nich zeaksantyna i jej izomery, najczęściej występujące w formie dipalmitynianu (ok. 30-60% frakcji karotenoidowej) [28, 41]. Ponadto we frakcji tej znajdują się znaczne ilości monopalmitynianu β -kryptoksantyny i jej izomerów, monopalmitynianu zeaksantyny i jej izomerów, luteiny, neoksantyny, a także frakcji β -karotenu typu *trans* i zeaksantyny typu *trans* [28, 41, 42].

Owoce pochodzące z polskich upraw charakteryzują się bardzo małą ilością β -karotenu, neoksantyny oraz estrów monopalmitynowych [40].

2.3.3. Związki polifenolowe

Polifenole, choć występują w niewielkiej ilości, stanowią ważną grupę profilu chemicznego jagód goji. Ich przykłady zebrano w Tabeli 2. Zawartość wszystkich związków polifenolowych w owocach goji znacznie różni się w zależności od części rośliny, klimatu czy miejsca upraw. Choć jagody odznaczają się najwyższą różnorodnością flawonoidów, ich łączna zawartość jest mniejsza niż w innych częściach rośliny, bogatszych również w kwasy fenolowe [43]. Dzikie rosnące odmiany charakteryzują się bardzo niską zawartością rutyny, kwercetyny i narcyzyny [44].

Tabela 2. Polifenole występujące w owocach *L. barbarum*.

Klasa związków	Przykłady	Źródło
Flawonoidy	flawony - luteolina	[42, 53]
	flawonole - pochodne kwercetyny, izoramnetyny, kemferolu: głównie rutyna (3- <i>O</i> -rutynozyd kwercetyny), izokwercytryna (3- <i>O</i> -glukozyd kwercetyny), hiperozyd (3- <i>O</i> -galaktozyd kwercetyny), narcyzyna (3- <i>O</i> -rutynozyd izoramnetyny), astragalina (3- <i>O</i> -glukozyd kemferolu), nikotyfloryna (3- <i>O</i> -rutynozyd kemferolu), mirycetyna, 3,7- <i>O</i> -diheksozyd kwercetyny, 3,7- <i>O</i> -digalaktozyd kwercetyny	[40, 42-44, 53-57]
	flawanony - hesperydyna (7- <i>O</i> -rutynozyd hesperetyny), naryngenina, naryngina (7- <i>O</i> -rutynozyd naryngeniny)	[44, 55]
	flawan-3-ole - katechina i epikatechina	[54, 56]
	flawanonole - taksyfolina	[53]
	izoflawony - derron, alpinumizoflawon, aurikulazyna, makianina, makiaina	[38]
Kwasy fenolowe i depsydy	pochodne kwasu hydroksycynamonowego i ich izomery: kwas <i>p</i> -kumarowy, kawowy, ferulowy, synapinowy, dikawoilochinowy, chlorogenowy, <i>p</i> -kumaroilochinowy, galusowy, elagowy, protokatechowy, wanilinowy, syryngowy, kaftarowy	[28, 43, 44, 54-57]
Fenylopropanoidy	lyciobarbarofenylopropanoidy A i B	[38]
Lignany	pinorezynol, arkytygenina, arktyina, mediorezynol, syryngarezynol, 4- <i>O</i> - β -D-glukopiranozylo-syryngarezynol, treo-1,2-bis(4-hydroksy-3-metoksy-fenilo)-1,3-propanediol, erytro-1,2-bis(4-hydroksy-3-metoksyfenilo)-1,3-propanediol	[38]
Kumaryny	eskuletyna (6,7-dihydroksykumaryna), fabiatoryna, skopolina (7-glukozyd skopoletyny), skopoletyna oraz trzy nowe związki: 6- <i>O</i> - <i>E</i> - <i>p</i> -kumaroilo-2- <i>O</i> - β -D-glukopiranozylo- α -D-glukopiranozyd, etylo-4- <i>O</i> - β -D-glukopiranozylo- <i>E</i> - <i>p</i> -kumaran, etylo- <i>E</i> - <i>p</i> -kumaran i lycibarbarokumaryna A	[28, 38, 54]

2.3.4. Pozostałe związki chemiczne

W mniejszych ilościach w owocach *L. barbarum* zidentyfikowano:

- kwasy tłuszczowe: nasycone kwasy tłuszczowe (SFA) - kwas mirystynowy, palmitynowy, margarynowy, arachidowy, dokozanowy, lignocerynowy [58]; jednonienasycone kwasy tłuszczowe (MUFA) - kwas oleinowy, oleopalmitynowy; wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) - linolowy, α -linolenowy, γ -linolenowy [30, 43, 57, 58];
- witaminy - ryboflawina (wit. B2), tiamina (wit. B1) [28] oraz kwas askorbinowy (wit. C) [28], α -tokoferol, δ -tokoferol (wit. E) [43];
- kwasy organiczne - cytrynowy, bursztynowy [43]; w śladowych ilościach mogą występować kwasy: chinowy, mrówkowy, fumarowy, szikimowy, szczawiowy, winowy [40];
- wolne aminokwasy i ich pochodne - białkowe (głównie prolina, kwas glutaminowy, kwas asparaginowy, alanina, seryna, glicyna, lizyna, tyrozyna) oraz niebiałkowe (tauryna, betaina, kwas γ -aminomasłowy) [30; 46];
- alkaloidy - piperydynowe (keton 5-hydroksy-2-pirydylo-metylowy, 5-hydroksy-2-pirydynokarboksylan metylu), pirolo-2-formylo-5-hydroksymetylopirol, 2-formylo-5-metoksymetylopirol), spermidynowe (lycibarbarospermidyna A-O), śladowe ilości alkaloidów tropanowych (atropiny i hioscyjaminy), związki pochodne tryptofanu (melatonina) [38; 47];
- glicerogalaktolipidy [46; 49];
- amidy - lyciumid A, lyciumamid A, lyciumamid B,

lyciumamid C, pochodne amidowe tyraminy, kanabizyny oraz (\pm)-melongenamid D [38];

- sterole, steroidy i ich pochodne: β -sitosterol, stigmasterol, cholest-7-enol, kampesterol, cholestanol, 24-metylencholesterol, 28-izofukosterol, 24-metylo-cholesta-5,24-dienol, 24-etylcholesta-5,24-dienol, 31-norcykloartanol, 31-norcykloartenol, cykloekalenol, obtusifoliol, 4 α ,14 α ,24-trimetylcholesta-8',24-dienol, 4 α -metylcholest-8-enol-4-metylcholest-7-enol, gramisterol, cytrostadienol, 4 α -metylo-24-etylcholesta-7,24-dienol, lyciozydy A i B (w nasionach) [38];
- terpenoidy - β -elemen, β -amiryna, lupeol, cykloartanol, lanosterol, 24-metylenolanost-8-enol, 24-metylenocykloartanol [38];
- związki mineralne - wapnia, chromu, miedzi, żelaza, potasu, magnezu, manganu, molibdenu, sodu, selenu, wanadu, cynku oraz śladowe ilości glinu, arsenu, baru, kadmu, kobaltu, niklu, fosforu, ołowiu, antymonu, cyny i strontu [30, 38, 47].

2.4. Wykorzystanie i kierunki działania

Owoce *L. barbarum* zysują coraz większą popularność w krajach Ameryki Północnej, karaibskich, Unii Europejskiej, południowo-wschodniej Azji, Australii oraz Nowej Zelandii w kategorii *superfood* (marketingowe określenie żywności mającej korzystny wpływ na zdrowie człowieka) [2, 59]. Przemysłowo nazywane jagodami goji, zajmują pozycję między produktami żywnościowymi a leczniczymi, gdyż stosuje się je jako dodatek do dietetycznych dań i napojów lub zażywa w formie suplementów diety [30]. Zarówno współcześnie, jak i w zamierzcztych czasach występowały w codziennej diecie przede wszystkim społeczności zamieszkujących Chiny. Już

na przełomie XIII-XIV wieku dzielono się przepisami na herbatę, wino czy gulasz z owoców kolcowoju [60]. Młode pędy oraz liście spożywa się jako warzywa po ugotowaniu lub pije w postaci naparu. Owoce (surowe lub suszone) służą do wyrobu herbat, soków, wina oraz nalewek, dodaje się je również do dań mięsnych i wegetariańskich, zup, sosów, kleiku ryżowego oraz produktów mlecznych. Palone nasiona wykorzystywane są jako substytut kawy lub tłoczy się z nich olej [5; 6; 38].

Owoce *L. barbarum* uznawane są także za jeden z głównych leków w TCM, choć rolę tę pełniły również w japońskiej medycynie kampo, Tybecie, Wietnamie, Tajlandii, Korei oraz Mongolii. Istnieją ponadto wzmianki o izraelskich uzdrowicielach leczących jagodami goji [28, 30,

61]. Cieszyły się one ogromnym uznaniem na dworach władców Chin jako środek tonizujący oraz wydłużający życie [38]. Stosowane były głównie w chorobach związanych z wiekiem, problemami ze wzrokiem, zaburzeniach płodności, dysfunkcjach nerek i przewodu pokarmowego w postaci naparów, nalewek, proszków czy tabletek. W TCM dawka lecznicza wynosi 5-12 g suszonych owoców na 100 g mieszanki ziołowej, a ich działanie przypisuje się zdolności utrzymania równowagi *Yin Yang* [30]. Dziś wiadomo jednak, iż korzystne właściwości wynikają z profilu chemicznego jagód, wyznaczającego różne kierunki działania. Ich podsumowanie zamieszczono w Tabeli 3.

Tabela 3. Podsumowanie kierunków działania owoców *L. barbarum*.

Działanie	Mechanizm działania	Źródło
Antyoksydacyjne	Wychwytywanie syntetycznego rodnika DPPH Wychwytywanie kationrodnika ABTS** Absorpcja rodników tlenowych (metoda ORAC) Redukcja heksacyjanożelazianu (III) potasu - $K_3[Fe(CN)_6]$ Redukcja jonów żelaza (metoda FRAP) i chelatacja jonów żelaza Usuwanie anionu ponadtlenkowego ($O_2^{•-}$) i wolnych rodników hydroksylowych ($OH^{•}$) Hamowanie odbarwiania β -karotenu (metoda BCB) Hamowanie peroksydacji lipidów metodą TBARS Wpływ na stężenie dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT) i peroksydazy glutationowej (GSH-Px) w tkankach zwierzęcych Ekspresja czynnika transkrypcyjnego Nrf2 (ang. <i>Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2</i>) regulującego mechanizmy obrony komórkowej przed czynnikami toksycznymi lub utleniającymi	[35, 40, 42; 45, 54, 62-78]
Przeciwzapalne	Obniżenie adhezji monocytów do HUVEC, zmniejszenie ekspresji ICAM-1 i VCAM-1 oraz ekspresji mRNA ICAM-1 indukowanej TNF- α , osłabianie indukowanej przez TNF- α fosforylacji I κ B, a także translokacji NF- κ B oraz jego podjednostek p65 i p50 z cytozolu do jądra Obniżenie stężenia cytokin prozapalnych w mysim modelu zapalenia stawów wywołanego kolagenem typu II	[77, 78]
Immunomodulujące	Proliferacja splenocytów, limfocytów T i B Dojrzewanie i aktywacja makrofagów Dojrzewanie komórek dendrytycznych (DC) i wpływ na ich funkcję prezentowania antygeny Wpływ na cytotoxyczność komórek <i>Natural Killer</i> (NK) oraz redukcję apoptozy i martwicy komórek Ekspresja IL-2 oraz TNF- α w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) Wytwarzanie pomocniczych limfocytów T grudek limfatycznych śledziony (Tfh)	[5, 68, 79-84]
Przeciwdrobnoustrojowe i przeciwwirusowe	Zahamowanie rozwoju bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych Hamowanie zakaźności wirusa NDV (ang. <i>Newcastle Disease Virus</i>) na linii komórkowej CEF	[43, 85, 86]
Hipoglikemizujące i hipolipemizujące	Zwiększanie poziomu insuliny, zmniejszanie absorpcji glukozy, zmniejszanie insulinooporności, usprawnienie metabolizmu glukozy, hamowanie peroksydacji lipidów.	[72, 88-96]
Hepatoprotekcyjne	Zmniejszenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) w surowicy szczurów oraz zmniejszenie poziomu MDA i zwiększenie poziomu SOD, CAT, GSH-Px i GSH w wątrobie Zahamowanie akumulacji tłuszczu w wątrobie i zwłóknienia wątroby, zmniejszenie wątrobowego stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego oraz zahamowanie apoptozy komórek wątroby	[97-104]
Neuroprotektcyjne	Zapobieganie chorobie Alzheimerza przez bezpośredni wpływ na neurotoksyczność β -amyloidu, glutamianu oraz hamowanie hiperhomocysteinemii Zmniejszanie ryzyka i powikłań udaru niedokrwiennego przez wpływ na poziom akwaporyny-4 i aktywność komórek glejowych, działanie przeciwutleniające i antyapoptotyczne oraz zahamowanie ekspresji białka Bax, kaspazy-3 i białka Bcl-2 Zapobieganie chorobie Parkinsona najprawdopodobniej przez aktywność przeciwutleniającą, przeciwzapalną, hamowanie nieprawidłowej agregacji α -synukleiny i regulację autofagii w neuronach dopaminergicznych Ochrona hipokampa przez zahamowanie apoptozy, regenerację komórek i obniżanie stresu oksydacyjnego	[5, 17, 96, 105-114]

Tabela 3. Kontynuacja

Działanie	Mechanizm działania	Źródło
Ochronne na wzrok	Redukcja stresu oksydacyjnego, zapobieganie uszkodzeniu i apoptozie komórek wywołanym glutaminianem, działanie przeciwzapalne, działanie antyapoptotyczne, prawdopodobnie proliferacja limfocytów, modulacja autofagii i przetwarzania sygnału wzrokowego.	[115-121]
Opóźniające procesy starzenia	Brak jednoznacznego wyjaśnienia; właściwości przeciwutleniające, immunoregulujące, antyapoptotyczne oraz ochronne na DNA jako podstawa regulacji procesów starzenia	[14, 40, 122-125]
Tonizujące	Poprawa wydolności fizycznej oraz samopoczucia pod względem neurologicznym i psychologicznym u pacjentów	[63, 126-128]

2.4.1. Właściwości antyoksydacyjne

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że właściwości antyoksydacyjne wynikają z obecności polifenoli, polisacharydów oraz karotenoidów. Ich aktywność dotychczas mierzono w odniesieniu do:

- zdolności wychwytywania syntetycznego rodnika DPPH (rodnik 2,2-difenylo-1-pikrylohydrozylowy);
- zdolności wychwytywania kationorodnika ABTS^{•+} [2,2'-azynobis (3-etylobenzotiazolino-6-sulfonian)];
- zdolności absorpcji rodników tlenowych (metoda ORAC);
- zdolności redukcji heksacyjanożelazianu (III) potasu - $K_3[Fe(CN)_6]$;
- zdolności redukcji jonów żelaza (metoda FRAP);
- zdolności chelatacji jonów żelaza;
- zdolności usuwania anionu ponadtlenkowego ($O_2^{\cdot-}$);
- zdolności usuwania rodników hydroksylowych (OH^{\cdot});
- zdolności hamowania odbarwienia β -karotenu (metoda BCB);
- zdolności hamowania peroksydacji lipidów metodą TBARS (ang. *Thiobarbituric Acid Reactive Substances*);
- wpływu na stężenie dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT) i peroksydazy glutationowej (GSH-Px) w tkankach zwierzęcych;
- ekspresji czynnika transkrypcyjnego Nrf2 (ang. *Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2*) regulującego mechanizmy obrony komórkowej przed czynnikami toksycznymi lub utleniającymi.

Z suszonych owoców *L. barbarum* uzyskano heksanowo-etanolowo-acetonowo-toluenowy wyciąg karotenoidów, w którego skład wchodziła frakcja zeaksantyny, frakcja neoksantyny i kryptoksantyny oraz frakcja β -karotenu i ich pochodnych. Dodatkowo z wyciągu zawierającego karotenoidy wyizolowano frakcję zeaksantyn, wśród nich stwierdzono najwyższą zawartość zeaksantyn typu *trans*. Ponadto przygotowano etanolowy wyciąg związków fenolowych, który podzielono na dwie frakcje: kwasów fenolowych (22,53 mg/g ekstraktu w przeliczeniu na kwas galusowy) oraz flawonoidów (119,3 mg/g ekstraktu w przeliczeniu na katechinę). Uzyskano również wodny wyciąg polisacharydów, który rozfrakcjonowano na: frakcję wodną (CE, 580,0 mg/g ekstraktu), frakcję nieoczyszczonych polisacharydów (CP, 57,2 mg/g ekstraktu), frakcję kwaśnych polisacharydów (LBP_a, 26,93 mg/g ekstraktu) oraz frakcję polisacharydów obojętnych (LBP_N, 25,6 mg/g ekstraktu). Wymienione wyżej wyciągi poddano badaniom właściwości

antyoksydacyjnych sześcioma metodami. W każdej z nich jako kontrolę pozytywną zastosowano: rutynę, zeaksantynę, α -tokoferol, kwas askorbinowy, kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) oraz butylowany hydroksyanizol (BHA) [42].

Największą aktywność wymiatającą DPPH (powyżej 80%) wykazały kwasy fenolowe (96,6%), LBP_a (84,9%) oraz flawonoidy (82,5%). Porównywalne wyniki odnotowano dla prób kontrolnych kwasu askorbinowego (96,8%), α -tokoferolu (94,1%), BHA (93,7%) i rutyny (87,7%). Dla frakcji zeaksantyny i jej odnośnika w próbie kontrolnej (odpowiednio 19,5% i 25,2%) zarejestrowano najniższą zdolność wychwytywania wolnych rodników, co ciekawe o wiele niższą w porównaniu do ekstraktu wszystkich karotenoidów (70,6%) [42]. Metodą tą wielokrotnie posługiwano się również w innych badaniach nad aktywnością *L. barbarum*, określając właściwości antyoksydacyjne m. in. etanolowych, metanolowych i wodnych wyciągów LBP oraz ich frakcji, a także etanolowo-wodnych, metanolowych i dichloro-metanowych wyciągów zawierających polifenole i ich frakcje [35, 54, 62-65].

Z kolei najlepszą zdolność antyoksydacyjną w przeliczeniu na Trolox (TEAC) wykazały frakcje flawonoidów i kwasów fenolowych (równoważne 365,2 i 330,5 μ M Troloxu), osiągając wyniki porównywalne do próby kontrolnej (w przeliczeniu na Trolox: BHA - 366,8 μ M, witamina C - 365,6 μ M, rutyna - 364,2 μ M). Ekstrakty karotenoidów wykazały wartości TEAC porównywalne z witaminą E (odpowiednio 246,4 i 243,7 μ M). Frakcje polisacharydowe osiągnęły najniższe wartości, oscylujące pomiędzy 14,2 μ M dla CE i 95,2 μ M dla LBP_a [42]. Niemniej jednak użycie wyższych stężeń takich samych frakcji LBP (wyciąg wodny, 1000 μ g/ml) znacznie poprawia ich zdolność antyoksydacyjną, dając wyniki 358,5 μ M w przeliczeniu na Trolox dla frakcji LBP_a [63]. Metody tej użyto także przy ocenie właściwości antyoksydacyjnych nowych odmian *L. barbarum* [40].

Najwyższą aktywnością redukcyjną wobec $K_3[Fe(CN)_6]$ odznaczyły się kwasy fenolowe, po nich flawonoidy, które wykazały znacznie wyższą zdolność redukcji niż witamina C, BHA, rutyna oraz witamina E. Pozostałe wyciągi (CE, LBP_N) w dużo mniejszym stopniu zredukowały $K_3[Fe(CN)_6]$ [42]. Le i wsp. (2007), także potwierdzili zdolność redukcyjną wyciągu etanolowego z *Lycii fructus*, gdzie RC₅₀ (zdolność redukcji połowy $K_3[Fe(CN)_6]$) oszacowano na 301 μ mol TERC/g ekstraktu (TERC - *Trolox Equivalent Reducing Capacity*) [66].

Najwyższą zdolność chelatowania jonów żelaza wykazała frakcja LBP_a (95,3%), kwasów fenolowych (94,4%) oraz flawonoidów (86,4%). Wyniki porównano do próby

kontrolnej EDTA (99,9%). Najniższą zdolnością wiązania jonów żelaza odznaczał się ekstrakt karotenoidów (1,8%) i frakcja zeaksantyny (9,1%). Pozostałe związki wiązały jony żelaza w umiarkowanym i niskim stopniu [42]. Wysoką zdolność chelatacji jonów żelaza przez etanolowy ekstrakt flawonoidów i wodny wyciąg LBP potwierdzono również w innych badaniach [65, 66].

Najbardziej wyraźny efekt w usuwaniu rodników hydroksylowych osiągnęły karotenoidy: 87,0% (frakcja zeaksantyny), 79,4% (ekstrakt karotenoidów) i 79,3% (wzorzec zeaksantyny). W przypadku LBP, kwasów fenolowych, flawonoidów wykazano jedynie umiarkowane efekty przeciworodnikowe (odpowiednio 42,6%, 36,3%, 32,7% i 39,1%) w porównaniu do prób kontrolnych (rutyna - 66,2%, witamina E - 57,6%, witamina C - 68,1%, BHA - 65,4%, EDTA - 67,2%). Najniższą aktywnością odznaczały się frakcje nieoczyszczonych polisacharydów (CP - 2,6%, CE - 5,9%) [42]. Wyniki otrzymane dla frakcji polisacharydów pokrywają się z rezultatem analizy wykonanej wcześniej na samych frakcjach polisacharydowych w stężeniu 100 µg/ml. Frakcja LBPa w stężeniu 1000 µg/ml usuwała efektywnie 79,5% rodników OH[•], a frakcja CP - 31% [63]. Ponadto zbadano aktywność frakcji wobec anionorodnika ponadtlenkowego metodą spektrofotometryczną za pomocą dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH) i błękitu nitrotetrazolowego (NBT). Większość wyciągów, jak LBP, wykazała niską aktywność antyoksydacyjną (14,1%) [42].

Podsumowując, frakcja flawonoidowa wykazała najbardziej wyraźny efekt w usuwaniu rodników DPPH i ABTS^{•+}, chelatowaniu jonów metali i redukcji K₃[Fe(CN)₆], podczas gdy frakcje zeaksantyny i polisacharydów były najbardziej skuteczne w usuwaniu rodników hydroksylowych i anionów ponadtlenkowych. Wysoką aktywność antyoksydacyjną flawonoidów i kwasów fenolowych można przypisać obecności grup hydroksylowych w pierścieniach A i B, co nadaje im właściwości chelatujące i redukujące proporcjonalnie do ilości tych grup. Aktywność ta jest szczególnie wysoka dla flawonoidów zawierających grupę katecholową w pierścieniach aromatycznych, np. flawonoli (kemferol, rutyna) [67]. Grupy hydroksylowe przy C-3' i C-4' pierścienia B w strukturze rutyny mogą być również odpowiedzialne za efekt skutecznego usuwania rodników O₂^{•-} [68]. Wyjątkowo niską aktywność frakcji flawonoidów i kwasów fenolowych w tej metodzie można tłumaczyć niższą zawartością rutyny w tych wyciągach, co mogło minimalizować wychwytywanie anionów ponadtlenkowych. W usuwaniu rodników OH[•] najskuteczniejszy okazał się ekstrakt karotenoidów i frakcja zeaksantyny. Istotną rolę w ich aktywności odegrała obecność w strukturze długiego łańcucha sprzężonych wiązań podwójnych. Dzięki temu karotenoidy są bardziej podatne na wiązanie z wolnymi rodnikami [69]. Słabszą aktywność karotenoidów i zeaksantyny w wiązaniu rodnika DPPH można tłumaczyć ich lipofilnym charakterem. Budowa przestrzenna cząsteczki zeaksantyny również mogła przyczynić się do zmniejszenia jej aktywności antyoksydacyjnej. Podobnie niską aktywnością odznaczają się polisacharydy. Jedynie frakcja LBPa odznaczała się najwyższym potencjałem antyoksydacyjnym, co prawdopodobnie wynikało z obecności kwasu galakturonowego oraz kwasu 2-O-(β-D-glukopiranozylo)-askorbinowego [45], posiadających zdolność redukcji, chelatowania jonów metali, a także zmiatania rodników DPPH i O₂^{•-}. Eksperyment ten wykazał również, że stopień oczyszczenia frakcji polisacharydów ma wpływ na ich

zdolność antyoksydacyjną [42].

Ponadto zmierzono aktywność antyoksydacyjną etanolowo-wodnych wyciągów polifenolowych (zawierających fenylopropanoidy, kumaryny, lignany, flawonoidy, izoflawonoidy oraz pochodne kwasu chlorogenowego) z owoców *L. barbarum* za pomocą zautomatyzowanego testu ORAC z wykorzystaniem sodowej soli fluoresceiny jako sondy wskazującej spadek fluorescencji w obecności przeciwutleniacza. Wyniki wyrażono w postaci ekwiwalentu Troloxu (TE, µM) na µM badanej próbki i porównano z aktywnością galusanu epigalokatechiny (EGCG). Większość analizowanych związków przejawiała aktywność silniejszą niż EGCG (1,94 µM TE/µM). Najwyższe wartości osiągnęły próbki zawierające lyciobarbarofenylopropanoidy A i B (po 3,18 µM TE/µM), *trans-p*-kumaran etylu (3,47 µM TE/µM), kwas *trans-p*-kumarowy (3,86 µM TE/µM), pinorezynol (3,52 µM TE/µM) oraz kwercetynę (4,51 µM TE/µM) [54].

Wyciągi trichlorometanowy oraz metanolowy, a także frakcje wodną, butanolową oraz octanu etylu, uzyskane z suszonych owoców *L. barbarum* oceniono w odniesieniu do redukcji jonów żelaza związanych kompleksowo z 2,4,6-tripirydylo-5-tiazyną oraz usuwanie rodnika DPPH i OH[•] (pochodzącego od H₂O₂) w metodzie chemiluminescencyjnej. Najwyższą zdolność redukcji jonów żelaza wykazała frakcja octanu etylu uzyskana z wyciągu metanolowego (1,62 ± 0,15 mmol Fe²⁺/g), następnie wyciąg dichlorometanowy (1,20 ± 0,02 mmol Fe²⁺/g) i frakcja butanolowa wyciągu metanolowego (0,29 ± 0,01 mmol Fe²⁺/g), a najniższe wartości uzyskała frakcja wodna wyciągu metanolowego (0,08 ± 0,01 mmol Fe²⁺/g). Najwyższy potencjał redukcyjny frakcji octanu etylu może być związany z najwyższym stężeniem fenoli w tej frakcji, które są źródłem elektronów lub atomów wodoru powodujących redukcję jonów żelaza (III) do żelaza (II) [64].

Wyciągi metanolowo-wodne z łydgy i owoców *L. barbarum* w stężeniach od 0,7 do 2,5 µg/ml ujawniły właściwości przeciwutleniające poprzez hamowanie odbarwienia β-karotenu (BCB) oraz redukcję stężenia MDA w homogenacie mózgu świń (TBARS). Wyciągi z łydgy posiadały jednak znacznie wyższą aktywność antyoksydacyjną (BCB: EC50 = 0,26 ± 0,02 µg/ml; TBARS: EC50 = 0,07 ± 0,02 µg/ml) niż wyciągi z owoców (BCB: 1,9 ± 0,3 µg/ml; TBARS: 3,9 ± 0,2 µg/ml) w porównaniu z Troloxem. Większa aktywność ekstraktów uzyskanych z łydgy może wynikać z wyższej zawartości flawonoidów i pochodnych kwasów fenolowych [43]. Metoda BCB wykazała również wysoką aktywność przeciwutleniającą (97,3%) wodnych wyciągów polisacharydów (stężenia pomiędzy 50 mg/ml a 250 mg/ml) w badaniu Li i wsp. (2007), gdzie próbę kontrolną stanowił butylowany hydroksytoluen (BHT) [65].

Działanie antyoksydacyjne owoców kolcowoju może również wynikać pośrednio z wpływu na aktywację czynnika Nrf2. Komórki ludzkich fibroblastów linii HSF inkubowano z roztworami LBP w zakresie stężeń 100 - 600 µg/ml przez 0,5, 1, 2, 3 i 4 godziny. Traktowano je promieniowaniem UVA i UVB o długości fali 320 - 430 nm i 290 - 320 nm. Do monitorowania aktywności szlaku antyoksydacyjnego Nrf2 użyto markera ARE (ang. *Antioxidant Response Element*). Test ARE wykazał niemal trzykrotny wzrost ekspresji czynnika Nrf2 przy stężeniu 300 µg/ml LBP po 3 godzinach inkubacji w porównaniu do próby kontrolnej, co świadczy

o ich działaniu ochronnym przed promieniowaniem UV [70]. Ten sam rezultat uzyskano w eksperymencie na ludzkich keratynocytach linii HaCaT poddawanych działaniu promieni UVB [71].

Wyciszenie transkrypcji czynnika Nrf2 potwierdziło, że właściwości antyoksydacyjne LBP w odpowiedzi na promieniowanie UV polegają głównie na fosforylacji Nrf2 do p-Nrf2 i jego translokację przez ścieżkę PI3K/AKT. Inne potencjalne mechanizmy działania LBP nie zostały jak dotąd poznane [70]. Aktywację czynnika Nrf2 przez LBP potwierdzono również w warunkach *in vivo* na myszach [72].

Celem innego badania było sprawdzenie wpływu polisacharydów *L. barbarum* na stres oksydacyjny w mięśniach szkieletowych szczurów. Szczury poddawano intensywnym ćwiczeniom fizycznym, a doustnie podawano im LBP (100, 200 i 300 mg/kg m. c.). Po 30 dniach zmierzono zawartość glikogenu w tkance mięśniowej kończyn dolnych (mg/g białka), aktywność kinazy kreatynowej (CK, jednostka/l, U/l), poziom MDA (nmol/mg białka), SOD (U/mg białka) i GPx (U/mg białka). Spadek stężenia glikogenu, aktywności GSH-Px i SOD oraz wzrost stężenia MDA i aktywności CK w mięśniach szkieletowych szczurów poddanych wyczerpującemu wysiłkowi fizycznemu w odniesieniu do grupy kontrolnej potwierdził wytworzenie się warunków stresu oksydacyjnego w tkankach. Podawanie LBP w zależności od dawki w znacznym stopniu zrekompensowało skutki stresu oksydacyjnego w mięśniach zwierząt [73]. Bardzo podobne wyniki uzyskano na mysim modelu. Zwierzęta również poddawano wyczerpującym ćwiczeniom fizycznym i aplikowano przez 4 tygodnie *placebo*, 50 lub 100 mg LBP na kg m. c. Zmierzono u nich wartości SOD, MDA oraz CAT w gałce ocznej. Uzyskane wyniki potwierdziły ochronny wpływ LBP na stres oksydacyjny w tkankach [74]. Taką samą aktywność wobec markerów stresu oksydacyjnego (SOD, CAT, GSH) posiada kwas 2-O- β -D-glukopiranozylo-askorbinowy (AA-2BG), wyizolowany z owoców *L. barbarum*. Wykazuje on silniejsze właściwości antyoksydacyjne niż kwas askorbinowy lub jego syntetyczna pochodna (kwas 2-O- α -D-glukopiranozylo-askorbinowy, AA-2aG) [75].

Zbadano również w warunkach *in vitro* wpływ frakcji polisacharydów rozpuszczalnych w wodzie na hemolizę ludzkich erytrocytów (5%). Inkubowano je w roztworze PBS (buforowana fosforanem sól fizjologiczna), co równocześnie stanowiło próbę kontrolną. Za rodnikowy czynnik hemolityczny posłużył 25 mM roztwór dichlorowodoru 2,2'-azobis-(2-amidynopropanu) (AAPH). Przed wywołaniem hemolizy zawieszinę erytrocytów inkubowano w roztworach badanego wyciągu LBP o stężeniach 200, 400, 600 i 1000 μ g/ml. Podczas gdy najniższe stężenie jedynie spowolniło hemolizę w ciągu 6 godzin, najwyższe całkowicie zahamowało ten proces. Opóźnienie hemolizy pod wpływem AAPH przez pierwsze 2 godziny świadczyło o aktywności endogennych przeciwutleniaczy w erytrocytach [35]. Tę samą zależność wykazano na mysich erytrocytach (0,05%) wobec wodnego wyciągu LBP (8 mg/ml). Badany ekstrakt znacznie opóźnił hemolizę erytrocytów pod wpływem AAPH. Oba eksperymenty potwierdzają silną aktywność antyoksydacyjną wyciągów LBP wobec AAPH [65].

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepią próbą wzięło udział 50 zdrowych osób w wieku 55-72 lata. Przez okres 30 dni codziennie przyjmowały one 120 ml soku przygotowywanego ze świeżych owoców goji, zawierającego 1632 mg LBP, zgodnie z zaleceniami TCM.

Kontrola *placebo* zawierała sukralozę i nie posiadała właściwości odżywczych. Przed rozpoczęciem i po zakończeniu eksperymentu w osoczu uczestników oznaczono markery przeciwutleniające: stężenie SOD, GSH-Px i MDA. Pomiarzy przed interwencją wykazywały równowagę poziomów SOD, GSH-Px i MDA w grupie przyjmującej sok i w grupie *placebo*. Po upływie 30 dni stężenia SOD i GSH-Px uzyskane w grupie goji były o 8,1% i 9,0% wyższe w porównaniu do grupy *placebo*, zaś stężenie MDA było o 6,0% niższe. Nie zarejestrowano żadnych znaczących różnic dla grupy *placebo* pomiędzy pomiarami wykonanymi przed badaniem i po nim, co świadczy o korzystnym wpływie soku z jagód goji na ekspresję antyoksydacyjnych czynników endogennych, zmniejszając przy tym peroksydację lipidów. Ponieważ rodniki są przyczyną wielu chorób i schorzeń związanych z wiekiem, owoce goji potencjalnie mogą wspierać utrzymanie zdrowia, chroniąc błony przed szkodliwym działaniem stresu oksydacyjnego [76].

2.4.2. Działanie przeciwzapalne

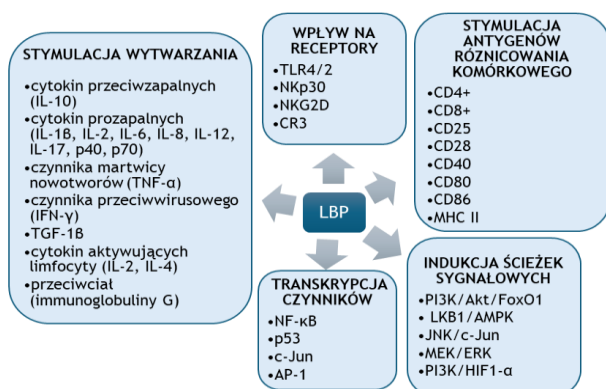
Właściwości przeciwzapalne etanolowego ekstraktu flawonoidów wyizolowanych z *Lycii fructus* przetestowano na ludzkich komórkach śródbłonki żyły pepowinowej (HUVEC). W pierwszej części sprawdzono wpływ badanych wyciągów (1-5 μ g/ml) na adhezję monocytów do komórek HUVEC stymulowanych przez TNF- α (5 ng/ml). Następnie przy pomocy techniki łańcuchowej reakcji polimerazy określono wpływ flawonoidów (5 μ g/ml) na ekspresję cząsteczek adhezyjnych ICAM-1, VCAM-1 i COX-2 (cyklooksygenaza-2) oraz ekspresję mRNA ICAM-1 i mRNA dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego (GAPDH) jako kontroli. Zbadano również oddziaływanie ekstraktu flawonoidów (5 μ g/ml) na potencjalną aktywację szlaku sygnalizacyjnego NF- κ B, aktywowanego za pomocą TNF- α (10 ng/ml) i H₂O₂ (100 μ M). Wyciągi flawonoidów skutecznie obniżyły adhezję monocytów do warstwy HUVEC w 21,8, 38,2 i 52,9% odpowiednio dla stężeń 1, 2 i 5 μ g/ml. Ekstrakt flawonoidów zmniejszał ekspresję ICAM-1 oraz VCAM-1 odpowiednio o 93% i 98%, choć nie zaobserwowano wpływu na ekspresję COX-2. Równoległe flawonoidy zmniejszały o 84,3% indukowaną TNF- α ekspresję mRNA ICAM-1 w komórkach HUVEC. Badanie wykazało również, że mechanizm działania przeciwzapalnego flawonoidów *L. barbarum* opiera się na osłabianiu aktywowanej przez TNF- α fosforylacji I κ B, a także translokacji NF- κ B oraz jego podjednostek p65 i p50 z cytozolu do jądra. Odbywa się to przez hamowanie indukowanej przez TNF- α i H₂O₂ produkcji wewnątrzkomórkowych RFT (Reaktywnych Form Tlenu), z odpowiednio 66% i 62% skutecznością [77].

W doświadczeniu Liu Y. i wsp. (2015) czterdzieści myszy poddano immunizacji przez wstrzyknięcie kostnego kolagenu typu II, kwasu octowego i adjuwantu Freund'a w celu uzyskania modelu zapalenia stawów. Zwierzęta podzielono na 4 grupy, u których kontynuowano immunizację (grupa modelowa) lub raz dziennie przez 10 dni podawano dootrzewnowo LBP w dawkach 25 mg/kg m. c., 50 mg/kg m. c. oraz 100 mg/kg m. c. Po upływie tego czasu myszom zmierzono średnicę łap, przeprowadzono mikrotomografię komputerową kości tylnych kończyn oraz zbadano aktywność cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-6, IL-17, PGE, chemokiny MIP-1a) w osoczu. Do momentu podania pierwszej dawki LBP kończyny myszy ze wszystkich badanych grup miały podobną grubość. Wielkość kończyn malała proporcjonalnie do rosnącej dawki LBP. Łapy

zwierząt przyjmujących najwyższą dawkę LBP pod koniec leczenia osiągnęły grubość podobną do łap zdrowych myszy w grupie kontrolnej. Badania gęstości wykazały znaczne ubytki w kościach zwierząt z grupy modelowej zapalenia stawów oraz proporcjonalnie mniejsze zniszczenia przy aplikacji LBP. Gęstość kości myszy przyjmujących najwyższą dawkę LBP była porównywalna do grupy kontrolnej. W grupie modelowej zaobserwowano spadek stężenia cytokin prozapalnych. Ich obniżenie powodowały polisacharydy *L. barbarum* w zależności od dawki. Najwyższą skutecznością odznaczały się LBP w dawce 100 mg/kg m. c., obniżając nawet kilkukrotnie poziom cytokin prozapalnych, co świadczy o ich silnych właściwościach przeciwzapalnych [78].

2.4.3. Działanie immunomodulujące

Jedną z najważniejszych właściwości owoców *L. barbarum* jest działanie immunomodulujące, za które odpowiedzialne są polisacharydy izolowane z owoców i ich białkowe kompleksy. Badania przedkliniczne wykazały, iż LBP wpływają na: proliferację splenocytów, limfocytów T i B; dojrzewanie i aktywację makrofagów; dojrzewanie komórek dendrytycznych (DC) i ich funkcję prezentowania antygeny; cytotoksyczność komórek *Natural Killer* (NK) oraz redukcję apoptozy i martwicy komórek; ekspresję IL-2 oraz TNF- α w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC); wytwarzanie pomocniczych limfocytów T grudek limfatycznych śledziony (Tfh). LBP przetestowano także pod kątem wykorzystania ich jako adjuwantu do szczepionek [5, 63]. Mechanizmy stymulacji pracy komórek układu immunologicznego przez polisacharydy *L. barbarum* przedstawiono na Ryc. 3. [5].



Ryc. 3. Mechanizmy stymulacji pracy komórek układu immunologicznego przez polisacharydy *L. barbarum* [5, 79, 80].

W badaniu Zhang X. i wsp. (2011) mysia śledzionę poddano działaniu wodno-etanolowych wyciągów z suszonych owoców *L. barbarum*, zawierających białkowe koniugaty polisacharydów (frakcja LBPF4-OL) w stężeniu 10, 50 i 100 $\mu\text{g/ml}$. Wyizolowane ze śledziony limfocyty T i B traktowano LBPF4-OL w stężeniu 100 $\mu\text{g/ml}$. Jako kontrolę pozytywną zastosowano odpowiednio konkawalinę A (Con-A, 0,5 $\mu\text{g/ml}$) oraz lipopolisacharyd (LPS, 5 $\mu\text{g/ml}$). Następnie komórki śledziony inkubowane z LBPF4-OL poddano działaniu szczurzych przeciwciał monoklonalnych CD3 (50 $\mu\text{g/ml}$), CD25 (20 $\mu\text{g/ml}$), CD19 (20 $\mu\text{g/ml}$) i CD86 (20 $\mu\text{g/ml}$) ukierunkowanych na mysie antygeny. Określono również stężenia IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12P40, IL-13, TNF- α oraz czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Ponadto z jamy otrzewnowej pobrano komórki spoczynkowe, w których określono stężenia TNF- α oraz IL-1 β . Sprawdzono również

w warunkach *in vivo* aktywność makrofagów pobranych z jamy otrzewnowej myszy, którym codziennie przez 6 dni podawano dootrzewnowo 100 $\mu\text{g/ml}$ LBPF4-OL lub 1 ml soli fizjologicznej. Metodą włączania tymidyny (ang. *3H-Thymidine Uptake Assay*) udowodniono, że frakcja LBPF4-OL, w zależności od stężenia, ma stymulujący wpływ na proliferację komórek śledziony. Po potraktowaniu samym LBPF4-OL w stężeniu 100 $\mu\text{g/ml}$ została ona zwiększona ponad trzykrotnie. Komórki poddawane jednoczesnemu działaniu LBPF4-OL i LPS również wykazały znaczną proliferację, choć frakcja LBPF4-OL w połączeniu z Con-A nie wpłynęła znacząco na proliferację komórek śledziony. Polisacharydy *L. barbarum* charakteryzowały się nieznaczną stymulacją proliferacji limfocytów B, podczas gdy liczba limfocytów T nie uległa zmianie. Pomimo to frakcja LBPF4-OL w stężeniu 100 $\mu\text{g/ml}$ spowodowała wzrost aktywności limfocytów B i zwiększoną produkcję cząsteczek CD25 i CD86. Ponadto zaobserwowano zwiększone stężenia IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , w zależności od dawki LBPF4-OL oraz podwyższoną ekspresję IL-2, IL-12 i GM-CSF tylko w najwyższych stężeniach LBPF4-OL, a także brak wpływu tej frakcji na IL-13. Najbardziej podatne na jej działanie okazały się makrofagi, w których ekspresja białek MHC II i CD86 wzrosła niemal dwukrotnie w porównaniu do kontroli. Frakcja LBPF4-OL w stężeniach 10 i 50 $\mu\text{g/ml}$ indukowała produkcję cytokin TNF- α i IL-1 β w warunkach *in vivo* [80].

Aby sprawdzić wpływ wodnych frakcji LBP o różnych masach cząsteczkowych na fenotyp, produkcję RFT, fagocytozę i ekspresję mRNA iNOS (indukowalna syntaza tlenu azotu), NO, TNF- α i IL-6 w makrofagach linii RAW264.7, komórki inkubowano w obecności LBP2 - LBP5 (100 $\mu\text{g/ml}$) oraz LBP3 (50, 100 i 200 $\mu\text{g/ml}$) lub w samym LPS (1 $\mu\text{g/ml}$). Frakcje LBP oznaczono według malejącej masy cząsteczkowej. Te o niższych masach cząsteczkowych wykazały znaczną stymulację cząsteczek CD86 i MHC II w porównaniu do niskiej aktywności frakcji LBP2. Wszystkie frakcje poza LBP2 (>350 kDa) wywołały zwiększenie produkcji RFT, NO, IL-6, TNF- α w makrofagach, zależne od stężenia. Frakcja LBP3 spowodowała również znaczny wzrost ekspresji mRNA iNOS. Wszystkie frakcje, z wyjątkiem LBP2, odznaczały się wyraźnym wpływem na poprawę zdolności fagocytarnych makrofagów RAW264.7 w porównaniu z kontrolą oraz stymulację fagocytozy w zależności od stężenia LBP3. Reasumując, frakcje o masie cząsteczkowej poniżej 350 kDa w najwyższym stopniu zwiększają funkcje żerne makrofagów [81].

Zbadano także wpływ polisacharydów LBP (100 $\mu\text{g/ml}$) na komórki dendrytyczne z mysiego szpiku kostnego (BMDC) stymulowanych LPS. Zarówno LBP, jak i LPS spowodowały ponad dwukrotnie wyższą ekspresję przeciwciał I-A/I-E i cząsteczek CD11c na powierzchni komórek dendrytycznych. Zauważono również podwyższone stężenia IL-12 p40 po podaniu LBP, choć LPS wywołał znacznie silniejszą ekspresję tej cytokiny. Wyizolowane splenocyty poddane działaniu mitogeny C (25 $\mu\text{g/ml}$) charakteryzowały się wyższą proliferacją limfocytów po stymulacji LBP (129,9 \pm 12,48%) niż w ślepej próbie (100 \pm 9,12%) [82].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Amagase i wsp. (2009) 60 osób w wieku 55-72 lat przez 30 dni spożywało 120 ml soku z jagód goji, co odpowiadało

150 g surowych owoców, lub 120 ml placebo. Po upływie 30 dni pacjenci z grupy badanej odznaczali się podwyższonym poziomem limfocytów, IL-2 oraz IgG w surowicy krwi w porównaniu do wyników przed rozpoczęciem badania i grupy placebo po badaniu. Poziom markerów CD4 i CD8 limfocytów T- komórek NK, IL-4 oraz IgA w grupie badanej statystycznie nie różnił się od grupy placebo i wyników sprzed interwencji [83].

Wpływ owoców *L. barbarum* na poziom immunoglobulin wykazała kolejna próba kliniczna, w której 150 osób w wieku 65-70 lat spożywało przez 3 miesiące 200 g placebo lub preparatu *Lacto-Wolfberry*, zawierającego 530 mg/g owoców goji, odtłuszczone mleko bydlęce oraz maltodekstrynę. Trzydziestego dnia każdy badany otrzymał triwalentną, inaktywowaną szczepionkę przeciw wirusowi grypy. Po zakończeniu badania w grupie przyjmującej *Lacto-Wolfberry* nie stwierdzono znacznych zmian w ilości erytrocytów, leukocytów oraz przeciwciał IgM w porównaniu do grupy placebo i wyników sprzed interwencji. Znacznie wzrosło jednak całkowite stężenie IgG w sześćdziesiątym i w dziewięćdziesiątym dniu badania (odpowiednio 11,58 g/l i 13,92 g/l), podczas gdy poziom IgG w grupie placebo wyniósł w tych dniach odpowiednio 11,25 g/l i 11,96 g/l. W grupie otrzymującej *Lacto-Wolfberry* pomiędzy trzydziestym a dziewięćdziesiątym dniem wyraźnie wzrosło również stężenie IgG specyficznych dla wirusa grypy w porównaniu do grupy placebo, choć ostatniego dnia badania zależność ta nie wykazała różnicy statystycznej [84].

2.4.4. Działanie przeciwdrobnoustrojowe i przeciwwirusowe

Właściwości przeciwbakteryjne etanolowego ekstraktu z suszonych owoców *L. barbarum* oraz frakcji flawonoidowej ocenione zostały w stężeniu 10 mg/ml wobec bakterii Gram-ujemnych (*Escherichia coli* ATCC25922) oraz Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus* ATCC25923). W ekstrakcie zidentyfikowano związki glikozydowe, flawonoidowe, alkaloidowe, węglowodany i aminokwasy. Frakcja flawonoidowa spowodowała zahamowanie rozwoju obu szczepów bakterii (MIC 150 µg/ml), podczas gdy etanolowy ekstrakt nie był skuteczny wobec *E. coli* i *S. aureus* [85].

Do oceny działania przeciwbakteryjnego suszonych owoców i łodyg *L. barbarum* wykorzystano wyciągi wodno-metanolowe (100 mg/ml) zawierające flawonoidy i kwasy fenolowe. Bakterie Gram-ujemne (*E. coli*, ESBL *E. coli* - ang. *Extended Spectrum of Beta-Lactamase*, *Klebsiella pneumoniae*, ESBL *K. pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) i Gram-dodatnie (MRSA - ang. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*, MSSA - *Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*) poddano działaniu wyciągów w różnych stężeniach. Obie próbki wykazały bardziej efektywne działanie antybakteryjne wobec bakterii Gram-dodatnich (MIC w zakresie od 2,5 do 10 mg/ml) niż wobec bakterii Gram-ujemnych (MIC od 2,5 do 20 mg/ml). Wyciągi z owoców wykazywały silniejszą aktywność wobec *E. faecalis* (MIC 2,5 mg/ml) i MSSA (MIC 2,5 mg/ml) niż wyciągi z łodyg. Te ostatnie wykazały zaś wyższą aktywność wobec *A. baumannii* (20 mg/ml), *K. pneumoniae* (10 mg/ml) i *P. aeruginosa* (10 mg/ml) [43].

Działanie przeciwwirusowe jagód goji przetestowano na fibroblastach kurzych zarodków (CEF) zainfekowanych wirusem NDV (ang. *Newcastle Disease Virus*), poddanych działaniu frakcji siarczanowych pochodnych LBP o różnym stopniu sulfatacji (sLBPS_{0,7}, sLBPS_{1,1}, sLBPS_{1,5}, sLBPS_{1,9}) w stężeniach od 0,024 µg/ml do 0,391 µg/ml. Jako kontrolę zastosowano niezmodyfikowaną frakcję LBPS. Frakcje podawano w różnych kolejnościach: przed zainfekowaniem komórek CEF wirusem, po zainfekowaniu komórek CEF wirusem NDV. Frakcje sLBPS_{1,5}, sLBPS_{1,9}, sLBPS_{1,1} podawane na każdym z etapów infekowania oraz frakcja sLBPS_{0,7} podawana jednocześnie z NDV wykazały hamujący wpływ na zakaźność wirusa, co świadczy o zależności aktywności przeciwwirusowej od stopnia sulfatacji. Niezmodyfikowany LBPS nie wywołał znaczącego efektu w żadnym trybie dodawania do próbki [86].

2.4.5. Działanie hipoglikemizujące i hipolipemizujące

Działanie hipoglikemizujące i hipolipemizujące owoców *L. barbarum* opiera się na kilku mechanizmach, do których należy zwiększanie poziomu insuliny, zmniejszanie absorpcji glukozy, zmniejszanie insulinooporności, usprawnienie metabolizmu glukozy, hamowanie peroksydacji lipidów.

Zmniejszenie wychwytu glukozy pod wpływem LBP przebadano na ludzkich komórkach nabłonka jelitowego wyprowadzonych z linii gruczolakoraka jelita grubego Caco-2. W pierwszej kolejności dokonano pomiarów wychwytu glukozy (10 mmol/ml) w obecności LBP w czasie 120 minut. Frakcja LBP w stężeniu 200 i 400 µg/ml hamowała absorpcję glukozy przez Caco-2 po upływie 30 minut. Następnie sprawdzono wychwyt glukozy w różnych stężeniach (5, 10, 15 mmol/l) w obecności 200 µg/ml LBP. Polisacharydy *L. barbarum* najskuteczniej obniżyły wychwyt glukozy w stężeniu 15 mmol/l. Mechanizm absorpcji LBP przez komórki Caco-2 rozpoznano, hamując transportery SGLT-1 i GLUT-2 florydzyną i floretyną. Następnie komórki potraktowano LBP w różnych stężeniach (100, 200 i 400 µg/ml). Florydzyzna zahamowała wychwyt LBP w każdym stężeniu, podczas gdy floretyna wywarła niewielki lub brak istotnego wpływu na absorpcję LBP przez komórki Caco-2. W tym eksperymencie wykryto również nieznaczne oddziaływanie LBP na obniżenie ekspresji mRNA SGLT-1 i brak wpływu na ekspresję mRNA GLUT-2. Uzyskane wyniki sugerują, że LBP może być transportowany przez nabłonek jelita człowieka przez SGLT-1 i może hamować wychwyt glukozy poprzez obniżanie funkcji tego transportera [87]. Podobny rezultat w obniżaniu wychwytu glukozy przez komórki Caco-2 uzyskano, gdy zastosowano LBP w stężeniach 1,25 - 20 µg/ml [88].

Przeanalizowano również wpływ frakcji LBP-4a uzyskanej z wyciągu chloroformowo-metanolowego na szczury OLETF (ang. *Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty*), stanowiące model cukrzycy insulinoniezależnej. Zwierzęta podzielono na trzy grupy, którym codziennie podawano sól fizjologiczną (grupa kontrolna), roztwór LBP-4a doustnie (10 mg/kg m. c.) lub insulinę dootrzewnowo (1,25 mU). Przeprowadzono test tolerancji glukozy. Stężenie glukozy we krwi szczurów przyjmujących LBP i insulinę po 120 minutach powróciło do normalnego poziomu, podczas gdy w grupie kontrolnej po upływie tego czasu wciąż

utrzymywało się na wysokim poziomie. Przetestowano również wychwyt glukozy przez szczurze adipocyty najądrzy przy użyciu znacznika 2-deoksy-[3H]-d-glukozy (2-DG), który wykazał znaczną stymulację wychwytu 2-DG przez LBP-4a i insulinę. Aby ustalić, czy szlaki sygnałowe PI3K i p38 MAPK były wykorzystywane przez LBP-4a do stymulacji absorpcji glukozy, adipocyty inkubowano z wortmanniną (inhibitor PI3K), SB203580 (inhibitor p38 MAPK) oraz z insuliną. Wortmannina i SB203580 skutecznie zahamowały indukowany insuliną wychwyt glukozy w adipocytach traktowanych LBP-4a, co potwierdziło udział tych szlaków w działaniu LBP. Mechanizm wpływu LBP-4a na insulinooporność udowodniono za pomocą testu translokacji transportera GLUT4 na frakcjach błon z adipocytów najądrzy. Wykazał on wzrost GLUT4 w błonach plazmatycznych (PM) i odpowiadający mu spadek GLUT4 w mikrosomach o niskiej gęstości (LDM). Ponadto białko GLUT4 odznaczało się wyższym poziomem w PM komórek traktowanych LBP-4a niż w komórkach traktowanych insuliną. Następnie zbadano, czy aktywności GLUT4 indukowanej przez LBP-4a towarzyszyła aktywność białka p38 MAPK. Frakcja LBP-4a spowodowała niemal dwukrotny wzrost fosorylacji p38 MAPK i dwukrotne wzmocnienie aktywności p38 MAPK α i p38 MAPK β w porównaniu z kontrolą. Reasumując, frakcja LBP-4a obniżyła insulinooporność u szczurów OLETF poprzez translokację i aktywację transportera GLUT4 oraz aktywację szlaków PI3K i p38 MAPK [89]. Szlak PI3K/AKT/Nrf2 został również aktywowany przez LBP w doświadczeniu przeprowadzonym na mysich komórkach nowotworu wątroby - HepG2, gdzie insulinooporność wywołano dietą wysokotłuszczową [72]. Dodatkowo frakcja LBP-4a złagodziła skutki hipoglikemii i spowodowała wzrost produkcji insuliny u szczurów z cukrzycą typu 2 przez zwiększenie poziomu receptorów melatoninowych MT2 w adipocytach najądrzy oraz ekspresję genów CLOCK i BMAL1 w cyklach dobowych komórek wysp trzustkowych [90].

Aktywność LBP wobec komórek β trzustki przetestowano przy użyciu szczurzych komórek insulinomy linii RINm5F oraz na komórkach HepG2. Po poddaniu komórek RINm5F toksycznemu działaniu aloksanu potraktowano je frakcją LBP-1 w zakresie stężeń 100 - 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Frakcja LBP-1 w sposób zależny od dawki znacząco podwyższała wskaźnik przeżycia komórek do 97,5% po 24 godzinach i 126,4% po 48 godzinach, w porównaniu ze współczynnikiem przeżycia modelu niestymulowanego LBP-1 (67,0% i 72,0%). Następnie komórki HepG2 inkubowano z insuliną, po czym traktowano LBP-1 w stężeniach 1 - 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ w obecności hormonu. Pod wpływem LBP-1 zużycie glukozy w komórkach znacznie wzrosło w sposób zależny od stężenia. Wyniki eksperymentu wykazały, że LBP-1 może chronić komórki wysp trzustkowych i łagodzić oporność na insulinę w komórkach HepG2 [91]. Aktywność ta została także potwierdzona w innym badaniu przeprowadzonym na tych samych liniach komórkowych [92].

Udowodniono, że działanie hipoglikemiczne oraz hipolipemiczne posiada także frakcja zeaksantyny (ZA) wyizolowana z owoców *L. barbarum*. Szczury podzielono na dwie grupy - kontrolną oraz przyjmującą dietę bogatą w tłuszcze i sacharozę (HFHSD), u której cukrzycę indukowano streptozotocyną. Zwierzęta będące w grupie kontrolnej przez cztery tygodnie przyjmowały doustnie sól fizjologiczną, a szczury z cukrzycą podzielono na kolejne cztery grupy i podawano im doustnie sól fizjologiczną,

chlorowodorek metforminy oraz 200 i 400 mg/kg m. c. ZA. W porównaniu ze zwierzętami leczonymi innymi metodami, frakcja ZA spowodowała wzrost masy ciała zwierząt nawet o 24,7%. Cotygodniowe pomiary glukozy wykazały działanie hipoglikemiczne ZA (maksymalny spadek glukozy o 34,7%) i metforminy. Ponadto ZA i metformina zapobiegały znacznemu wzrostowi poziomu glukozy we krwi w teście tolerancji glukozy oraz w dużym stopniu obniżyły poziom całkowitego cholesterolu (TC), trójglicerydów (TG) i LDL-C w surowicy. W przeciwieństwie do metforminy, frakcja ZA w stężeniu 200 mg/kg m. c. podwyższała poziom HDL-C u szczurów z cukrzycą, wzmocniła aktywność GSH-Px, CAT i SOD oraz zredukowała stężenie MDA w surowicy [93]. Poprawę profilu lipidowego, wzrost masy ciała, spadek stężenia glukozy we krwi oraz zahamowanie peroksydacji lipidów zarejestrowano również w przypadku przyjmowania LBP przez myszy z cukrzycą [94; 95] oraz przez pacjentów z cukrzycą typu 2 w badaniu klinicznym [96].

2.4.6. Działanie hepatoprotekcyjne

Działanie ochronne LBP na wątrobę oceniono w warunkach *in vivo* u szczurów z uszkodzeniem wątroby wywołanym alkoholem (AFLD, ang. *Alcoholic Fatty Liver Disease*). W modelu tym wlew dożołądkowy etanolu wywołał u zwierząt podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych we krwi i stłuszczenie wątroby. Przy równoczesnym podaniu szczurom alkoholu i LBP w dawce 300 mg/kg m. c. przez 30 dni nastąpił znaczny spadek stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) w surowicy szczurów, wyrównanie profilu lipidowego, spadek MDA oraz wzrost SOD, CAT, GSH-Px i GSH w wątrobie względem grupy przyjmującej jedynie alkohol. Wyniki te sugerują, że LBP mogą chronić komórki wątroby przed apoptozą, zapobiegać rozwojowi stłuszczenia wątroby oraz hamować peroksydację lipidów [97]. W innym eksperymencie wykazano, że ciężkość przebiegu AFLD związana jest z płcią, a hepatoprotekcyjne działanie *L. barbarum* w tej chorobie odbywa się między innymi przez bezpośrednie oddziaływanie na receptory estrogenowe *Er-a* i aktywację szlaku SCD1-AMPK-CPT w celu przywrócenia równowagi rozregulowanego metabolizmu lipidów [98].

Ocenę zdolności hepatoprotekcyjnego działania owoców *L. barbarum* przeprowadzono również na zwierzęcym modelu niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD, ang. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*), wywołanego wysokotłuszczową dietą. Szczurom z NAFLD przez 4 tygodnie podawano jednocześnie 1 mg/kg m. c. wodnego wyciągu LBP, nie zmieniając diety bogatej w tłuszcze. W porównaniu ze szczurami w grupie modelowej (nie przyjmującej LBP), zwierzęta karmione LBP utrzymywały niższą masę ciała i wątroby. Zauważono u nich spadek insulinooporności i zaburzeń metabolizmu glukozy, spadek stężenia aminotransferaz i wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy, zahamowanie akumulacji tłuszczu w wątrobie i zwłóknienia wątroby, zmniejszenie wątrobowego stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego oraz zahamowanie apoptozy komórek wątroby. Mechanizm ochronny polegał między innymi na modulacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, szlaków MAPK i autofagii. Ponadto badania na hepatocytach NAFLD udowodniły, że L-arabinoza i β -karoten częściowo są odpowiedzialne za działanie hepatoprotekcyjne owoców *L. barbarum* [99].

Wykazano również inne mechanizmy hepatoprotekcji w NAFLD, takie jak: zahamowanie szlaku inflamasomu NLRP3/6 [100], modulację szlaków PI3K/Akt/FoxO1, LKB1/AMPK, JNK/c-Jun i MEK/ERK i zahamowanie szlaku TGF- β /SMAD, powodującego włóknienie wątroby [101] oraz tłumienie ekspresji mRNA genów lipogennych [102].

Udowodniono również ochronny wpływ LBP na wątrobę narażoną na uszkodzenie paracetamolem. Szczurom zaaplikowano dootrzewnowo 100 mg/kg m. c. LBP lub sól fizjologiczną (próba kontrolna) przez 7 dni, po czym doustnie podano im paracetamol. Stężenie AST, ALT, wartość całkowitego statusu oksydacyjnego (TOS) oraz wskaźnik stresu oksydacyjnego (OSI) we krwi szczurów przyjmujących LBP, w porównaniu do grupy kontrolnej, uległy obniżeniu. Wzrosła natomiast wartość całkowitego statusu antyoksydacyjnego (TAS). Ponadto w badaniu histopatologicznym zauważono różnicę w uszkodzeniach wątroby I i III stopnia w grupie LBP i kontrolnej [103]. Parametry te uległy poprawie pod wpływem LBP także w szczurzym modelu zwłóknienia wątroby wywołanym tetrachlorometanem (CCl₄). Stwierdzono, że mechanizm działania hepatoprotekcyjnego LBP opierał się między innymi na zmniejszeniu ekspresji mRNA TNF- α , IL-1 β , MCP-1 oraz zahamowaniu ekspresji szlaków sygnałowych TLR/NF- κ B [104].

2.4.7. Działanie neuroprotekcyjne

Działanie neuroprotekcyjne owoców *L. barbarum* polega na:

- zapobieganiu chorobie Alzheimera (AD) przez bezpośredni wpływ na neurotoksyczność β -amyloidu, glutaminianu oraz hamowanie hiperhomocysteinemii [17; 105];
- zmniejszaniu ryzyka i powikłań udaru niedokrwinnego przez wpływ na poziom akwaporyny-4 i aktywność komórek glejowych, działanie przeciwutleniające i antyapoptotyczne, zahamowanie redukcji białka Bcl-2 oraz ekspresji białka Bax i kaspazy-3 [5];
- zapobieganiu chorobie Parkinsona (PD) najprawdopodobniej przez aktywność przeciwutleniającą, przeciwzapalną, hamowanie nieprawidłowej agregacji α -synukleiny i regulację autofagii w neuronach dopaminergicznych;
- ochronie hipokampa przez zahamowanie apoptozy, regenerację komórek i obniżanie stresu oksydacyjnego.

Uzyskano model myszy z AD, przez 6 tygodni podając im AlCl₃ oraz D-galaktozę. Następnie zwierzęta karmiono wodnym wyciągiem z *L. barbarum* (LB, 2 g/kg m. c.) przez 4 tygodnie. Po tym czasie poddano je testom behawioralnym, które wykazały, że u myszy leczonych LB ilość ruchów w pionie i poziomie wzrosła o ponad 25%, a ich czas przebywania na bieżni obrotowej w teście *rotarod* wydłużył się o 30% w porównaniu do myszy z AD. Ponadto myszy z AD poddane testowi Morrisa potrzebowały dwa razy więcej czasu na wydostanie się z wodnego labiryntu niż myszy w grupie kontrolnej i leczone LB. Zwierzęta z AD charakteryzowały się znacznie obniżonymi stężeniami acetylocholiny (ACh) i acetylotransferazy cholinowej w surowicy krwi i w podwzgórzu, podczas gdy przyjmowanie LB spowodowało ich wyraźny wzrost [92]. Dodatkowo testy w warunkach *in vitro* na komórkach guza chromochłonnego DPC-12, traktowanych kwasem L-glutaminowym (L-Glu)

wykazały wzrost przeżywalności komórek, spowolnienie apoptozy, zatrzymanie komórek w fazie G1 oraz zahamowanie powstawania RFT i depolaryzacji błony mitochondrialnej. Ponadto wyciąg LB wywołał wyrównanie ekspresji białek regulujących apoptozę Bcl-2 i Bax oraz zahamowanie aktywności kaspazy-3, -8 i -9 w komórkach eksponowanych na L-Glu [106]. W innych eksperymentach *in vitro* wykazano, że LBP wyizolowane z suszonych owoców goji w sposób zależny od dawki potrafią skutecznie hamować produkcję i agregację β -amyloidu przez zahamowanie ekspresji enzymu BACE-1 i stymulację ekspresji dezintegryno-metaloproteinazy ADAM-10 [107; 108].

Udowodniono również pozytywną aktywność owoców *L. barbarum* na mysim modelu udaru niedokrwinnego. Myszy przez 7 dni przyjmowały doustnie LBP (10, 20 i 40 mg/kg m. c.) lub nimodypinę (4 mg/kg m. c.), po czym wywołano u nich niedrożność środkowej tętnicy mózgowej (MCAO, ang. *Middle Cerebral Artery Occlusion*). Wstępne leczenie LBP znacząco poprawiło regionalny przepływ korowej krwi, zmniejszyło obszar objęty niedokrwieniem i stymulowało spontaniczną bioelektryczną czynność mózgu (badanie EEG), w sposób zależny od dawki. Ponadto zauważono słabsze upośledzenie pamięci i koordynacji ruchowej w grupie LBP oraz zahamowanie nadmiernej aktywacji mikrogleju i astrocytów po MCAO. Dalsze badania wykazały, że LBP tłumil indukowaną przez MCAO aktywację p65 NF- κ B i p38 MAPK oraz hamował ekspresję mediatorów prozapalnych w hipokampie [109]. Oprócz tego frakcja LBP znacznie obniżała poziom markerów stresu oksydacyjnego w tkance objętej niedokrwieniem oraz hamowała aktywność cytotoksycznego glutaminianu, przez wpływ na szlaki sygnałowe NR2B i NR2A i wydłużenie żywotności komórek dotkniętych niedotlenieniem [110].

Potencjalnie polisacharydy *L. barbarum* mogą również łagodzić objawy PD. Po wywołaniu modelu PD u myszy przez wstrzyknięcie metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyny (MPTP), przez pięć dni podawano im dootrzewnowo roztwór LBP (100 i 200 mg/kg m. c.). Myszy przyjmujące LBP odznaczały się większą sprawnością lokomotoryczną, koordynacją ruchową oraz poprawą pamięci przestrzennej. W grupie tej zaobserwowano również wzrost stężenia SOD, CAT, GPx w ciele nigrostriatalnym oraz zahamowanie nieprawidłowej agregacji α -synukleiny indukowanej przez MPTP. Leczenie LBP może również stymulować fosforylację AKT i kinazy serynowo - treoninowej (mTOR, ang. *Mammalian Target of Rapamycin*), biorącej udział w regulacji wzrostu, proliferacji, dojrzewania i różnicowania komórek układu nerwowego, aktywując oś sygnalizacyjną PTEN/AKT/mTOR [111].

W celu zbadania neuroprotekcijnego działania owoców *L. barbarum*, pierwotne neurony hipokampa wyizolowane ze szczurzych zarodków inkubowano z LBP w stężeniach od 100 do 600 μ g/ml, po czym poddano je toksycznemu działaniu sewofluranu. Komórki traktowane LBP wykazywały znacznie wyższą żywotność, zdolność proliferacji oraz zahamowanie apoptozy (w zależności od dawki) w porównaniu do komórek poddanych jedynie działaniu sewofluranu. Mechanizm działania LBP polegał na zwiększeniu ekspresji Bcl-2 i pERK1/2 oraz obniżeniu aktywności kaspazy 3 i Bax w sposób zależny od dawki w neuronach hipokampa [112]. Ochrona hipokampa przez

LBP odbywa się również przez regulację szlaku sygnałowego PI3K/Akt/mTOR [113], a także zahamowanie zależnych od kaspaz wewnętrznych (Bax, Bcl-2, cytochrom C, rozszczepiona kaspaza-3) i zewnętrznych (FADD, rozszczepiona kaspaza-8, Bid) kaskad apoptotycznych w warunkach niedotlenienia neuronów hipokampa [114].

2.4.8. Działanie ochronne na wzrok

Mechanizm ochrony wzroku przez owoce *L. barbarum* obejmuje między innymi redukcję stresu oksydacyjnego, zapobieganie uszkodzeniu i apoptozie komórek spowodowanym glutaminianem, działanie przeciwzapalne, działanie antyapoptotyczne, prawdopodobnie proliferację limfocytów, modulację autofagii i przetwarzania sygnału wzrokowego.

Wodne wyciągi z owoców *L. barbarum* (od 250 do 500 mg/kg m. c.) przez 7 dni doustnie podawano szczurom, u których za pomocą atropiny wywołano zespół suchego oka. Ekstrakty z owoców *L. barbarum* spowodowały znaczny wzrost objętości i wydzielania łez, a także usprawniły ich przepływ. Wyciąg w najwyższym stężeniu niemal całkowicie przywrócił nawilżenie oka do normalnego stanu i ustabilizował tworzenie filmu łzowego. Poza frakcją LBP ochronne działanie przypisuje się także betainie [115].

Retinopatie są powikłaniem cukrzycy, dlatego komórki ludzkiego nabłonka barwnikowego siatkówki (HRPE, ang. *Human Retinal Pigment Epithelium*) traktowano roztworem glukozy, po czym zmierzono przeczłonkowy opór elektryczny, który w warunkach hiperglikemii gwałtownie zmalał. Zastosowanie metanolowego wyciągu z jagód goji w stężeniu 1 mg/ml równocześnie z podaniem glukozy pozwoliło zachować prawidłowy opór elektryczny nabłonka. Ponadto zauważono hamujący wpływ wyciągu z owoców *L. barbarum* na aktywność cytozolowej izoformy enzymu cykazy adenylowej (cAMP). Działanie to przypisuje się taurynie obecnej w wyciągu [116]. W innym badaniu wykazano również działanie LBP chroniące przed stresem oksydacyjnym w cukrzycowym uszkodzeniu komórek nerwowych siatkówki [117].

Polisacharydy *L. barbarum* przeanalizowano również pod kątem wpływu na fotoreceptory. Przez 7 dni dożołądkowo podawano myszom roztwór LBP (150 lub 300 mg/kg m. c.), po czym wywołano uszkodzenie fotoreceptorów przez ekspozycję na światło. Badanie zmian czynnościowego potencjału powstającego w gałce ocznej pod wpływem światła wykazało poprawę funkcjonowania siatkówki u myszy wstępnie leczonych LBP w sposób zależny od dawki. Ponadto zmiany w gałce ocznej wywołane ekspozycją na światło, w tym utrata komórek fotoreceptorowych, kondensacja jąder, zwiększona liczba wakuoli mitochondriów i obrzęk tarczy błony zewnętrznej zostały wyraźnie złagodzone przez LBP. Polisacharydy *L. barbarum* zapobiegły również wytwarzaniu RFT, wzrostowi ekspresji mRNA Nrf2, mRNA reduktazy tioredoksyny (TrxR1) oraz spadkowi mRNA genu naprawy DNA polimerazy poli-(ADP-rybozy) (PARP14), co świadczy o niższym poziomie uszkodzenia komórek niż w u myszy przyjmujących jedynie PBS [118]. Polisacharydom przypisano funkcję ochronną na kilku etapach przekazywania sygnału wzrokowego u myszy z uszkodzonymi fotoreceptorami [119].

Frakcja LBP może zmniejszać wtórną degenerację aksonów przez hamowanie aktywacji mikrogleju lub

makrofagów po wykonaniu zabiegu częściowego przecięcia nerwu wzrokowego. Doświadczenie to przeprowadzono na szczurach, którym 7 dni przed zabiegiem podawano dożołądkowo 1 mg/kg m.c. wodnego wyciągu LBP [120]. Po uszkodzeniu nerwu wzrokowego poprzez stymulację elektryczną, leczenie LBP znacznie złagodziło obrażenia komórek mikrogleju, dzięki wzmożonej endogennej autofagii oraz modulacji szlaku MAPK [121].

2.4.9. Działanie opóźniające procesy starzenia

Za opóźnianie procesów starzenia odpowiedzialne są prawdopodobnie głównie polisacharydy występujące w owocach *L. barbarum*, choć działanie to przypisuje się również obecności betainy, kwasów fenolowych, karotenoidów, cerebrozydów, AA-28G, β -sitosterolu, flawonoidów i witamin. Mechanizmy tej aktywności nie są dokładnie poznane, jednak upatruje się ich we właściwościach przeciwutleniających, immunoregulujących, antyapoptotycznych oraz ochronnych na DNA [14].

Zarodki danio przegowanego poddano w warunkach *in vivo* ciągłej ekspozycji na różne stężenia LBP (1-4 mg/ml). Za pomocą akrydyny i SA- β -gal (β -galaktozydaza związana ze starzeniem się komórek) wykazano, że apoptoza i starzenie się komórek występowały głównie w okolicach głowy zarodka po 24 i 72 godzinach od zapłodnienia. Odporność na starzenie replikacyjne obserwowano przy niskich dawkach LBP, szczególnie przy stężeniu 3 mg/ml. Ponadto ekspresja genów białek związanych ze starzeniem się, takich jak p53, p21 i Bax, uległa zmniejszeniu, podczas gdy ligaza ubikwityny E3 specyficzna dla p53 (Mdm2) i geny odwrotnej transkryptazy i telomerazy (TERT) były stymulowane przez LBP. Wyniki wskazują, że w korzystnym wpływie LBP na apoptozę i starzenie się komórek może uczestniczyć szlak sygnałowy, w którym pośredniczy białko p53 [122]. Polisacharydy *L. barbarum* spowodowały również zahamowanie ekspresji białek p53 i p16, zwiększenie przeżywalności komórek i ich ilości w fazie S oraz zmniejszenie liczby komórek w fazie G0/G1 w badaniu na komórkach HUVEC, których starzenie się indukowano angiotensyną II [123].

Działanie zapobiegające starzeniu się zbadano przez ocenę wpływu wyciągów metanolowo-wodnych ponad dwudziestu odmian owoców *L. barbarum* na aktywność acetylocholinoesterazy (AChE) oraz butyrylocholinoesterazy (BChE). Wyciągi wykazały zdolność hamowania AChE od 29,9% do 46,3% oraz BChE od 4,9% do 27%. Właściwości te, szczególnie dla odmian najskuteczniej hamujących enzymy AChE i BChE, powiązano z wysoką zawartością karotenoidów [40].

W eksperymencie Yi i wsp. (2013) czterdzieści osiem myszy losowo podzielono na grupę kontrolną, grupę modelową, grupę codziennie przyjmującą doustnie niskie dawki LBP (wyciąg chlorometanowo-metanolowy, 1 g/kg m. c.) oraz grupę przyjmującą wysokie dawki LBP (3 g/kg m. c.) przez sześć tygodni. Wszystkim myszom poza grupą kontrolną równolegle podawano D-galaktozę w celu uzyskania modelu przedwczesnego starzenia się. Następnie zwierzęta poddano testowi, w którym umieszczano je na platformie stymulowanej w niektórych obszarach prądem elektrycznym. Myszy przyjmujące LBP doznawały mniejszej liczby wstrząsów elektrycznych niż starzejące

się myszy z grupy modelowej (szczególnie przy podaży wysokich dawek LBP), a okres przebywania myszy na platformie wydłużył się, co wskazuje na poprawę pamięci myszy i zdolności uczenia się pod wpływem LBP. Ilość produktów peroksydacji lipidów (LPO), lipofuscyny (LF) oraz monoaminoooksydazy B (MAO B) w tkance mózgowej myszy przyjmującej LBP była znacznie zmniejszona w porównaniu do grupy modelowej i kontrolnej. W grupie LBP zauważono również znaczny wzrost masy grasicy i śledziony, podczas gdy w grupie modelowej masa tych narządów malała [124]. Ten sam model indukcji starzenia się myszy zastosowano w badaniu, w którym po podaniu wodnych wyciągów LBP (10 ml/100 g - 40 ml/100 g dziennie) nastąpiło zależne od dawki wyrównanie stężeń SOD, CAT, GSH-Px, MDA we krwi oraz stężeń SOD i MDA w skórze myszy w porównaniu do grupy modelowej [125].

2.4.10. Działanie tonizujące

Działanie tonizujące *L. barbarum* wykazano w warunkach *in vivo*. Metanolowo-chloroformowe wyciągi LBP w stężeniu 50 mg/kg m. c. i 100 mg/kg m. c. podawano doustnie myszom, które poddano testowi wymuszonego pływania z obciążeniem. Kontrolni modelowej myszy zamiast LBP aplikowano roztwór soli fizjologicznej. Zwierzęta przyjmujące wysokie stężenie LBP wytrzymały próbę pływacką średnio dwa razy dłużej niż te z grupy modelowej i przyjmującej niskie dawki LBP. Ponadto myszy z tej grupy odznaczały się niższym stężeniem azotu mocznikowego w surowicy i wyższym stężeniem glikogenu w wątrobie w porównaniu do grupy modelowej [58]. Podobne wyniki testu otrzymano po dwudziestu ośmiu dniach stosowania LBP w dawkach od 100 do 400 mg/kg m. c. Oprócz wydłużonego czasu pływania i wyższego stężenia glikogenu u zwierząt zarejestrowano mniejszy wzrost stężenia mleczanu we krwi w porównaniu z grupą kontrolną, co sugeruje, że owoce *L. barbarum* mogą przyczyniać się do zwiększenia ich wytrzymałości fizycznej [126].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Amagase i wsp. (2008) pacjenci (35 osób powyżej osiemnastego roku życia) przez 14 dni spożywali sok z jagód goji (120 ml soku ze 150 g świeżych owoców) lub *placebo*. Po upływie tego czasu osoby przyjmujące sok deklarowały poprawę samopoczucia pod względem neurologicznym i psychologicznym (zdolność koncentracji na czynnościach, poczucie spokoju, dobrego zdrowia, zadowolenia i szczęścia, zwiększona sprawność umysłowa, zmniejszenie stresu oraz poprawa wyników sportowych), a także poprawę funkcjonowania przewodu pokarmowego. W grupie *placebo* nie zaobserwowano większych zmian samopoczucia. Połowa osób przyjmujących sok z jagód goji zauważyła spadek uczucia zmęczenia i przyływ energii w ciągu dnia, a 80% badanych deklarowało poprawę jakości snu. U części badanych kobiet nastąpiło złagodzenie dolegliwości powiązanych z cyklem menstruacyjnym [127]. Powyższe badanie kliniczne powtórzono na większej liczbie osób (161) przez dłuższy czas (14-30 dni), otrzymując podobne rezultaty. Wyniki wyżej wymienionych badań zebrano, wykonując metaanalizę [128].

3. Dane kliniczne i metaanalizy

Dotychczasowe metaanalizy danych klinicznych dotyczących wpływu samych owoców, polisacharydów lub soku z owoców *L. barbarum* na czynniki ryzyka tzw. chorób

niezakaźnych (ang. *non-communicable diseases*), czyli głównie chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy, nowotworów czy przewlekłych schorzeń dróg oddechowych, nie są jednoznaczne [20; 129-131]. Z podsumowania tego wyniku, że nie udowodniono dotychczas wpływu przetworów z owoców kolcowoju na redukcję masy ciała i ciśnienia krwi. Po ich zastosowaniu znacząco zmniejszało się stężenie glukozy na czczo [-0,36 mmol/l (-6,5 mg/dL); przedział ufności 95% (CI): -0,62, -0,10 mmol/l (-11,3, -1,8 mg/dL)] [129]. Natomiast stężenie cholesterolu całkowitego i trójglicerydów było niższe w grupach, którym suplementowano dietę przetworami z *L. barbarum*, ale wyniki nie były znamienne statystycznie [129; 130] lub były niejednoznaczne ze względu na brak jednorodności grup [20]. Efekt hipolipemizujący może występować u osób starszych lub w średnim wieku po trzech miesiącach stosowania [20]. Jednocześnie niektóre raporty wskazują na wzrost stężenia frakcji HDL cholesterolu i redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [132]. Mimo że Amagase i wsp. (2011) stwierdzili, że sok z owoców kolcowoju zwiększa tempo metabolizmu i redukuje obwód talii, to badanie to obejmowało niewielką liczbę pacjentów, było zbyt krótkie (14 dni), a sok aplikowano jednorazowo. Dlatego wywnioskowano, że konieczna jest długoterminowa interwencja w celu potwierdzenia skuteczności i określenia mechanizmów działania [133]. Działanie antyoksydacyjne opisane wcześniej było podstawą dla hipotezy o aktywności neuroprotektynowej kolcowoju oraz przeprowadzenia randomizowanego badania klinicznego w grupie 50 pacjentów z barwnikowym zapaleniem siatkówki. Przez 12 miesięcy podawano wyciąg z owoców goji w postaci granulek, co pozwoliło na zachowanie ostrości widzenia i struktury plamki żółtej. Dzięki temu możliwe jest zminimalizowanie pogorszenia czynności narządu wzroku [134], w tym opóźnienie wystąpienia zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem [135]. Między innymi za to działanie może odpowiadać zeaksantyna wyizolowana z owoców *L. barbarum* [136-139]. Mimo badań klinicznych, w których ustalono, że w grupie otrzymującej przetwory z *L. barbarum* nastąpiła poprawa w zakresie zmęczenia, zawrotów głowy i jakości snu w porównaniu z *placebo*, istnieje potrzeba dalszych testów potwierdzających wpływ owoców goji na ogólne samopoczucie [128]. Pewnym ograniczeniem może być fakt, że owoce kolcowoju stanowią często składnik złożonych mieszanek ziółowych, m. in. Yangyin Tiliuo, służących do przygotowywania odwarów w medycynie chińskiej [140]. Z tego powodu nie ma możliwości jednoznacznej oceny skuteczności klinicznej owoców goji jako pojedynczego surowca. Podobnie brakuje danych na temat wpływu związków tej substancji roślinnej na zmiany mikroflory jelitowej. Można jedynie przypuszczać, że znaczna zawartość polisacharydów kształtuje mikrobiom, ale jak dotąd tego typu doniesienia bazują jedynie na modelach zwierzęcych [141-146].

4. Wnioski

Liczne badania *in vivo* na ludziach i zwierzętach czy badania *in vitro* potwierdziły szerokie spektrum działania jagód goji. Jak dotąd, najszerzej udokumentowane zostały właściwości antyoksydacyjne *L. barbarum*. Potwierdzono również wpływ *L. barbarum* na stymulację układu

immunologicznego, skuteczność wobec drobnoustrojów, poprawę profilu glikemicznego i lipidemicznego u ludzi i zwierząt oraz ochronę neuronów przed skutkami uszkodzeń i starzenia. Zaobserwowano też złagodzenie powikłań uszkodzenia nerwu wzrokowego lub fotoreceptorów u zwierząt oraz działanie przeciwzapalne, szczególnie w chorobach wątroby.

W przytoczonych badaniach analizowano głównie aktywność metanolowych, etanolowych lub wodnych wyciągów z owoców *L. barbarum*, które w warunkach *in vivo* stosowano doustnie, dożyłkowo lub dootrzewnowo. Najczęstszy przedmiot badań stanowiły wodne i metanolowe frakcje polisacharydów *L. barbarum*, gdyż polisacharydy uznawane są za najaktywniejsze związki występujące w jagodach goji, determinujące ich szerokie spektrum działania. Kolejną grupą charakteryzującą się wysoką bioaktywnością były flawonoidy i kwasy fenolowe, odgrywające znaczną rolę w usuwaniu wolnych rodników i łagodzeniu stanu zapalnego. Najwyższą ich zawartość, a tym samym najwyższą skuteczność, odnotowano w wyciągu metanolowym (frakcja octanu etylu) i dichlorometanowym. Według Farmakopei Polskiej XII owoce kolcowoju pospolitego (*Lycii fructus*) są standaryzowane na zawartość rutyny i skopoletyny [118].

W TCM jagody goji stanowią częsty składnik mieszanek ziołowych. Najczęściej stosowane są w stosunku 6-18 g na 100 g wysuszonego materiału roślinnego. Przyjmuje się je w postaci nalewek, naparów bądź odwarów, w których zawartość owoców goji wynosi ok. 5-15 g/100 ml, co odpowiada 25-120 g substancji roślinnej [29, 37, 81]. Przeznaczeniem spożywania przetworów z jagód goji w TCM jest hamowanie starzenia się organizmu, zmniejszanie uczucia zmęczenia, wzmacnianie odporności, a także łagodzenie schorzeń metabolicznych związanych z wiekiem (hiperglikemia, hiperlipidemia) i zapalnych, chorób oczu, wątroby, nerek oraz zaburzeń płodności [28]. Dotychczas pacjenci, u których zauważono poprawę samopoczucia i parametrów markerów stanu zapalnego, glikemii i lipidemii, spożywali przetwory ze świeżej substancji roślinnej w ilości odpowiadającej dawce leczniczej tych owoców w TCM [28, 76, 77, 84, 128]. Dodatkowo, przytoczone w niniejszej pracy badania wykazały szersze potencjalne kierunki działania wyciągów z owoców *L. barbarum* niż te wykorzystywane w TCM, jak na przykład aktywność przeciwnowotworową, przeciwdrobnoustrojową czy zapobieganie chorobie Alzheimera i Parkinsona.

Informacje zdobyte podczas przeglądu literatury częściowo uzasadniają kierunki i formy stosowania owoców kolcowoju w TCM, choć liczba badań klinicznych wciąż jest niewystarczająca do potwierdzenia ich pełnej skuteczności. W celu uznania ustaleń niektórych badań klinicznych dalsze wysokiej jakości randomizowane eksperymenty z większą liczbą uczestników powinny zostać przeprowadzone w różnych regionach i grupach etnicznych. Wciąż słabo poznany obszar jest wpływ na ludzką mikroflorę jelitową, zwłaszcza polisacharydów kolcowoju. Z drugiej strony dokonane analizy właściwości jego owoców sugerują, że mogą one stanowić ogólnodostępną terapeutyczną substancję roślinną o wielokierunkowym działaniu. Ze względu na liczne doniesienia o właściwościach polisacharydów czy karotenoidów obecnych w owocach kolcowoju, istnieje potrzeba poszukiwania związków z innych klas, które również mogą wpływać na procesy

biochemiczne i determinować właściwości tej substancji roślinnej. Niektóre z nich, choć już wyizolowane i zidentyfikowane, zostały poddane badaniom w bardzo ograniczonym stopniu, stąd wciąż istnieje potrzeba wyznaczania ich kierunków działania.

Wkład autorski: Koncepcja, MEC; metodologia, MEC; poszukiwanie danych, MK; zasoby, MK i MEC; weryfikacja danych, MEC; pisanie - opracowanie pierwotnej wersji manuskryptu, MK; pisanie - recenzja i redakcja, MEC; wizualizacja, MK; nadzór, MEC; administracja projektem, MEC. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Bibliografia

1. Seneta, W., Dendrologia; Dział Wydawnictw SGGW: Warszawa, 1967.
2. Yao, R.; Heinrich, M.; Weckerle, C. S. The genus *Lycium* as food and medicine: a botanical, ethnobotanical and historical review. *J. Ethnopharmacol.* 2018, 212, 50-66. DOI: 10.1016/j.jep.2017.10.010.
3. Schmiedel, D. A.-V. D. R., 2019. European Pharmacopoeia, 10th Edition 2019. Deutscher Apotheker Verlag.
4. Farmakopea Polska XII, 2020. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych, Produktów Biobójczych, Warszawa.
5. Chang, R. C. C.; So, K. F., *Lycium barbarum* and human health; Springer Netherlands, 2015.
6. Lim, T. K., Edible medicinal and non-medicinal plants: Fruits; Springer Netherlands, 2013.
7. Adamowicz, A., Orgelbrand, S., Encyklopedia powszechna; Wydawn. Artystyczne i Filmowe, 1865.
8. Miejski Ogród Botaniczny w Zabrze; Available online: https://mob.zabrze.pl/wp-content/uploads/2020/02/lycium_barbarum_L.pdf (accessed on 20.03.2024).
9. Harsh, M. Tropane alkaloids from *Lycium barbarum* Linn. *in vivo* and *in vitro*. 1989.
10. Marosz, A. Owoce jagody goji (*Lycium barbarum* i *Lycium chinense*) - nowe możliwości dla ogrodnictwa czy zagrożenie dla konsumentów? *Ann. Hort.* 2017, 27, 19-30. DOI: 10.24326/ah.2017.1.3.
11. Kokotkiewicz, A.; Migas, P.; Stefanowicz, J.; Luczkiewicz, M.; Krauze-Baranowska, M. Densitometric TLC analysis for the control of tropane and steroidal alkaloids in *Lycium barbarum*. *Food Chem.* 2017, 221, 535-540. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.11.142.
12. Haratym, W.; Weryszko-Chmielewska, E.; Żuraw, B.; Tietze, M. Krzewy o właściwościach trujących. *Alergoprofil* 2013, 9(4), 26-34.
13. Kwok, S. S.; Bu, Y.; Lo, A. C.; Chan, T. C.; So, K. F.; Lai, J. S.; Shih, K. C. A systematic review of potential therapeutic use of *Lycium barbarum* polysaccharides in disease. *Biomed. Res. Int.* 2019, 2019, 4615745.

- DOI: 10.1155/2019/4615745.
14. Gao, Y.; Wei, Y.; Wang, Y.; Gao, F.; Chen, Z. *Lycium barbarum*: a traditional Chinese herb and a promising anti-aging agent. *Aging Dis.* **2017**, *8*(6), 778-791. DOI: 10.14336/ad.2017.0725.
 15. Ni, J.; Au, M.; Kong, H.; Wang, X.; Wen, C. *Lycium barbarum* polysaccharides in ageing and its potential use for prevention and treatment of osteoarthritis: a systematic review. *BMC Complement. Med. Ther.* **2021**, *21*(1), 212. DOI: 10.1186/s12906-021-03385-0.
 16. Yang, C.; Zhao, Q.; Li, S.; Pu, L.; Yu, L.; Liu, Y.; Lai, X. Effects of *Lycium barbarum* L. polysaccharides on vascular retinopathy: an insight review. *Molecules* **2022**, *27*(17). DOI: 10.3390/molecules27175628.
 17. Xing, X.; Liu, F.; Xiao, J.; So, K. F. Neuro-protective mechanisms of *Lycium barbarum*. *Neuromolecular Med.* **2016**, *18*(3), 253-263. DOI: 10.1007/s12017-016-8393-y.
 18. Huang, Y.; Zhang, X.; Chen, L.; Ren, B. X.; Tang, F. R. *Lycium barbarum* ameliorates neural damage induced by experimental ischemic stroke and radiation exposure. *Front Biosci (Landmark Ed)* **2023**, *28*(2), 38. DOI: 10.31083/j.fbl2802038.
 19. Li, J.; Guo, H.; Dong, Y.; Yuan, S.; Wei, X.; Zhang, Y.; Dong, L.; Wang, F.; Bai, T.; Yang, Y. Polysaccharides from Chinese herbal medicine: a review on the hepatoprotective and molecular mechanism. *Chin. J. Nat. Med.* **2024**, *22*(1), 4-14. DOI: 10.1016/s1875-5364(24)60558-3.
 20. Zhou, B.; Xia, H.; Yang, L.; Wang, S.; Sun, G. The effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on the glucose and lipid metabolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Nutr. Assoc.* **2022**, *41*(6), 618-626. DOI: 10.1080/07315724.2021.1925996.
 21. Liu, H.; Cui, B.; Zhang, Z. Mechanism of glycometabolism regulation by bioactive compounds from the fruits of *Lycium barbarum*: a review. *Food Res. Int.* **2022**, *159*, 111408. DOI: 10.1016/j.foodres.2022.111408.
 22. Teixeira, F.; Silva, A. M.; Delerue-Matos, C.; Rodrigues, F. *Lycium barbarum* berries (Solanaceae) as source of bioactive compounds for healthy purposes: a review. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*(5), 4777. DOI: 10.3390/ijms24054777.
 23. Cao, C.; Wang, Z.; Gong, G.; Huang, W.; Huang, L.; Song, S.; Zhu, B. Effects of *Lycium barbarum* polysaccharides on immunity and metabolic syndrome associated with the modulation of gut microbiota: a review. *Foods* **2022**, *11*(20). DOI: 10.3390/foods11203177.
 24. Xiao, Z.; Deng, Q.; Zhou, W.; Zhang, Y. Immune activities of polysaccharides isolated from *Lycium barbarum* L. What do we know so far? *Pharmacol. Therapeut.* **2022**, *229*, 107921. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107921.
 25. Tian, X.; Liang, T.; Liu, Y.; Ding, G.; Zhang, F.; Ma, Z. Extraction, structural characterization, and biological functions of *Lycium barbarum* polysaccharides: a review. *Biomolecules* **2019**, *9*(9). DOI: 10.3390/biom9090389.
 26. Yu, Z.; Xia, M.; Lan, J.; Yang, L.; Wang, Z.; Wang, R.; Tao, H.; Shi, Y. A comprehensive review on the ethnobotany, phytochemistry, pharmacology and quality control of the genus *Lycium* in China. *Food Funct.* **2023**, *14*(7), 2998-3025. DOI: 10.1039/d2fo03791b.
 27. MapChart; Available online: <https://www.mapchart.net/> (accessed on 20.03.2024).
 28. Amagase, H.; Farnsworth, N. R. A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of *Lycium barbarum* fruit (Goji). *Int. Food Res. J.* **2011**, *44*(7), 1702-1717. DOI: 10.1016/j.foodres.2011.03.027.
 29. Healthcare, T., *PDR for herbal medicines*; Montvale: Thomson Healthcare, **2004**.
 30. 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*(1), 7-19. DOI: 10.1055/s-0029-1186218.
 31. Yao, R.; Heinrich, M.; Zou, Y.; Reich, E.; Zhang, X.; Chen, Y.; Weckerle, C. S. Quality variation of goji (Fruits of *Lycium* spp.) in China: a comparative morphological and metabolomic analysis. *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*. DOI: 10.3389/fphar.2018.00151.
 32. Jin, M.; Huang, Q.; Zhao, K.; Shang, P. Biological activities and potential health benefit effects of polysaccharides isolated from *Lycium barbarum* L. *Int. J. Biol. Macromol.* **2013**, *54*, 16-23. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2012.11.023.
 33. Zhu, M.; Jinggang, M.; Changsheng, H.; Haiping, X.; Ning, M.; Caijiao, W. Extraction, characterization of polysaccharides from *Lycium barbarum* and its effect on bone gene expression in rats. *Carbohydr. Polym.* **2010**, *80*(3), 672-676. DOI: 10.1016/j.carbpol.2009.11.038.
 34. Wu, H. T.; He, X. J.; Hong, Y. K.; Ma, T.; Xu, Y. P.; Li, H. H. Chemical characterization of *Lycium barbarum* polysaccharides and its inhibition against liver oxidative injury of high-fat mice. *Int. J. Biol. Macromol.* **2010**, *46*(5), 540-543. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2010.02.010.
 35. Ke, M.; Zhang, X.-J.; Han, Z.-H.; Yu, H.-Y.; Lin, Y.; Zhang, W.-G.; Sun, F.-H.; Wang, T.-J. Extraction, purification of *Lycium barbarum* polysaccharides and bioactivity of purified fraction. *Carbohydr. Polym.* **2011**, *86*(1), 136-141. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.04.023.
 36. Redgwell, R. J.; Curti, D.; Wang, J.; Dobruchowska, J. M.; Gerwig, G. J.; Kamerling, J. P.; Bucheli, P. Cell wall polysaccharides of Chinese wolfberry (*Lycium barbarum*): Part 2. Characterisation of arabinogalactan-proteins. *Carbohydrate Polymers* **2011**, *84*(3), 1075-1083. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.12.071.
 37. Redgwell, R. J.; Curti, D.; Wang, J.; Dobruchowska, J. M.; Gerwig, G. J.; Kamerling, J. P.; Bucheli, P. Cell wall polysaccharides of Chinese wolfberry (*Lycium barbarum*): Part 1. Characterisation of soluble and insoluble polymer fractions. *Carbohydr. Polym.* **2011**, *84*(4), 1344-1349. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.

- 01.032.
38. Qian, D.; Zhao, Y.; Yang, G.; Huang, L. Systematic review of chemical constituents in the genus *Lycium* (Solanaceae). *Molecules* **2017**, *22*(6), 911. DOI: 10.3390/molecules22060911.
 39. Wu, D.-T.; Guo, H.; Lin, S.; Lam, S.-C.; Zhao, L.; Lin, D.-R.; Qin, W. Review of the structural characterization, quality evaluation, and industrial application of *Lycium barbarum* polysaccharides. *Trends Food Sci. Technol.* **2018**, *79*, 171-183. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.07.016.
 40. Wojdyto, A.; Nowicka, P.; Bąbelewski, P. Phenolic and carotenoid profile of new goji cultivars and their anti-hyperglycemic, anti-aging and antioxidant properties. *J. Funct. Foods* **2018**, *48*, 632-642. DOI: 10.1016/j.jff.2018.07.061.
 41. Inbaraj, B. S.; Lu, H.; Hung, C. F.; Wu, W. B.; Lin, C. L.; Chen, B. H. Determination of carotenoids and their esters in fruits of *Lycium barbarum* Linnaeus by HPLC-DAD-APCI-MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *47*(4), 812-818. DOI: 10.1016/j.jpba.2008.04.001.
 42. Wang, C. C.; Chang, S. C.; Inbaraj, B. S.; Chen, B. H. Isolation of carotenoids, flavonoids and polysaccharides from *Lycium barbarum* L. and evaluation of antioxidant activity. *Food Chem.* **2010**, *120*(1), 184-192. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.10.005.
 43. Pires, T. C. S. P.; Dias, M. I.; Barros, L.; Calhelha, R. C.; Alves, M. J.; Santos-Buelga, C.; Ferreira, I. C. F. R. Phenolic compounds profile, nutritional compounds and bioactive properties of *Lycium barbarum* L.: A comparative study with stems and fruits. *Ind. Crops Prod.* **2018**, *122*, 574-581. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.06.046.
 44. Tripodo, G.; Ibáñez, E.; Cifuentes, A.; Gilbert-López, B.; Fanali, C. Optimization of pressurized liquid extraction by response surface methodology of goji berry (*Lycium barbarum* L.) phenolic bioactive compounds. *Electrophoresis* **2018**, *39*(13), 1673-1682. DOI: 10.1002/elps.201700448.
 45. Toyoda-Ono, Y.; Maeda, M.; Nakao, M.; Yoshimura, M.; Sugiura-Tomimori, N.; Fukami, H. 2-O-(β-D-Glucopyranosyl)ascorbic acid, a novel ascorbic acid analogue isolated from *Lycium* fruit. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*(7), 2092-2096. DOI: 10.1021/jf035445w.
 46. Guo, M.; Shi, T.; Duan, Y.; Zhu, J.; Li, J.; Cao, Y. Investigation of amino acids in wolfberry fruit (*Lycium barbarum*) by solid-phase extraction and liquid chromatography with precolumn derivatization. *J. Food Compos. Anal.* **2015**, *42*, 84-90. DOI: 10.1016/j.jfca.2015.03.004.
 47. Yao, X.; Peng, Y.; Xu, L.-J.; Li, L.; Wu, Q.-L.; Xiao, P.-G. Phytochemical and biological studies of *Lycium* medicinal plants. *Chem. Biodiversity* **2011**, *8*(6), 976-1010. DOI: 10.1002/cbdv.201000018.
 48. Zhou, Z. Q.; Fan, H. X.; He, R. R.; Xiao, J.; Tsoi, B.; Lan, K. H.; Kurihara, H.; So, K. F.; Yao, X. S.; Gao, H. Lycibarbarspermidines A-O, new dicaffeoylspermidine derivatives from wolfberry, with activities against Alzheimer's disease and oxidation. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*(11), 2223-2237. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b05274.
 49. Gao, Z.; Ali, Z.; Khan, I. A. Glycerogalactolipids from the fruit of *Lycium barbarum*. *Phytochemistry* **2008**, *69*(16), 2856-2861. DOI: 10.1016/j.phytochem.2008.09.002.
 50. Gao, K.; Ma, D.; Cheng, Y.; Tian, X.; Lu, Y.; Du, X.; Tang, H.; Chen, J. Three new dimers and two monomers of phenolic amides from the fruits of *Lycium barbarum* and their antioxidant activities. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*(4), 1067-1075. DOI: 10.1021/jf5049222.
 51. Wang, K.; Sasaki, T.; Li, W.; Li, Q.; Wang, Y.; Asada, Y.; Kato, H.; Koike, K. Two novel steroidal alkaloid glycosides from the seeds of *Lycium barbarum*. *Chem. Biodiv.* **2011**, *8*(12), 2277-2284. DOI: 10.1002/cbdv.201000293.
 52. Masci, A.; Carradori, S.; Casadei, M. A.; Paolicelli, P.; Petralito, S.; Ragno, R.; Cesa, S. *Lycium barbarum* polysaccharides: extraction, purification, structural characterisation and evidence about hypoglycaemic and hypolipidaemic effects. A review. *Food Chem.* **2018**, *254*, 377-389. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.01.176.
 53. Wang, W.-F.; Yang, J.-L.; Shi, Y.-P. Quality evaluation of six bioactive constituents in goji berry based on capillary electrophoresis field amplified sample stacking. *Electrophoresis* **2018**, *39*(16), 2117-2124. DOI: 10.1002/elps.201800102.
 54. Zhou, Z.-Q.; Xiao, J.; Fan, H.-X.; Yu, Y.; He, R.-R.; Feng, X.-L.; Kurihara, H.; So, K.-F.; Yao, X.-S.; Gao, H. Polyphenols from wolfberry and their bioactivities. *Food Chem.* **2017**, *214*, 644-654. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.07.105.
 55. Inbaraj, B. S.; Lu, H.; Kao, T. H.; Chen, B. H. Simultaneous determination of phenolic acids and flavonoids in *Lycium barbarum* Linnaeus by HPLC-DAD-ESI-MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2010**, *51*(3), 549-556. DOI: 10.1016/j.jpba.2009.09.006.
 56. Rodrigues Sá, R.; da Cruz Caldas, J.; de Andrade Santana, D.; Vieira Lopes, M.; dos Santos, W. N. L.; Graças Andrade Korn, M.; de Freitas Santos Júnior, A. Multielementar/centesimal composition and determination of bioactive phenolics in dried fruits and capsules containing goji berries (*Lycium barbarum* L.). *Food Chem.* **2019**, *273*, 15-23. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.05.124.
 57. Kulczyński, B.; Gramza-Michałowska, A. Goji berry (*Lycium barbarum*): composition and health effects - a review. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* **2016**, *66*(2), 67-75. DOI: 10.1515/pjfn-2015-0040.
 58. Montesano, D.; Rocchetti, G.; Cossignani, L.; Lucini, L.; Simonetti, M. S.; Blasia, F. Italian *Lycium barbarum* L. berry: chemical characterization and nutraceutical value. *Nat. Prod. Commun.* **2018**, *13*(9), 1934578X1801300913. DOI: 10.1177/1934578x1801300913.
 59. Taulavuori, K.; Julkunen-Tiitto, R.; Hyöky, V.; Taulavuori, E. Blue Mood for Superfood. *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*(6), 1934578X1300800627. DOI: 10.1177/1934578x1300800627.

60. Tan, F.; Chen, Y.; Tan, X.; Ma, Y.; Peng, Y. Chinese materia medica used in medicinal diets. *J. Ethnopharmacol.* **2017**, *206*, 40-54. DOI: 10.1016/j.jep.2017.05.021.
61. Dafni, A.; Yaniv, Z. Solanaceae as medicinal plants in Israel. *J. Ethnopharmacol.* **1994**, *44(1)*, 11-18. DOI: 10.1016/0378-8741(94)90093-0.
62. Magiera, S.; Zaręba, M. Chromatographic determination of phenolic acids and flavonoids in *Lycium barbarum* L. and evaluation of antioxidant activity. *Food Anal. Methods* **2015**, *8(10)*, 2665-2674. DOI: 10.1007/s12161-015-0166-y.
63. Lin, C. L.; Wang, C. C.; Chang, S. C.; Inbaraj, B. S.; Chen, B. H. Antioxidative activity of polysaccharide fractions isolated from *Lycium barbarum* Linnaeus. *Int. J. Biol. Macromol.* **2009**, *45(2)*, 146-151. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2009.04.014.
64. Benchennouf, A.; Grigorakis, S.; Loupassaki, S.; Kokkalou, E. Phytochemical analysis and antioxidant activity of *Lycium barbarum* (Goji) cultivated in Greece. *Pharm. Biol.* **2017**, *55(1)*, 596-602. DOI: 10.1080/13880209.2016.1265987.
65. Li, X. M.; Li, X. L.; Zhou, A. G. Evaluation of antioxidant activity of the polysaccharides extracted from *Lycium barbarum* fruits in vitro. *Eur. Polym. J.* **2007**, *43(2)*, 488-497. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2006.10.025.
66. Le, K.; Chiu, F.; Ng, K. Identification and quantification of antioxidants in *Fructus lycii*. *Food Chem.* **2007**, *105(1)*, 353-363. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.11.063.
67. Vicente, O.; Boscaiu, M. Flavonoids: antioxidant compounds for plant defence... and for a healthy human diet. *Not. Bot. Horti Agrobot.* **2018**, *46(1)*, 14-21. DOI: 10.15835/nbha46110992.
68. Zhishen, J.; Mengcheng, T.; Jianming, W. The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chem.* **1999**, *64(4)*, 555-559. DOI: 10.1016/S0308-8146(98)00102-2.
69. Trevithick-Sutton, C. C.; Foote, C. S.; Collins, M.; Trevithick, J. R. The retinal carotenoids zeaxanthin and lutein scavenge superoxide and hydroxyl radicals: a chemiluminescence and ESR study. *Mol. Vis.* **2006**, *12(12)*, 1127-1135.
70. Liang, B.; Peng, L.; Li, R.; Li, H.; Mo, Z.; Dai, X.; Jiang, N.; Liu, Q.; Zhang, E.; Deng, H.; Li, Z.; Zhu, H. *Lycium barbarum* polysaccharide protects HSF cells against ultraviolet-induced damage through the activation of Nrf2. *Cell. Mol. Biol. Lett.* **2018**, *23*, 18. DOI: 10.1186/s11658-018-0084-2.
71. Li, H.; Li, Z.; Peng, L.; Jiang, N.; Liu, Q.; Zhang, E.; Liang, B.; Li, R.; Zhu, H. *Lycium barbarum* polysaccharide protects human keratinocytes against UVB-induced photo-damage. *Free Radic. Res.* **2017**, *51(2)*, 200-210. DOI: 10.1080/10715762.2017.1294755.
72. Yang, Y.; Li, W.; Li, Y.; Wang, Q.; Gao, L.; Zhao, J. Dietary *Lycium barbarum* polysaccharide induces Nrf2/ARE pathway and ameliorates Insulin resistance induced by high-fat via activation of PI3K/AKT signaling. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**, *2014*, 145641. DOI: 10.1155/2014/145641.
73. Niu, A.-j.; Wu, J.-m.; Yu, D.-h.; Wang, R. Protective effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on oxidative damage in skeletal muscle of exhaustive exercise rats. *Int. J. Biol. Macromol.* **2008**, *42(5)*, 447-449. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2008.02.003.
74. Zhao, R.; Hao, W.; Ma, B.; Chen, Z. Improvement effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on sub-health mice. *Iran. J. Basic Med. Sci.* **2015**, *18(12)*, 1245-1252.
75. Wang, S.-F.; Liu, X.; Ding, M.-Y.; Ma, S.; Zhao, J.; Wang, Y.; Li, S. 2-O-B-d-glucopyranosyl-l-ascorbic acid, a novel vitamin C derivative from *Lycium barbarum*, prevents oxidative stress. *Redox Biol.* **2019**, *24*, 101173. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101173.
76. Amagase, H.; Sun, B.; Borek, C. *Lycium barbarum* (goji) juice improves in vivo antioxidant biomarkers in serum of healthy adults. *Nutr. Res.* **2009**, *29(1)*, 19-25. DOI: 10.1016/j.nutres.2008.11.005.
77. Wu, W.-B.; Hung, D.-K.; Chang, F.-W.; Ong, E.-T.; Chen, B.-H. Anti-inflammatory and anti-angiogenic effects of flavonoids isolated from *Lycium barbarum* Linnaeus on human umbilical vein endothelial cells. *Food Funct.* **2012**, *3(10)*, 1068-1081. DOI: 10.1039/C2FO30051F.
78. Liu, Y.; Lv, J.; Yang, B.; Liu, F.; Tian, Z.; Cai, Y.; Yang, D.; Ouyang, J.; Sun, F.; Shi, Y.; Xia, P. *Lycium barbarum* polysaccharide attenuates type II collagen-induced arthritis in mice. *Int. J. Biol. Macromol.* **2015**, *78*, 318-323. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.04.025.
79. Cheng, J.; Zhou, Z. W.; Sheng, H. P.; He, L. J.; Fan, X. W.; He, Z. X.; Sun, T.; Zhang, X.; Zhao, R. J.; Gu, L.; Cao, C.; Zhou, S. F. An evidence-based update on the pharmacological activities and possible molecular targets of *Lycium barbarum* polysaccharides. *Drug Des. Devel. Ther.* **2015**, *9*, 33-78. DOI: 10.2147/dddt.S72892.
80. Zhang, X. R.; Zhou, W. X.; Zhang, Y. X.; Qi, C. H.; Yan, H.; Wang, Z. F.; Wang, B. Macrophages, rather than T and B cells are principal immunostimulatory target cells of *Lycium barbarum* L. polysaccharide LBP4-OL. *J. Ethnopharmacol.* **2011**, *136(3)*, 465-472. DOI: 10.1016/j.jep.2011.04.054.
81. Deng, X.; Liu, Q.; Fu, Y.; Luo, X.; Hu, M.; Ma, F.; Wang, Q.; Lai, X.; Zhou, L. Effects of *Lycium barbarum* polysaccharides with different molecular weights on function of RAW264.7 macrophages. *Food Agric. Immunol.* **2018**, *29(1)*, 808-820. DOI: 10.1080/09540105.2018.1457628.
82. Zhu, J.; Zhao, L.-H.; Zhao, X.-P.; Chen, Z. *Lycium barbarum* polysaccharides regulate phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells. *Cell Biol. Int.* **2007**, *31(6)*, 615-619. DOI: 10.1016/j.cellbi.2006.12.002.
83. Amagase, H. S.; Bixuang, S.; Nance, D. M. Immunomodulatory effects of a standardized *Lycium barbarum* fruit juice in Chinese older healthy human subjects. *J. Med. Food* **2009**, *12(5)*, 1159-1165. DOI: 10.1089/jmf.2008.0300.

84. Vidal, K.; Bucheli, P.; Gao, Q.; Moulin, J.; Shen, L.-S.; Wang, J.; Blum, S.; Benyacoub, J. Immunomodulatory effects of dietary supplementation with a milk-based wolfberry formulation in healthy elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rejuvenation Res.* **2012**, *15*(1), 89-97. DOI: 10.1089/rej.2011.1241.
85. Alassadi, I. J.; Sabah, F. S.; Alrubaie, L. A. Isolation of flavonoid compound from iraqi awsaj plant (*Lycium barbarum* L.) fruits and the study of its antibacterial activity. *Eur. Sci. J.* **2015**, *11*(24).
86. Wang, J.; Hu, Y.; Wang, D.; Zhang, F.; Zhao, X.; Abula, S.; Fan, Y.; Guo, L. *Lycium barbarum* polysaccharide inhibits the infectivity of Newcastle disease virus to chicken embryo fibroblast. *Int. J. Biol. Macromol.* **2010**, *46*(2), 212-216. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2009.11.011.
87. Cai, H.; Yang, X.; Cai, Q.; Ren, B.; Qiu, H.; Yao, Z. *Lycium barbarum* L. polysaccharide (LBP) reduces glucose uptake via down-regulation of SGLT-1 in Caco2 cell. *Molecules* **2017**, *22*(2), 341. DOI: 10.3390/molecules22020341.
88. Tang, H.-L.; Chen, C.; Wang, S.-K.; Sun, G.-J. Biochemical analysis and hypoglycemic activity of a polysaccharide isolated from the fruit of *Lycium barbarum* L. *Int. J. Biol. Macromol.* **2015**, *77*, 235-242. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.03.026.
89. Zhao, R.; Qiu, B.; Li, Q.; Zhang, T.; Zhao, H.; Chen, Z.; Cai, Y.; Ruan, H.; Ge, W.; Zheng, X. LBP-4a improves insulin resistance via translocation and activation of GLUT4 in OLETF rats. *Food Funct.* **2014**, *5*(4), 811-820. DOI: 10.1039/C3FO60602C.
90. Zhao, R.; Gao, X.; Zhang, T.; Li, X. Effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on type 2 diabetes mellitus rats by regulating biological rhythms. *Iran. J. Basic Med. Sci.* **2016**, *19*(9), 1024-1030.
91. Zou, S.; Zhang, X.; Yao, W.; Niu, Y.; Gao, X. Structure characterization and hypoglycemic activity of a polysaccharide isolated from the fruit of *Lycium barbarum* L. *Carbohydr. Polym.* **2010**, *80*(4), 1161-1167. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.01.038.
92. Zhu, J.; Liu, W.; Yu, J.; Zou, S.; Wang, J.; Yao, W.; Gao, X. Characterization and hypoglycemic effect of a polysaccharide extracted from the fruit of *Lycium barbarum* L. *Carbohydr. Polym.* **2013**, *98*(1), 8-16. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.04.057.
93. Kou, L.; Du, M.; Zhang, C.; Dai, Z.; Li, X.; Zhang, B. The hypoglycemic, hypolipidemic, and anti-diabetic nephritic activities of zeaxanthin in diet-streptozotocin-induced diabetic Sprague Dawley rats. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2017**, *182*(3), 944-955. DOI: 10.1007/s12010-016-2372-5.
94. Cui, G.; Jing, L.; Feng, Q.; Xiao, Y.; Putheti, R. Anti-hyperglycemic activity of a polysaccharide fraction from *Lycium barbarum*. *Afr. J. Biomed. Res.* **2010**, *13*(1), 55-59.
95. Jing, L.; Yin, L. Antihyperglycemic activity of polysaccharide from *Lycium barbarum*. *J. Med. Plant Res.* **2010**, *4*(1), 23-26.
96. Cai, H.; Liu, F.; Zuo, P.; Huang, G.; Song, Z.; Wang, T.; Lu, H.; Guo, F.; Han, C.; Sun, G. Practical application of antidiabetic efficacy of *Lycium barbarum* polysaccharide in patients with type 2 diabetes. *Med. Chem.* **2015**, *11*(4), 383-390. DOI: 10.2174/1573406410666141110153858.
97. Cheng, D.; Kong, H. The effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on alcohol-induced oxidative stress in rats. *Molecules* **2011**, *16*(3), 2542-2550. DOI: 10.3390/molecules16032542.
98. Wang, F.; Tipoe, G. L.; Yang, C.; Nanji, A. A.; Hao, X.; So, K.-F.; Xiao, J. *Lycium barbarum* polysaccharide supplementation improves alcoholic liver injury in female mice by inhibiting stearoyl-CoA desaturase 1. *Mol. Nutr. Food Res.* **2018**, *62*(13), 1800144. DOI: 10.1002/mnfr.201800144.
99. Xiao, J.; Xing, F.; Huo, J.; Fung, M. L.; Liong, E. C.; Ching, Y. P.; Xu, A.; Chang, R. C. C.; So, K. F.; Tipoe, G. L. *Lycium barbarum* polysaccharides therapeutically improve hepatic functions in non-alcoholic steatohepatitis rats and cellular steatosis model. *Sci. Rep.* **2014**, *4*(1), 5587. DOI: 10.1038/srep05587.
100. Xiao, J.; Wang, F.; Liong, E. C.; So, K.-F.; Tipoe, G. L. *Lycium barbarum* polysaccharides improve hepatic injury through NFkappa-B and NLRP3/6 pathways in a methionine choline deficient diet steatohepatitis mouse model. *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *120*, 1480-1489. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.151.
101. Xiao, J.; Liong, E. C.; Ching, Y. P.; Chang, R. C. C.; Fung, M. L.; Xu, A. M.; So, K. F.; Tipoe, G. L. *Lycium barbarum* polysaccharides protect rat liver from non-alcoholic steatohepatitis-induced injury. *Nutr. Diabetes* **2013**, *3*(7), e81-e81. DOI: 10.1038/ntud.2013.22.
102. Li, W.; Li, Y.; Wang, Q.; Yang, Y. Crude extracts from *Lycium barbarum* suppress SREBP-1c expression and prevent diet-induced fatty liver through AMPK activation. *Biomed Res. Int.* **2014**, *2014*, 196198. DOI: 10.1155/2014/196198.
103. Gündüz, E.; Dursun, R.; Zengin, Y.; İcer, M.; Durgun, H. M.; Kancı, A.; Kaplan, I.; Alabalık, U.; Gürbüz, H.; Güloğlu, C. *Lycium barbarum* extract provides effective protection against paracetamol-induced acute hepatotoxicity in rats. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **2015**, *8*(5), 7898-7905.
104. Gan, F.; Liu, Q.; Liu, Y.; Huang, D.; Pan, C.; Song, S.; Huang, K. *Lycium barbarum* polysaccharides improve CCl₄-induced liver fibrosis, inflammatory response and TLRs/NF-kB signaling pathway expression in Wistar rats. *Life Sci.* **2018**, *192*, 205-212. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.11.047.
105. Allen, C. L.; Bayraktutan, U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int. J. Stroke* **2009**, *4*(6), 461-470. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x.
106. Hu, X.; Qu, Y.; Chu, Q.; Li, W.; He, J. Investigation of the neuroprotective effects of *Lycium barbarum* water extract in apoptotic cells and Alzheimer's disease mice. *Mol. Med. Rep.* **2018**, *17*(3), 3599-3606. DOI: 10.3892/mmr.2017.8310.
107. Zhou, L.; Liao, W.; Chen, X.; Yue, H.; Li, S.; Ding, K.

- An arabinogalactan from fruits of *Lycium barbarum* L. inhibits production and aggregation of Aβ42. *Carbohydr. Polym.* **2018**, *195*, 643-651. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.05.022.
108. Zhou, L.; Liao, W.; Zeng, H.; Yao, Y.; Chen, X.; Ding, K. A pectin from fruits of *Lycium barbarum* L. decreases β-amyloid peptide production through modulating APP processing. *Carbohydr. Polym.* **2018**, *201*, 65-74. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.08.050.
109. Zhao, P.; Zhou, R.; Zhu, X.-Y.; Liu, G.; Zhao, Y.-P.; Ma, P.-S.; Wu, W.; Niu, Y.; Sun, T.; Li, Y.-X.; Yu, J.-Q.; Qian, Z.-M. Neuroprotective effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on focal cerebral ischemic injury in mice. *Neurochem. Res.* **2017**, *42(10)*, 2798-2813. DOI: 10.1007/s11064-017-2293-x.
110. Shi, Z.; Zhu, L.; Li, T.; Tang, X.; Xiang, Y.; Han, X.; Xia, L.; Zeng, L.; Nie, J.; Huang, Y.; Tsang, C. K.; Wang, Y.; Lei, Z.; Xu, Z.; So, K.-f.; Ruan, Y. Neuroprotective mechanisms of *Lycium barbarum* polysaccharides against Ischemic insults by regulating NR2B and NR2A containing NMDA receptor signaling pathways. *Front. Cell. Neurosci.* **2017**, *11*. DOI: 10.3389/fncel.2017.00288.
111. Wang, X.; Pang, L.; Zhang, Y.; Xu, J.; Ding, D.; Yang, T.; Zhao, Q.; Wu, F.; Li, F.; Meng, H.; Yu, D. *Lycium barbarum* polysaccharide promotes nigrostriatal dopamine function by modulating PTEN/AKT/mTOR pathway in a methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) murine model of Parkinson's disease. *Neurochem. Res.* **2018**, *43(4)*, 938-947. DOI: 10.1007/s11064-018-2499-6.
112. Xie, Y.; Wang, X. *Lycium barbarum* polysaccharides attenuates the apoptosis of hippocampal neurons induced by sevoflurane. *Exp. Ther. Med.* **2018**, *16(3)*, 1834-1840. DOI: 10.3892/etm.2018.6426.
113. Yu, Y.; Wu, X.; Pu, J.; Luo, P.; Ma, W.; Wang, J.; Wei, J.; Wang, Y.; Fei, Z. *Lycium barbarum* polysaccharide protects against oxygen glucose deprivation/reoxygenation-induced apoptosis and autophagic cell death via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in primary cultured hippocampal neurons. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2018**, *495(1)*, 1187-1194. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.165.
114. Lam, C.-S.; Tipoe, G. L.; So, K.-F.; Fung, M.-L. Neuroprotective mechanism of *Lycium barbarum* polysaccharides against hippocampal-dependent spatial memory deficits in a rat model of obstructive sleep apnea. *PLOS ONE* **2015**, *10(2)*, e0117990. DOI: 10.1371/journal.pone.0117990.
115. Chien, K. J.; Horng, C. T.; Huang, Y. S.; Hsieh, Y. H.; Wang, C. J.; Yang, J. S.; Lu, C. C.; Chen, F. A. Effects of *Lycium barbarum* (goji berry) on dry eye disease in rats. *Mol. Med. Rep.* **2018**, *17(1)*, 809-818. DOI: 10.3892/mmr.2017.7947.
116. Pavan, B.; Capuzzo, A.; Forlani, G. High glucose-induced barrier impairment of human retinal pigment epithelium is ameliorated by treatment with Goji berry extracts through modulation of cAMP levels. *Exp. Eye Res.* **2014**, *120*, 50-54. DOI: 10.1016/j.exer.2013.12.006.
117. Wang, Y.; Ding, L.; Li, Y.; Guan, C.; Guo, J. *Lycium barbarum* polysaccharides can reduce the oxidative damage of the retinal nerve cells in diabetic rats. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **2017**, *10(3)*, 5168-5174.
118. Tang, L.; Bao, S.; Du, Y.; Jiang, Z.; Wuliji, A. O.; Ren, X.; Zhang, C.; Chu, H.; Kong, L.; Ma, H. Antioxidant effects of *Lycium barbarum* polysaccharides on photoreceptor degeneration in the light-exposed mouse retina. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, *103*, 829-837. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.104.
119. Liu, F.; Zhang, J.; Xiang, Z.; Xu, D.; So, K.-F.; Vardi, N.; Xu, Y. *Lycium barbarum* polysaccharides protect retina in rd1 mice during photoreceptor degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2018**, *59(1)*, 597-611. DOI: 10.1167/iovs.17-22881.
120. Li, H.-Y.; Ruan, Y.-W.; Kau, P. W.-F.; Chiu, K.; Chang, R. C.-C.; Chan, H. H. L.; So, K.-F. Effect of *Lycium barbarum* (wolfberry) on alleviating axonal degeneration after partial optic nerve transection. *Cell. Transplant.* **2015**, *24(3)*, 403-417. DOI: 10.3727/096368915X686896.
121. Bie, M.; Lv, Y.; Ren, C.; Xing, F.; Cui, Q.; Xiao, J.; So, K. F. *Lycium barbarum* polysaccharide improves bipolar pulse current-induced microglia cell injury through modulating autophagy. *Cell Transplant.* **2015**, *24(3)*, 419-428. DOI: 10.3727/096368915x687453.
122. Xia, G.; Xin, N.; Liu, W.; Yao, H.; Hou, Y.; Qi, J. Inhibitory effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on cell apoptosis and senescence is potentially mediated by the p53 signaling pathway. *Mol. Med. Rep.* **2014**, *9(4)*, 1237-1241. DOI: 10.3892/mmr.2014.1964.
123. Liu, L.; Wang, X. N.; Liu, Z.; Wang, L. N.; Wu, J.; Wang, W.; Feng, J. X. Abstrakt: Effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on angiotensin II-induced senescence of human umbilical vein endothelial cells and expressions of P53 and P16. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* **2011**, *31(7)*, 1212-1215.
124. Tang, T.; He, B. Treatment of D-galactose induced mouse aging with *Lycium barbarum* polysaccharides and its mechanism study. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* **2013**, *10(4)*, 12-17. DOI: 10.4314/ajtcam.v10i4.3.
125. Yi, R.; Liu, X. M.; Dong, Q. A study of *Lycium barbarum* polysaccharides (LBP) extraction technology and its anti-aging effect. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* **2013**, *10(4)*, 171-174. DOI: 10.4314/ajtcam.v10i4.27.
126. Yao, L.-Q.; Li, F.-L. *Lycium barbarum* polysaccharides ameliorates physical fatigue. *Afr. J. Agric. Res.* **2010**, *5(16)*, 2153-2157. DOI: 10.5897/AJAR10.485.
127. Amagase, H.; Nance, D. M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study of the general effects of a standardized *Lycium barbarum* (goji) juice, GoChi™. *J. Altern. Complement. Med.* **2008**, *14(4)*, 403-412. DOI: 10.1089/acm.2008.0004.
128. Hsu, C.-H.; Nance, D. M.; Amagase, H. A meta-analysis of clinical improvements of general well-being by a standardized *Lycium barbarum*. *J. Med. Food* **2012**, *15(11)*, 1006-1014. DOI: 10.1089/jmf.2012.0013.

129. Guo, X. F.; Li, Z. H.; Cai, H.; Li, D. The effects of *Lycium barbarum* L. (*L. barbarum*) on cardiometabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* **2017**, *8*(5), 1741-1748. DOI: 10.1039/c7fo00183e.
130. Zeng, X.; Zhao, W.; Wang, S.; Xiong, H.; Wu, J.; Ren, J. *L. barbarum* (*Lycium barbarum* L.) supplementation for lipid profiles in adults: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)* **2023**, *102*(39), e34952. DOI: 10.1097/md.00000000000034952.
131. Toh, D. W. K.; Low, J. H. M.; Kim, J. E. Cardiovascular disease risk reduction with wolfberry consumption: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Nutr.* **2022**, *61*(3), 1177-1186. DOI: 10.1007/s00394-021-02750-6.
132. Toh, D. W. K.; Xia, X.; Sutanto, C. N.; Low, J. H. M.; Poh, K. K.; Wang, J. W.; Foo, R. S.; Kim, J. E. Enhancing the cardiovascular protective effects of a healthy dietary pattern with wolfberry (*Lycium barbarum*): a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2021**, *114*(1), 80-89. DOI: 10.1093/ajcn/nqab062.
133. Amagase, H.; Nance, D. M. *Lycium barbarum* increases caloric expenditure and decreases waist circumference in healthy overweight men and women: pilot study. *J. Am. Coll. Nutr.* **2011**, *30*(5), 304-309. DOI: 10.1080/07315724.2011.10719973.
134. Chan, H. H.; Lam, H. I.; Choi, K. Y.; Li, S. Z.; Lakshmanan, Y.; Yu, W. Y.; Chang, R. C.; Lai, J. S.; So, K. F. Delay of cone degeneration in retinitis pigmentosa using a 12-month treatment with *Lycium barbarum* supplement. *J. Ethnopharmacol.* **2019**, *236*, 336-344. DOI: 10.1016/j.jep.2019.03.023.
135. Li, X.; Holt, R. R.; Keen, C. L.; Morse, L. S.; Yiu, G.; Hackman, R. M. Goji berry intake increases macular pigment optical density in healthy adults: a randomized pilot trial. *Nutrients* **2021**, *13*(12). DOI: 10.3390/nu13124409.
136. Zhang, Y.; Hao, J.; Cao, K.; Qi, Y.; Wang, N.; Han, S. Macular pigment optical density responses to different levels of zeaxanthin in patients with high myopia. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2022**, *260*(7), 2329-2337. DOI: 10.1007/s00417-021-05532-2.
137. Cheng, C. Y.; Chung, W. Y.; Szeto, Y. T.; Benzie, I. F. Fasting plasma zeaxanthin response to *Fructus barbarum* L. (wolfberry; Kei Tze) in a food-based human supplementation trial. *Br. J. Nutr.* **2005**, *93*(1), 123-130. DOI: 10.1079/bjn20041284.
138. Bucheli, P.; Vidal, K.; Shen, L.; Gu, Z.; Zhang, C.; Miller, L. E.; Wang, J. Goji berry effects on macular characteristics and plasma antioxidant levels. *Optom. Vis. Sci.* **2011**, *88*(2), 257-262. DOI: 10.1097/OPX.0b013e318205a18f.
139. Benzie, I. F.; Chung, W. Y.; Wang, J.; Richelle, M.; Bucheli, P. Enhanced bioavailability of zeaxanthin in a milk-based formulation of wolfberry (*Gou Qi Zi*; *Fructus barbarum* L.). *Br J Nutr* **2006**, *96*(1), 154-160. DOI: 10.1079/bjn20061796.
140. Ni, Y.; Mu, C.; He, X.; Zheng, K.; Guo, H.; Zhu, W. Characteristics of gut microbiota and its response to a Chinese Herbal Formula in elder patients with metabolic syndrome. *Drug Discov. Ther.* **2018**, *12*(3), 161-169. DOI: 10.5582/ddt.2018.01036.
141. Lu, J.; Gao, Y.; Gong, Y.; Yue, Y.; Yang, Y.; Xiong, Y.; Zhang, Y.; Xiao, Y.; Wang, H.; Fan, H.; Shi, X. *Lycium barbarum* L. balanced intestinal flora with YAP1/FXR activation in drug-induced liver injury. *Int. Immunopharmacol.* **2024**, *130*, 111762. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111762.
142. Zhuang, J.; Chen, Q.; Xu, L.; Qiao, D.; Chen, X. *Lycium barbarum* polysaccharide mitigated methamphetamine addiction and altered methamphetamine-induced gut microbiota dysbiosis. *Electrophoresis* **2024**. DOI: 10.1002/elps.202300190.
143. Liu, Y.; Liu, L.; Luo, J.; Peng, X. Metabolites from specific intestinal bacteria *in vivo* fermenting *Lycium barbarum* polysaccharide improve collagenous arthritis in rats. *Int. J. Biol. Macromol.* **2023**, *226*, 1455-1467. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.11.257.
144. Yan, A.; Ding, H.; Liu, J.; Bi, C.; Han, Z.; Wang, Z.; Nawaz, S.; Shen, Y.; Liu, S. Black *Lycium barbarum* polysaccharide attenuates LPS-induced intestine damage via regulation gut microbiota. *Front. Microbiol.* **2022**, *13*, 1080922. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1080922.
145. Li, Z. Y.; Lin, L. H.; Liang, H. J.; Li, Y. Q.; Zhao, F. Q.; Sun, T. Y.; Liu, Z. Y.; Zhu, J. Y.; Gu, F.; Xu, J. N.; Hao, Q. Y.; Zhou, D. S.; Zhai, H. H. *Lycium barbarum* polysaccharide alleviates DSS-induced chronic ulcerative colitis by restoring intestinal barrier function and modulating gut microbiota. *Ann. Med.* **2023**, *55*(2), 2290213. DOI: 10.1080/07853890.2023.2290213.
146. Zhou, W.; Kan, X.; Chen, G.; Sun, Y.; Ran, L.; Yan, Y.; Mi, J.; Lu, L.; Zeng, X.; Cao, Y. The polysaccharides from the fruits of *Lycium barbarum* L. modify the gut community profile and alleviate dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Int. J. Biol. Macromol.* **2022**, *222*, 2244-2257. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.015.