

类胡萝卜素立体异构体构效关系及其应用研究进展

杨成^{1,2}, 姜欣^{1,2}, 李晨妍^{1,2}, 闫红晓¹, 张建³, 张连富^{*1,2,3}

(1. 江南大学 食品学院, 江苏 无锡 214122; 2. 江南大学 国家功能食品工程技术研究中心, 江苏 无锡 214122; 3. 石河子大学 食品学院, 新疆 石河子 832003)

摘要: 类胡萝卜素是水果、蔬菜等膳食原料中广泛存在的天然色素, 由于分子中存在大量的共轭双键, 类胡萝卜素能形成较多的立体异构体。果蔬中天然存在的类胡萝卜素主要为全反式构型, 但人体中检测到的类胡萝卜素顺式异构体占比较高。因此, 全反式类胡萝卜素的构型转化, 类胡萝卜素的立体构型与生理活性的关系引起了研究人员的关注。作者通过文献查阅、产品调研、国内外法规比较, 综述了类胡萝卜素顺式异构体的制备方法、不同异构体的检测分析方法、稳定性评价、生理活性及应用的研究进展, 为进一步研究类胡萝卜素的立体构型及其应用提供参考。

关键词: 类胡萝卜素; 异构体; 异构化; 稳定性; 生理活性

中图分类号: TS 264.4 文章编号: 1673-1689(2023)04-0001-15 DOI: 10.3969/j.issn. 1673-1689.2023.04.001

Structure-Activity Relationship and Applications of Carotenoids Stereoisomers: A Review

YANG Cheng^{1,2}, JIANG Xin^{1,2}, LI Chenyan^{1,2}, YAN Hongxiao¹, ZHANG Jian³, ZHANG Lianfu^{*1,2,3}

(1. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. National Engineering Research Center for Functional Food, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 3. The Food College of Shihezi University, Shihezi 832003, China)

Abstract: Carotenoids are pigments widely found in fruits and vegetables. There are many stereoisomers of carotenoids due to the large number of conjugated double bonds present in the molecules. The natural carotenoids in fruits and vegetables mainly exist in all-trans (*E*) configuration. However, the proportion of cis-isomers of carotenoids detected in human bodies is high. Configuration transformation of all-*E*-carotenoids, and the relationship between isomer types and bioactivities of carotenoids have attracted the attention of scholars. Through literature and product research, domestic and international regulations comparison, this study reviews preparation of cis-isomers, the detection and analysis of various isomers, stability evaluation, physiological activity

收稿日期: 2021-04-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(31901654); 江苏省自然科学基金项目(BK20190592); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(1022050205213720); 新疆维吾尔自治区科技攻关项目(2019E0273); 新疆生产建设兵团科技项目(2019DB008); 新疆昌吉州科技项目(2019G02)。

作者简介: 杨成(1987—), 女, 博士, 副研究员, 主要从事功能食品研究。E-mail: cheng.yang@jiangnan.edu.cn

* 通信作者: 张连富(1967—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事功能食品研究。E-mail: lianfu@jiangnan.edu.cn

and application of carotenoid isomers, providing a reference for the further study on configurations of carotenoids and their application.

Keywords: carotenoid, isomer, isomerization, stability, physiological activity

类胡萝卜素 (Carotenoid) 是自然界中广泛存在的天然色素, 主要来自植物、真菌和细菌, 赋予其黄色、橙红色、红色等颜色。类胡萝卜素具有抗氧化、降低心血管疾病风险、预防癌症等功能, 部分类胡萝卜素是人体内维生素 A 的重要来源。类胡萝卜素主要分为两类: 一类是不含氧的胡萝卜素, 包括 α -胡萝卜素、 β -胡萝卜素、 γ -胡萝卜素、番茄红素等; 另一类是含氧的类胡萝卜素, 包括叶黄素、虾青素和玉米黄质等^[1-2]。

由于类胡萝卜素结构中存在多个双键, 理论上类胡萝卜素可以生成大量立体异构体。然而, 天然存在的类胡萝卜素大多数为全反式构型, 例如来自高等植物的 β -胡萝卜素, 其全反式构型质量分数大于 90%^[3], 番茄中番茄红素全反式异构体质量分数亦大于 90%^[4-5]。常见的顺式异构体多为 9-顺式、13-顺式、15-顺式和双顺式类胡萝卜素 (见图 1)。

Østerlie 等^[6]研究发现在食用富含全反式虾青素的食品后, 虾青素的 9-顺式和 13-顺式异构体在人体血浆中的比例升高, 即人体会选择性吸收顺式虾青素。此外, 人体和动物体的血浆和组织中顺式番茄红素占总番茄红素质量的 58%~88%, 表明顺式番茄红素更易被人体吸收利用^[7]。这是由于全反式异构体在食物加工和体内消化过程中可能转化为顺式异构体, 而类胡萝卜素顺反异构体在分子大小和结构形状上有着明显差异, 导致其性质的变化^[8-9]。近年来, 学者们着眼于类胡萝卜素顺反异构体的差异, 取得了一些研究进展。

作者针对常见类胡萝卜素顺式异构体的制备方法、分离鉴定、稳定性、生物活性及应用进展进行综述, 为不同构型类胡萝卜素的综合利用及果蔬产品的精深加工提供参考。

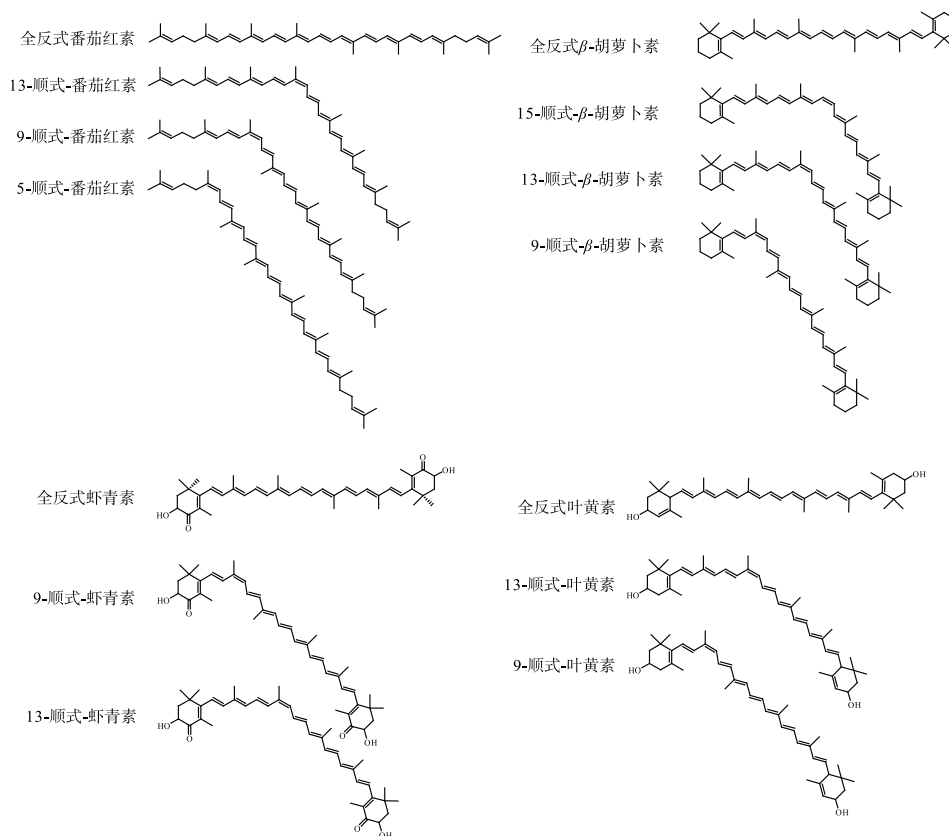


图 1 常见类胡萝卜素及其几何异构体

Fig. 1 Common carotenoids and their geometrical isomers

1 类胡萝卜素异构体制备方法

为比较不同构型类胡萝卜素的生理活性和生物利用率,首要步骤便是提取或制备足够量的顺式异构体。对全反式类胡萝卜素进行反式-顺式异构化处理,从而制备高顺式含量的类胡萝卜素是较为常见的制备方法。常见的异构化反应类型主要包括光致异构化、热致异构化以及热促异构化反应。

1.1 光致异构化

光致异构化反应可分为直接光化学异构化反应和由光敏剂催化的光化学异构化反应。直接光化学异构化反应,即在一定温度和一定波长范围条件下,隔绝氧气而使活性成分双键处的基团发生反-顺构型转化的异构化方法。专利 CN101314554^[10]中介绍了一种直接利用光化学异构化技术制备顺式番茄红素异构体的方法,可得到顺式番茄红素质量分数达 73% 的番茄红素。JP2015051929^[11]公开了一种将番茄红素溶解于乙酸乙酯、丙酮或己烷溶液中,用 300~500 nm 的光照射进行异构化的方法。而以光敏剂为催化剂的光化学异构化反应中, Li 等^[12]利用碘为催化剂,将叶黄素溶于碘-正己烷溶液,在距离荧光灯 10 cm 处(温度 25 ℃,光照强度 1 800 lx)进行异构化。Honda 等^[13]将 4 种光敏剂亚甲基蓝、叶绿素 A、赤藓红和玫瑰红在波长为 480~600 nm 下照射 60 min,对比全反式番茄红素异构化效率。结果显示,在己烷中以赤藓红为光敏剂是富集顺式异构体和抑制番茄红素降解的最佳方法。Schwartz 等^[14]将 β -胡萝卜素溶解在石油中,碘作为催化剂,荧光灯照射下,使全反式 β -胡萝卜素异构化得到顺式异构体。光致异构化尽管效率高,但是需要特殊的反应装置,光能利用率较低;反应底物浓度低,难以放大且底物易降解;均相反应后产物中的光敏剂难以去除。因此,光致异构化因为生产成本和安全性问题限制了其应用范围。

1.2 热致异构化

热致异构化反应是目前普遍采用的类胡萝卜素异构化方法,主要包括有机溶剂加热法和植物油加热方法^[15]。Jeevarajan 等^[16]探索了 β -胡萝卜素的全反式异构体在 CH_2Cl_2 中的反应,结果表明产物中 9-顺式和 13-顺式是其主要顺式异构体。Phan-Thi 等^[17]将 3 种 β -胡萝卜素(两种为天然提取,一种为合成)在 80 ℃正己烷溶液中加热,研究了其热异构

化动力学。结果显示,前 30 min 全反式异构体快速下降,15-顺式异构体增加。至 120 min,全反式异构体质量分数均稳定在 76% 左右,3 种 β -胡萝卜素异构化生成的 15-顺式异构体质量分数为 20.4%~24.5%。CN102627521A^[18]公开了一种在有机相中加热回流制备顺式番茄红素的技术,但存在操作复杂、周期长,稳定性较高的 5-顺式番茄红素含量低等缺点。Zhang 等^[19]以乙酸乙酯为溶剂,加热回流异构化番茄红素(质量浓度为 0.5 mg/mL),反应 24 h,总顺式番茄红素质量分数为 49.9%。Colle 等^[20-21]以番茄酱为原料,温度 60~140 ℃,加热 30 min,总顺式番茄红素质量分数为 11%~16%。Honda 等^[22]研究了不同溶剂对热致异构化全反式番茄红素的影响。在 24 h 内, CH_2Cl_2 和 CHCl_3 中番茄红素的顺式异构化比例,在 4 ℃下分别为 19.7% 和 11.4%,在 50 ℃下为 77.8% 和 48.4%。同时证明了 13-顺式番茄红素主要在 50 ℃的苯或 CHCl_3 中形成;5-顺式番茄红素则在 CH_2Cl_2 或 CH_2Br_2 中优先生成。以上方法均能得到顺式异构体,但转化率较低,有机溶剂较难去除。Murakami 等^[23]利用一种低沸点(-24.8 ℃)的溶剂——甲醚来热异构化全反式番茄红素以及分离生成的顺式异构体,可得到质量分数 72.0% 的顺式番茄红素,且甲醚残留量很低。但是反应需要在特殊装置中进行,成本较高。Yuan 等^[24]研究比较了全反式虾青素在多种溶剂中的异构化反应,发现 CH_2Cl_2 是促使全反式虾青素异构化的最好溶剂,在 35 ℃下加热 50 h 反应达到平衡。同时,较高的温度(50 ℃)下,全反式虾青素在二甲亚砜溶剂中的异构化转化率明显高于在 25 ℃和 35 ℃下的转化率,但 CH_2Cl_2 和二甲亚砜在食品领域中的应用受限。

Yoon 等^[25]研究了三酰基甘油中加热异构化全反式 β -胡萝卜素,13-顺式 β -胡萝卜素随热处理时间增加而增加。Knockaert 等^[26]对比了 β -胡萝卜素在橄榄油/胡萝卜乳液和橄榄油中的异构化效果,两种基质的动力学参数(异构化反应速率常数和活化能)无显著差异。Colle 等^[21]以橄榄油和番茄酱的混合物为原料,加热 30 min,温度 80~140 ℃,总顺式番茄红素质量分数为 28.5%~55.2%。Honda 等^[27]以紫苏油、亚麻籽油、葡萄籽油等植物油为媒介,加热异构化全反式番茄红素,在 100 ℃加热 1 h 后,顺式质量分数可达 44.8%~58.8%。以上植物油加热异构化方法虽避免了有机溶剂残留的问题,但是由于热

处理温度高,易造成油脂氧化及降解,而且类胡萝卜素在油脂中溶解度有限、底物浓度低,转化率低,无法得到顺式异构体含量较高的异构化产品。Bruijn等^[28]研究发现,游离虾青素可产生更多的9-顺式异构体,而单棕榈酸酯化会导致13-顺式异构体增加。因此,脂肪酸取代(酯化)也会影响同种类胡萝卜素的构型变化。

另外,Honda等^[29]对比了微波辐射和普通加热番茄油树脂进行反式-顺式异构化的效率,表明在相同温度下,微波加热的异构化效率更高,总顺式异构体质量分数高达70%,且无分解。而加入含硫化物的橄榄油后,5-顺式番茄红素的含量明显升高。Yu等^[30–31]也发现在加热条件下,洋葱中的硫化物二烯丙基二硫醚也具有催化异构化的作用。此外,超高压与温度共同作用也会促进类胡萝卜素的降解和异构化^[32]。

1.3 热促异构化

热促异构化反应是指在有机溶液中利用催化剂对类胡萝卜素进行异构化的反应。这方面可见的文献报道较少。Honda等^[33]以丙酮为溶剂, FeCl_3 催化下,将质量浓度0.1 mg/mL的番茄红素于60 °C下反应3 h,总顺式番茄红素质量分数达到79.9%。该反应虽然得到了总顺式番茄红素占比较高的产品,但 FeCl_3 是一种强氧化剂且很难去除,将严重影响番茄红素异构化产品的稳定性和品质。

为避免上述均相反应体系中难以分离催化剂的问题,发现或发明一种或几种固体催化剂无疑为生产高顺式占比的类胡萝卜素产品提供了一种崭新的制备路线。

Sun等^[34]分别通过溶胶-凝胶法、真空焙烧工艺制备了非晶态 I-TiO_2 催化剂和水热法、真空焙烧工艺制备了晶态 I-TiO_2 催化剂。研究表明这两种催化剂在非均相催化番茄红素异构化方面显示出高活性,在番茄红素质量浓度为1 mg/mL、75 °C条件下,反应2 h,总顺式番茄红素质量分数分别达到75%和80%以上。即使重复利用5次,其活性分别约为最初的89%和84%^[35]。此研究为生产高顺式占比的番茄红素产品提供了一种高效的制备路线。

闫红晓等^[36]在乙酸乙酯中,以 I-TiO_2 为催化剂,温度75 °C,时间90 min,非均相催化全反式 β -胡萝卜素异构化。底物质量浓度1 mg/mL,催化剂为1.2 mg/mg(以 β -胡萝卜素质量计),最终9-顺式 β -

胡萝卜素质量分数达25%,总顺式异构体质量分数47%。Yang等^[37]利用乙酸乙酯对全反式虾青素进行异构化,以 I-TiO_2 作为催化剂,在乙酸乙酯中70 °C加热2 h,可使9-顺式和13-顺式虾青素质量分数分别达到22.9%和17.0%,而对比 I_2 催化剂,前者将总虾青素的损失率从25%降低到15%。此外,在虾青素异构化方法的基础上进行改进,以 I-TiO_2 作为催化剂,在乙酸乙酯中70 °C加热1 h后,13-顺式叶黄素和9-顺式叶黄素质量分数可分别达到20.6%和13.8%,而无催化剂条件下,只能产生13-顺式叶黄素,且反应1 h后,13-顺式叶黄素质量分数仅为4.0%,6 h达15.3%^[38]。

综上,3种异构化方法各有利弊,光致异构化存在成本高和安全性问题,热致异构化方法耗时长、转化率低,热促异构化均相反应中催化剂难以去除,而非均相反应催化效率较高、安全性良好,适用于实验室制备和规模化生产,具有良好的应用前景。

2 类胡萝卜素异构体的分析鉴定

目前,国内外学者已成功使用硅胶柱、 C_{18} 、 C_{30} 等液相分离柱分离出类胡萝卜素顺、反异构体^[34,39–44]。Lee等^[45]研究比较了两种色谱柱(C_{18} 和 C_{30})以及不同的溶剂体系对分离番茄红素异构体的影响。结果显示 C_{30} 柱可以在35 min内于476 nm处分离全反式番茄红素以及其他9种顺式异构体,比 C_{18} 柱分辨率更高。张连富等^[46]建立了利用COSMOSIL Cholesterol色谱柱分离番茄红素异构体的方法,确定了分离条件:流动相为 $V(\text{四氢呋喃}):V(\text{乙腈})=10:90$,进样量为20 μL ,流量为1 mL/min,检测波长472 nm。同时,Murakami等^[47]利用4根Nucleosil 300–5 columns联用,流动相为己烷和体积分数0.075%的 N,N -二异丙基乙胺(DIPEA)来分析番茄红素异构体。李大婧等^[48]利用HPLC–APCI–MS和DAD对叶黄素顺、反异构体进行定性,并建立了以 $V(\text{甲醇}):V(\text{水})=98:2$ 为流动相的HPLC分析方法,该方法准确度高、重现性好。同时,除HPLC外,Li等^[49]采用超高效液相色谱(ultra performance liquid chromatography, UPLC)搭配色谱柱对不同类胡萝卜素异构体进行分离。

成功分离异构体后,需要对类胡萝卜素异构体进行鉴定。紫外–可见吸收光谱图是一种常用的简便方法,即异构体分离后通过全波长扫描图中主要

吸收峰的波长和 Q 值(顺式峰与最大吸收峰高度之间的比值)进行鉴定^[37]。对于番茄红素,顺式异构体不仅在大约 472 nm 处出现“山”字峰形的主吸收峰,还会在 360~362 nm 处出现顺式特征吸收峰,顺式异构体的最大吸收波长相对全反式番茄红素蓝移 5 nm 左右,摩尔消光系数减小^[22,50]。 β -胡萝卜素的最大吸收峰在 451 nm 处出现,顺式特征吸收峰在 340 nm 左右,且伴随着最大吸收峰出现约 3 nm 的蓝移^[17]。顺式虾青素在 370 nm 左右出现顺式特征吸收峰^[37],而顺式叶黄素的顺式特征吸收峰在 330 nm 左右^[38]。不同类胡萝卜素异构体的紫外-可见吸收光谱图特征不同,故可通过计算 Q 值来鉴定区分。另外,对鉴定结果的进一步验证,通常采用液质联用(HPLC-MS)和核磁共振(NMR)技术。通过 HPLC-MS

来检测分子的质荷比,对分子进行结构分析^[38,51];通过 NMR 测定 ^1H 和 ^{13}C 谱图对不同类胡萝卜素的几何异构体进行表征^[38]。此外,红外光谱(IR spectroscopy)^[39,52]以及拉曼光谱(Raman spectroscopy)^[53]等方法也可以对类胡萝卜素异构体进行鉴定。

3 类胡萝卜素异构体的稳定性

近年来,有研究发现顺式类胡萝卜素显示出更高的生物利用度和抗氧化活性等特性,含有丰富顺式类胡萝卜素的功能食品拥有巨大的市场潜力。然而由于类胡萝卜素多个共轭双键的分子结构导致其化学不稳定性。同时,相较于全反式类胡萝卜素,顺式类胡萝卜素的稳定性较低^[54]。对类胡萝卜素及其异构体的稳定性比较详见表 1。

表 1 类胡萝卜素及其异构体稳定性比较

Table 1 Stability comparison of carotenoids and their geometrical isomers

条件	稳定性	参考文献
热稳定性(4、25、40 ℃)	5-顺式 $\approx$ 9-顺式 $\approx$ 全反式 $\approx$ 13-顺式番茄红素	[47]
荧光照射	全反式 $\approx$ 5-顺式 > 9-顺式 > 13-顺式番茄红素	[47]
热稳定性(25、35 ℃)	全反式玉米黄质 > 叶黄素 > β -隐黄质 > β -胡萝卜素	[55]
热稳定性(45 ℃)	全反式叶黄素 > 玉米黄质 > β -隐黄质 $\approx$ β -胡萝卜素	[55]
微波处理	α -胡萝卜素 > β -胡萝卜素 > 叶黄素	[56]
分子能量模拟运算	全反式 > 9-顺式 > 其他顺式番茄红素	[57]
分子能量模拟运算	全反式 > 9-顺式 > 其他顺式 β -胡萝卜素	[57]

Murakami 等^[47]对番茄红素异构体进行了热稳定性和光辐射稳定性的研究,结果显示在 4、25、40 ℃下,顺式异构体和全反式异构体的稳定性相似;而在荧光照射下,稳定性排序为:全反式 $\approx$ 5-顺式 > 9-顺式 > 13-顺式番茄红素。Xiao 等^[55]在 25、35、45 ℃下研究了叶黄素、玉米黄质、 β -隐黄质、 β -胡萝卜素的热降解动力学,结果显示以上类胡萝卜素的降解均遵循一级动力学模型。Song 等^[56]也发现叶黄素、 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素在微波处理时的降解遵循一级反应动力学,且在同一条件下降解速率由大到小为:叶黄素 > β -胡萝卜素 > α -胡萝卜素。计算机模拟结果显示,全反式番茄红素和全反式 β -胡萝卜素的稳定性普遍高于其对应的顺式异构体,且 9-顺式-番茄红素和 9 顺式- β -胡萝卜素的稳定性高于其他顺式异构体^[57]。此外,类胡萝卜素的存在形式也会影响其稳定性,例如:保持富含类胡萝卜素果蔬外观及结构完整能防止其氧化降解^[56]。此外,纳

米颗粒、纳米乳液等包埋体系亦可维持顺式类胡萝卜素的稳定性并提高产品的水溶性,扩大应用范围^[58-62]。

另外,类胡萝卜素与花青素等多酚物质的混合物因存在协同抗氧化作用,对食品体系的稳定性也会有积极作用^[63]。

4 类胡萝卜素异构体的生理活性

4.1 维生素 A 原活性

维生素 A 作为一种人体必需的微量营养素,具有防治夜盲症和视力减退、增强人体免疫力等生理功能^[64]。 β -胡萝卜素是维生素 A 的前体,在体内的双加氧酶、视黄醛还原酶作用下转化为维生素 A,以弥补维生素 A 摄入量不足。从结构上来看,1 分子 β -胡萝卜素可转换成 2 分子的维生素 A,而其他维生素 A 原类胡萝卜素,如 α -胡萝卜素等只能转化为 1 分子维生素 A(见表 2)^[65]。因此 β -胡萝卜素被

视为维生素 A 的重要来源。此外,类胡萝卜素转化为维生素 A 的实际转化率还与类胡萝卜素来源、物质构、饮食习惯以及食用人群的营养学特性等有关^[66]。

表 2 不同构型类胡萝卜素的生理活性比较

Table 2 Physiological activity comparison of carotenoids with different configurations

	生理活性	结论	参考文献
维生素 A 原活性	补充维生素 A	β -胡萝卜素 > α -胡萝卜素	[65]
	补充维生素 H	全反式 β -胡萝卜素 > 13-顺式 β -胡萝卜素 $\geq$ 9-顺式 β -胡萝卜素	[67–68]
抗氧化活性	抑制脂质过氧化	9-顺式 β -胡萝卜素 (杜氏盐藻) > 全反式 β -胡萝卜素 (合成)	[71]
	体内抗氧化活性	9-顺式 β -胡萝卜素 > 全反式 β -胡萝卜素	[73–74]
	水溶性维生素 E (Trolox) 当量抗氧化活性	9-顺式 β -胡萝卜素 $\approx$ 全反式 β -胡萝卜素 $\approx$ 13-顺式 β -胡萝卜素 $\approx$ 15-顺式 β -胡萝卜素	[75]
	ABTS 自由基清除能力	9-顺式番茄红素 > 13-顺式番茄红素 > 全反式番茄红素	[50]
	Trolox 当量抗氧化活性	顺式-番茄红素 > 全反式番茄红素	[75]
	DPPH、脂质过氧化实验	9-顺式虾青素 > 13-顺式虾青素 > 全反式虾青素	[80]
	DPPH、ORAC-L 自由基清除能力	9-顺式虾青素 $\approx$ 13-顺式虾青素 > 全反式虾青素	[37]
	DPPH、ORAC-L 自由基清除能力	13-顺式叶黄素 > 9-顺式叶黄素 $\approx$ 全反式叶黄素	[38]
抗氧化应激、抗炎作用	抗氧化应激 (SH-SY5Y 人神经母细胞瘤细胞)	9-顺式-虾青素 > 全反式虾青素	[80]
	抗氧化应激 (Caco-2 人结肠腺癌细胞)	9-顺式虾青素 $\approx$ 13-顺式虾青素 > 全反式虾青素	[81]
	TNF- α 刺激 Caco-2 细胞单层	9-顺式虾青素 $\geq$ 13-顺式虾青素 $\geq$ 全反式虾青素	[88]
降低肿瘤风险	促进前列腺癌细胞凋亡	9-顺式 β -胡萝卜素 (杜氏盐藻) > 全反式 β -胡萝卜素 (合成)	[91]
	诱导 MDA-MB-231 乳腺癌细胞凋亡	9-顺式 β -胡萝卜素 (杜氏盐藻) > 全反式 β -胡萝卜素 (合成)	[92]
	抑制前列腺良性增生	顺式番茄红素 $\geq$ 全反式番茄红素	[96]
	防止幽门螺杆菌导致的胃癌发生	番茄红素	[97]
	抑制 HCT-116 人结肠癌细胞生长	虾青素	[98]
降低心血管疾病风险	抑制动脉粥样硬化的形成	9-顺式 β -胡萝卜素 (杜氏盐藻) > 全反式 β -胡萝卜素 (合成)	[100]
	降低甘油三酯水平	全反式番茄红素	[101]
	预防冠心病	全反式叶黄素	[102]
	保护心脏	全反式虾青素	[103]
改善视功能	改善视网膜功能	9-顺式 β -胡萝卜素	[104]
	改善急性失明症状	9-顺式 β -胡萝卜素 (杜氏盐藻)	[105]
	预防老年性黄斑变性	叶黄素	[107]
	改善长期荧屏光暴露者的视功能	叶黄素	[108]

研究发现,顺式 β -胡萝卜素的维生素A原活性低于全反式 β -胡萝卜素的活性,在沙鼠实验中,9-顺式 β -胡萝卜素对维生素A的相对生物转化率为其全反式异构体的38%,而13-顺式 β -胡萝卜素的相对生物转化率为全反式异构体的62%^[67]。而在维生素A缺乏的沙鼠实验中,顺式 β -胡萝卜素的生物转化率约为全反式异构体的60%,而9-顺式和13-顺式 β -胡萝卜素的维生素A生物转化率无显著差异^[68]。胡萝卜素异构体的摄入量以及动物模型的选择是两组实验结果不同的原因。

4.2 抗氧化活性

自由基产生于日常生活环境以及人体正常新陈代谢过程中。常见的自由基包括活性氧和活性氮(ROS/RNS),例如:单态氧($^1\text{O}_2$)、超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)和羟基自由基($\text{OH}\cdot$)等。自由基过剩导致的细胞损伤会引起衰老与疾病,因此,清除体内过剩自由基有利于延缓衰老及预防疾病。研究表明,类胡萝卜素具有猝灭单线态氧、清除自由基、防止低密度脂蛋白氧化的作用^[69-70]。

研究发现杜氏盐藻中天然 β -胡萝卜素的抗氧化活性比合成的全反式 β -胡萝卜素高^[71],且对辐射后产生的自由基导致的细胞损伤具有一定的治疗作用^[72]。另外,也有研究者^[73-74]发现,9-顺式 β -胡萝卜素的体内抗氧化活性高于其全反式构型。

化学实验和体外细胞实验均已证实番茄红素是对抗ROS/RNS有效的抗氧化剂。Phan-Thi等^[50]研究发现,顺式番茄红素的抗氧化活性要高于全反式番茄红素,这与Bohm等^[75]发表的结果一致。这可能与顺式异构体的溶解性较全反式番茄红素更高有关^[50,76]。另一方面,番茄红素异构体混合物的抗氧化能力取决于异构体的种类和数量。在50℃下处理240 min后,番茄红素异构体溶液中13-顺式异构体质量分数较高(22%),比仅由全反式番茄红素组成的溶液显示出更强的抗氧化活性。另外,9-顺式番茄红素表现出比13-顺式异构体更强的抗氧化性。当溶液在80℃下处理120 min后,9-顺式异构体质量分数9%的番茄红素溶液抗氧化活性显著增加^[50]。

研究表明,虾青素的抗氧化活性是叶黄素、玉米黄质 β -胡萝卜素的10倍,是维生素E的100倍,因而被称为“超级维生素E”^[77]。虾青素的强抗氧化能力表现在两个方面:一是其结构为共轭多烯链,二是其末端的环状基团也会捕获并清除自由

基^[78]。在生物体内,虾青素可提供电子并与自由基反应使之转化为较稳定的物质从而终止自由基链式反应,起到抗氧化的作用^[79]。研究发现,在体外DPPH抗氧化实验和脂质过氧化实验中,9-顺式虾青素表现出高于全反式虾青素的抗氧化活性^[80]。

Yang等^[37]采用半制备液相纯化制得9-顺式和13-顺式虾青素异构体,通过DPPH自由基清除能力、氧自由基清除能力(ORAC-L)和光化学发光法(PCL)化学抗氧化实验检测发现,顺式虾青素表现出更高的抗氧化活力(见表2)。而3种虾青素异构体在细胞内的抗氧化活性无显著差异。此外,针对叶黄素顺、反式异构体的抗氧化结果显示,与9-顺式和全反式叶黄素相比,13-顺式叶黄素在化学测定方法中表现出最高的抗氧化活性。然而,由于顺式叶黄素在肠上皮细胞内的吸收率低于全反式叶黄素,3种叶黄素异构体在细胞内抗氧化活性无显著差异。由此推测,若吸收率相同,顺式虾青素和顺式叶黄素在细胞内的抗氧化活性均高于对应的全反式异构体^[38,81]。

综上所述,顺式类胡萝卜素的高抗氧化活性与其分子结构和溶解度相关。此外,含氧类胡萝卜素的抗氧化活性作用位点除共轭双键外,还可能包括末端环状结构和羟基结构^[78,80]。

4.3 抗氧化应激、抗炎作用

正常情况下,机体内的抗氧化防御系统会及时清除多余的自由基,达到氧化还原稳态。但是,当抗氧化防御系统不足以对抗过量的ROS/RNS时,导致体内过度氧化造成损害,产生氧化应激^[82]。氧化应激状态下,ROS/RNS会对机体内脂质、蛋白质、糖类等分子造成损伤,生成氧化损伤产物,诱发体内炎症,促进炎症因子的产生,继而加深氧化应激,导致组织氧化损伤,从而引发多种疾病。

Giudice等^[83]研究了热处理对番茄提取物抗氧化活性的影响,并评估了其抗氧化应激的能力,发现热处理后的番茄提取物抗氧化活性完全保留,而且能够减轻氧化应激对细胞产生的损伤。Lee等^[84]使用LPS刺激RAW264.7巨噬细胞的炎症模型发现,全反式虾青素能够有效抑制NF- κ B因子活化,阻止促炎因子TNF- α 和IL-1 β 的表达和前列腺素的生成,起到抗炎作用,分析原因可能与虾青素清除细胞内ROS有关。Bi等^[85]发现虾青素具有缓解炎症反应、氧化应激及下调NF- κ B P65表达的能力。Liu等

^[80]利用 6-羟基多巴胺(6-OHDA) 刺激人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 发现,9-顺式-虾青素比全反式虾青素更有效地抑制细胞内 ROS 的产生。

Yang 等^[81]通过 H₂O₂ 刺激 Caco-2 细胞建立氧化应激模型,发现 9-顺式和 13-顺式虾青素不仅可以直接与 ROS 作用起到抗氧化的作用,还可以通过调节抗氧化酶尤其是 CAT 和 SOD 的活性,起到抗氧化应激的作用。顺式虾青素抑制细胞内氧化应激的作用与其全反式构型无显著性差异。

另有研究报道,虾青素可用于治疗眼部炎症^[86],还可以减少皮肤胶原蛋白流失,抵御紫外线引起的皮肤损伤^[87]。Yang 等^[88]通过 TNF- α 刺激人肠上皮细胞 Caco-2 细胞单层建立炎症模型,顺、反式虾青素均能够降低 TNF- α 对细胞单层的损伤;同全反式虾青素类似,9-顺式和 13-顺式虾青素也可以显著下调 Caco-2 细胞单层中促炎因子的基因表达,抑制促炎因子 IL-8 的分泌。其中顺式虾青素对促炎因子的下调作用优于全反式虾青素,顺式虾青素与全反式虾青素均可以通过抑制 NF- κ B 信号通路的传导,进而抑制促炎因子的转录及表达,防止炎症扩大。

4.4 降低肿瘤风险

研究表明,类胡萝卜素能够有效地提高免疫力,降低部分恶性肿瘤的发病风险。然而,亦有相悖的结论得出。例如, β -胡萝卜素可通过改变细胞生长模式,诱导细胞凋亡,而具有抑制肿瘤细胞生长的作用^[89]。但是,合成的全反式 β -胡萝卜素会增加吸烟者的肺癌发生率^[90]。Jayappriyan 等^[91]研究发现来自杜氏盐藻的天然 β -胡萝卜素比合成的 β -胡萝卜素具有更强的促进人体前列腺癌细胞凋亡的能力。另有研究发现,来自杜氏盐藻的天然 β -胡萝卜素比合成的全反式 β -胡萝卜素更易诱导 MDA-MB-231 乳腺癌细胞凋亡,且天然 β -胡萝卜素作用下的癌细胞死亡率高^[92]。由此可见, β -胡萝卜素的来源与构型以及食用剂量均会影响其癌症预防效果。

关于番茄红素,流行病学、组织培养、动物实验和人体实验证明番茄红素有一定的抗癌作用,研究最多和效果最明显的是其抗前列腺癌的作用^[93–94]。Zu 等^[95]研究了膳食中番茄红素摄入量和前列腺癌之间的联系。结果显示,高番茄红素摄入量与总前列腺癌呈现负相关,而且与致死性前列腺癌的负相关性更强。组织学实验表明,顺式番茄红素和全反式番茄红素均能够显著抑制良性前列腺增生,且顺

式番茄红素的抑制效果优于全反式构型^[96]。另外,番茄红素可以通过抑制幽门螺杆菌诱导的胃上皮细胞中 ROS 水平和 DNA 损伤的增加来防止幽门螺杆菌导致的胃癌发生^[97]。研究证明,虾青素能抑制纤维肉瘤细胞、乳腺癌细胞、前列腺癌细胞和 HCT-116 人结肠癌细胞的生长^[98]。

4.5 降低心血管疾病风险

低密度脂蛋白的氧化在动脉粥样硬化中起着关键作用,而膳食中高含量的抗氧化剂可以增加对低密度脂蛋白氧化的抵抗力。因此,类胡萝卜素因其优越的抗氧化活性,有利于心血管健康^[99]。Zolberg 等^[100]发现来自杜氏盐藻的天然 β -胡萝卜素中主要有全反式与 9-顺式两种结构,能够抑制动脉粥样硬化的形成,而合成的全反式 β -胡萝卜素对心血管疾病无影响。实验还进一步证明了分离的 9-顺式 β -胡萝卜素对 12 周龄雌性 LDL 受体基因敲除小鼠具有抑制动脉粥样硬化的作用,因此建议 9-顺式 β -胡萝卜素可作为人类饮食中抗动脉粥样硬化剂(见表2)。

一些流行病学研究发现,番茄红素作为一种抗氧化剂,具有抑制心血管疾病恶化的功能。多个临床实验证明摄入大量番茄红素或番茄制品可降低甘油三酯水平,通过清除低密度脂蛋白和维持高密度脂蛋白水平来改善心血管健康,从而降低心血管疾病风险^[101]。

动物实验和流行病学研究表明叶黄素能够通过降低超低密度脂蛋白和中间密度脂蛋白水平,以及降低动脉壁的炎症反应和氧化应激来预防早期动脉粥样硬化的形成,预防冠心病的发生^[102]。

Nakao 等^[103]通过喂食雌性 BALB/c 小鼠(8 周龄)含虾青素的饮食 8 周,通过超声波心动描记术每两周评估心脏功能,与对照组相比,喂食虾青素的小鼠具有更高的心脏线粒体膜电位和收缩指数($P<0.05$),证明了膳食添加虾青素有利于保护心脏。

由于天然存在的顺式类胡萝卜素种类较少,仅有顺式 β -胡萝卜素较为常见,而现有研究成果中关于顺式类胡萝卜素的研究成果仍较为匮乏。

4.6 改善视功能

Rotenstreich 等^[104]通过进行 90 d 临床实验,证明了口服高剂量 9-顺式 β -胡萝卜素可显著改善白点状眼底病患者的视觉以及视网膜功能。2015 年一项临床实验显示,摄入富含 9-顺式 β -胡萝卜素的杜氏盐藻粉 3 个月后,可有效改善因奎宁中毒而导

致的急性失明症状^[105]。

叶黄素作为视网膜黄斑的组成色素能够有效地预防光损伤和抗氧化,从而对眼睛起到保护作用^[106]。临床研究^[107]发现叶黄素的摄入可以提高晶状体和黄斑中的色素含量,可预防老年性黄斑变性(AMD)并提高AMD患者视力;近期研究发现,叶黄素对长期荧屏光暴露者的视功能有明显的改善作用^[108]。

5 类胡萝卜素异构体的应用

综上所述,类胡萝卜素的顺式构型因为具有抗氧化、抗炎、降低肿瘤风险等方面的生理活性,且更易被人体吸收,可应用于各种食品、保健品和化妆品中,其开发前景广阔。表3列举了常见类胡萝卜素的产品。由表3可知,目前市售含类胡萝卜素的功能性食品和化妆品所含有的功能成分仍以全反式类胡萝卜素为主,如美国GNC健安喜、Macphersan麦弗逊等品牌的产品。

表4和表5列出了国内外法规标准对于常用类胡萝卜素的安全性及使用要求的规范。顺式类胡

萝卜素尚无国标或法规规定其使用及用量标准。根据我国食品添加剂使用标准,常见的类胡萝卜素中番茄红素、胡萝卜素和叶黄素均可作为着色剂添加到食物中,并且根据不同食品类型,添加剂量亦不同(见表4),而虾青素尚未作为食品添加剂应用。但是在国际市场中,来自雨生红球藻的天然虾青素作为营养补充剂,每日最大食用量可达12 mg。富含虾青素的雨生红球藻和磷虾油已经作为新食品原料使用,且雨生红球藻作为新食品原料使用时的最大食用量为0.8 g/d,磷虾油的最大食用量为3 g/d;而来自万寿菊花的叶黄素酯的最大食用量为12 mg/d。需要注意的是,雨生红球藻和叶黄素酯等新食品原料可以在普通食品中应用,但其在婴幼儿食品中的使用有明确限制(见表5)。

综上所述,为满足人体需求,提高人体对类胡萝卜素的吸收利用率,促进顺式类胡萝卜素的开发应用,一方面需要完善相应的标准,另一方面可以通过食品加工手段提高食物或加工食品中顺式类胡萝卜素的含量,促进人体对类胡萝卜素的吸收利用。例如:改变饮食结构,通过不同食物搭配来改变

表3 含类胡萝卜素的产品举例

Table 3 Examples of products containing carotenoids

类胡萝卜素	产品	形式	原料	目的/用途	功能成分含量
虾青素	Macphersan/麦弗逊天然虾青素软胶囊	胶囊	雨生红球藻、红葡萄、青花椰菜、石榴等	抗氧化/消炎,抗衰老,护肤美肤,增强机体免疫力	15 mg/粒
	SNOBEL/斯诺贝尔天然虾青素软胶囊	胶囊	雨生红球藻、橄榄、黑醋栗、西红柿等	嫩白肌肤,清除自由基	16 mg/粒
	MegaRed 南极磷虾油补脑欧米伽3软胶囊	胶囊	EPA、DHA、虾青素等	抗心脑血管疾病,缓解眼睛疲劳	17 μg/粒
	MHD 虾青素精华冻干粉	粉剂	雨生红球藻、红石榴提取物、草莓提取物、菊粉等	抗光老化,抗紫外线损害	3 mg/g
叶黄素	US Clinicals/优克利成人强眼力片	片剂	叶黄素、玉米黄质、越橘提取物、DHA等	缓解眼疲劳,改善视力	10 mg/粒
	Greenlife 叶黄素咀嚼片	片剂	叶黄素、玉米黄质、番茄红素、黑加仑粉等	阻挡紫外线和有害蓝光、保护眼睛免受辐射伤害	5 mg/粒
	自然之宝叶黄素软胶囊	胶囊	叶黄素(含玉米黄质)、红花籽油、明胶等	舒缓眼疲劳,保护视力	20 mg/粒
	汤臣倍健蓝莓叶黄素酯糖果片	片剂	叶黄素酯粉、蓝莓果汁粉等	保护眼睛,缓解视疲劳	38 mg/粒(以叶黄素酯粉质量计,含质量分数9%叶黄素酯)
	GNC/健安喜叶黄素软胶囊	胶囊	叶黄素、菠菜叶粉、豌豆淀粉、明胶等	护眼,改善眼部问题	20 mg/粒

续表 3

类胡萝卜素	品牌(名称)	产品形式	原料	目的/用途	功能成分含量
番茄红素	Swisse 番茄红素片	片剂	苜蓿、番茄红素、韩国白人参	预防前列腺肿大, 利尿抗炎,预防感冒	600 μg/片(以番茄红素质量计)
	GNC/健安喜番茄红素软胶囊	胶囊	番茄红素、大豆油、明胶、β-胡萝卜素	保护前列腺, 提升精子活力,男生备孕选择	15 mg/粒
	Jamieson 健美生番茄红素复合片	片剂	番茄红素、番茄提取物(各种维生素和矿物质)	清除自由基, 减轻酒精对肝脏损伤	10 mg/粒
	Puritan's Pride 普丽普莱番茄红素软胶囊	胶囊	番茄红素、玉米油、明胶、大豆油, 蔬菜甘油、黄蜂蜡、二氧化硅	支持前列腺和心脏健康	40 mg/粒
	善存男士复合维生素多维片	片剂	番茄红素、维生素 A、C、D、E、K 及 B 族维生素等	预防前列腺炎症及增生,提高免疫力等	600 μg/粒
	博斯腾牌番茄红素软胶囊	胶囊	番茄红素、红花籽油、明胶、甘油、二氧化钛	抗氧化	质量分数 1.9%
β-胡萝卜素	NOW Foodsβ-胡萝卜素胶囊	胶囊	β-胡萝卜素、初榨橄榄油	人体基本营养, 能在体内转化成维生素 A	25 000 IU/粒 (以维生素 A 计, 1 IU=0.33 μg)
	Puritan's Pride 普丽普莱β-胡萝卜素胶囊	胶囊	大豆油、胡萝卜提取物、明胶、植物甘油、大豆卵磷脂、黄色蜂蜡	护眼, 维持皮肤和黏膜健康	10 000 IU/粒 (以维生素 A 计, 1 IU=0.33 μg)
	百合康蓝莓叶黄素β-胡萝卜素软胶囊	胶囊	蓝莓提取物、叶黄素、β-胡萝卜素、大豆油	缓解视疲劳	700 μg/粒
	康恩贝β-胡萝卜素软胶囊	胶囊	β-胡萝卜素、大豆油、明胶、葵花籽油等	护眼	3.7 mg/粒

表 4 国内外法规对于常用类胡萝卜素的使用要求

Table 4 Requirements for the usage of common carotenoids in domestic and foreign regulations

名称	应用	最大使用量	法规标准
番茄红素	食品添加剂:着色剂	0.015~0.39 g/kg(依不同食品类型选择)	GB 2760—2014
	食品添加剂:着色剂	3~100 mg/kg(依不同食品类型选择)	加拿大卫生部 NOM/ADM-0099
	食品添加剂:着色剂	5~500 mg/kg(依不同食品类型选择)	EC 欧盟 No 1333/2008
β-胡萝卜素	食品添加剂:着色剂	0.02~20 g/kg(依不同食品类型选择)	GB 2760—2014
叶黄素	食品添加剂:着色剂	0.05~0.15 g/kg(依不同食品类型选择)	GB 2760—2014

表 5 国内外法规对于常用类胡萝卜素的每日推荐量

Table 5 Daily recommended quantity for the common carotenoids in domestic and foreign regulations

名称	应用	来源	食用量	法规标准
雨生红球藻	不包括婴幼儿食品	雨生红球藻	≤0.8 g/d(总虾青素质量分数≥1.5%)	卫生部 2010 年第 17 号公告
天然虾青素	膳食补充剂	雨生红球藻	≤12 mg/d	美国食品药品监督管理局,2011
磷虾油	婴幼儿、孕妇、哺乳期妇女及海鲜过敏者不宜食用	磷虾科磷虾属南极大磷虾	≤3 g/d	卫生和计划生育委员会 2013 年第 16 号
叶黄素酯	焙烤食品、乳制品、饮料、即食谷物、冷冻饮品、调味品和糖果,但不包括婴幼儿食品	万寿菊花	≤12 mg/d(叶黄素二棕榈酸酯质量分数>55.8%)	卫生部 2008 年 12 号公告
二羟基-β-胡萝卜素	不包括婴幼儿食品	万寿菊花	≤4 mg/d(二羟基-β-胡萝卜素质量分数≥ 50 g/hg)	卫生和计划生育委员会 2017 年第 7 号公告

日常饮食中类胡萝卜素构型,提升顺式构型占比;改变食物加工/烹饪方式,保留营养素的同时,提高吸收率高、功能活性强的顺式异构体的转化生成;筛选天然富含顺式类胡萝卜素的食材,促进其进行加工转化及产业化发展。

6 结语

类胡萝卜素与人类生活和健康息息相关,已经在医药、食品、化妆品等领域中大量应用。近年来,

类胡萝卜素的顺式构型制备和检测,合适的包埋载体的探寻,以及顺、反式的构效关系,已成为国内外广大学者的研究热点。顺式类胡萝卜素表现出的多种生理活性及高吸收率逐渐引起人们重视,但是将其作为功能成分添加到产品中的应用还较少,关于顺式类胡萝卜素应用的法规标准仍需补充完善。此外类胡萝卜素的稳定性保持,新型类胡萝卜素的多种空间异构体、酯化物乃至代谢产物的安全性和构效关系研究等,都值得进一步探索。

参考文献:

- [1] MULLER R H, PETERS K. Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs: Preparation by a size-reduction technique[J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 1998, 160(2): 229-237.
- [2] 张泽生, 郭肇, 高云峰, 等. 天然抗氧化剂的产业化进展[J]. **食品研究与开发**, 2017(7): 206-209.
- [3] PANDEY A, CHANG J S, SOCCOL C R, et al. *Biofuels from Algae*[M]. Amsterdam: Elsevier, 2019.
- [4] BOILEAU T W M, BOILEAU A C, ERDMAN J W. Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene[J]. **Experimental Biology and Medicine**, 2002, 227(10): 914-919.
- [5] YANG C, JIANG X, MA L, et al. Carotenoid composition and antioxidant activities of Chinese orange-colored tomato cultivars and the effects of thermal processing on the bioactive components[J]. **Journal of Food Science**, 2021: 1-15.
- [6] ØSTERLIE M, BJERKENG B, LIAAEN-JENSEN S. Plasma appearance and distribution of astaxanthin *E/Z* and *R/S* isomers in plasma lipoproteins of men after single dose administration of astaxanthin[J]. **Journal of Nutritional Biochemistry**, 2000, 11(10): 482-490.
- [7] BOILEAU T W M, BOILEAU A C, ERDMAN J W. Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene[J]. **Experimental Biology and Medicine**, 2002, 227(10): 914-919.
- [8] URBONAVICIENE D, VISKELIS P. The cis-lycopene isomers composition in supercritical CO₂ extracted tomato by-products[J]. **LWT – Food Science and Technology**, 2017, 85: 517-523.
- [9] 刘昊, 闫圣坤. 番茄红素异构化的研究进展[J]. **中国果菜**, 2020, 267(7): 41-44.
- [10] 王雪松, 刘颀颀, 程学新, 等. 光化学异构化反应从全反式番茄红素合成顺式番茄红素异构体的方法: CN101314554[P/OL]. 2008-12-03].
- [11] YOSHINORI I, KENTO H, MUNENORI T, et al. LYCOPENE CIS-ISOMERIZATION METHOD, JP2015051929[P/OL]. 2015-03-19].
- [12] LI D, XIAO Y, ZHANG Z, et al. Analysis of (all-*E*)-lutein and its (*Z*)-isomers during illumination in a model system[J]. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 2014, 100: 33-39.
- [13] HONDA M, IGAMI H, KAWANA T, et al. Photosensitized *E/Z* isomerization of (all-*E*)-lycopene aiming at practical applications [J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2014, 62(47): 11353-11356.
- [14] SCHWARTZ S J. Detection of cis-trans carotene isomers by two-dimensional thin-layer and high-performance liquid chromatography[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 1985, 33(6): 1160-1163.
- [15] 朱倩, 高瑞萍, 雷琳, 等. 番茄红素热异构化机制及其影响因素研究进展[J]. **食品科学**, 2018, 39(15): 320-325.
- [16] JEEVARAJAN A S, WEI C C, KISPERT L D. Geometrical isomerization of carotenoids in dichloromethane[J]. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, 1994(4): 861-869.
- [17] PHAN-THI H, DURAND P, PROST M, et al. Effect of heat-processing on the antioxidant and prooxidant activities of β -carotene from natural and synthetic origins on red blood cells[J]. **Food Chemistry**, 2016, 190: 1137-1144.

- [18] 张连富,张环伟. 一种高顺式异构体占比番茄红素产品及快速制备方法;CN102627521A[P/OL]. 2012-08-08.
- [19] ZHANG L,ZHANG H,NDEURUMI K H,et al. Thermally-induced geometrical isomerisation of lycopene and its potential influence on functional activity[J]. **Food Chemistry**,2012,132(4):2112-2117.
- [20] COLLE I,LEMMENS L,VAN BUGGENHOUT S,et al. Effect of thermal processing on the degradation, isomerization, and bioaccessibility of lycopene in tomato pulp[J]. **Journal of Food Science**,2010,75(9):753-759.
- [21] COLLE I J P,LEMMENS L,TOLESA G N,et al. Lycopene degradation and isomerization kinetics during thermal processing of an olive oil/tomato emulsion[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2010,58(24):12784-12789.
- [22] HONDA M. Spectral characterisation of *Z*-isomers of lycopene formed during heat treatment and solvent effects on the *E/Z* isomerisation process[J]. **Food Chemistry**,2015,171:323-329.
- [23] MURAKAMI K,HONDA M,WAHYUDIONO,et al. Thermal isomerization of(all-*E*)-lycopene and separation of the *Z*-isomers by using a low boiling solvent;dimethyl ether[J]. **Separation Science and Technology**,2017,52(16):2573-2582.
- [24] YUAN J P,CHEN F. Isomerization of trans-astaxanthin to cis-isomers in organic solvents[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,1999,47(9):3656-3660.
- [25] YOON S H. Effects of lipophilic continuous phases and heating methods on thermal degradation and isomerization of β -carotene [J]. **Food Science and Biotechnology**,2016,25(1):91-95.
- [26] KNOCKAERT G,PULISSERY S K,LEMMENS L,et al. Carrot β -carotene degradation and isomerization kinetics during thermal processing in the presence of oil[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2012,60(41):10312-10319.
- [27] HONDA M,HORIUCHI I,HIRAMATSU H,et al. Vegetable oil-mediated thermal isomerization of (all-*E*)-lycopene; facile and efficient production of *Z*-isomers[J]. **European Journal of Lipid Science and Technology**,2016,118(10):1588-1592.
- [28] BRUIJN W J C,WESEPOEL Y,VINCKEN J P,et al. Fatty acids attached to all-trans-astaxanthin alter its cis-trans equilibrium, and consequently its stability, upon light-accelerated autoxidation[J]. **Food Chemistry**,2016,194:1108-1115.
- [29] HONDA M H S,MUNENORI TAKEHARA. Microwave-accelerated *Z*-isomerization of(all-*E*)-lycopene in tomato oleoresin and enhancement of the conversion by vegetable oils containing disulfide compounds[J]. **European Journal of Lipid Science and Technology**,2018,120(7):1-9.
- [30] YU J,GLEIZE B,ZHANG L,et al. Heating tomato puree in the presence of lipids and onion;the impact of onion on lycopene isomerization[J]. **Food Chemistry**,2019,296:9-16.
- [31] YU J,GLEIZE B,ZHANG L,et al. Microwave heating of tomato puree in the presence of onion and EVOO;the effect on lycopene isomerization and transfer into oil[J]. **LWT–Food Science and Technology**,2019,113:108284.
- [32] 刘兰英,李晓莺,禄璐,等. 超高压对果蔬类胡萝卜素及抗氧化活性影响的研究进展[J]. 宁夏农林科技,2019,60(8):56-59.
- [33] HONDA M,KAWANA T,TAKEHARA M,et al. Enhanced *E/Z* isomerization of(All-*E*)-lycopene by employing iron(II) chloride as a catalyst[J]. **Journal of Food Science**,2015,80(7):1453-1459.
- [34] SUN Q,YANG C,LI J,et al. Lycopene;heterogeneous catalytic *E/Z* isomerization and *in vitro* bioaccessibility assessment using a diffusion model[J]. **Journal of Food Science**,2016,81(10):2381-2389.
- [35] SUN Q,YANG C,LI J,et al. Highly efficient trans-cis isomerization of lycopene catalyzed by iodine-doped TiO₂ nanoparticles[J]. **Rsc Advances**,2016,6(3):1885-1893.
- [36] 闫红晓,孙清瑞,李东,等. β -胡萝卜素催化异构化及 9-顺式 β -胡萝卜素制备工艺研究[J]. 食品与生物技术学报,2016,35(7):739-746.
- [37] YANG C,ZHANG L,ZHANG H,et al. Rapid and efficient conversion of all-*E*-astaxanthin to 9*Z*- and 13*Z*-isomers and assessment of their stability and antioxidant activities[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2017,65(4):818-826.
- [38] YANG C,FISCHER M,KIRBY C,et al. Bioaccessibility,cellular uptake and transport of luteins and assessment of their antioxidant activities[J]. **Food Chemistry**,2018,249:66-76.
- [39] QIU D,WU Y C,ZHU W L,et al. Identification of geometrical isomers and comparison of different isomeric samples of astaxanthin[J]. **Journal of Food Science**,2012,77(9):934-940.
- [40] MELENDEZ-MARTINEZ A J,STINCO C M,LIU C,et al. A simple HPLC method for the comprehensive analysis of cis/trans (*Z/E*) geometrical isomers of carotenoids for nutritional studies[J]. **Food Chemistry**,2013,138(2):1341-1350.

- [41] QIU D, CHEN Z R, LI H R. Effect of heating on solid β -carotene[J]. **Food Chemistry**, 2009, 112(2):344-349.
- [42] SANCHES-SILVA A, RIBEIRO T, ALBUQUERQUE T G, et al. Ultra-high pressure LC for astaxanthin determination in shrimp by-products and active food packaging[J]. **Biomedical Chromatography**, 2012, 27(6):757-764.
- [43] QINGRUI SUN, JING LI. Highly efficient trans-cis isomerization of lycopene catalyzed by iodine-doped TiO₂ nanoparticles[J]. **RSC Advances**, 2016, 6(3):1885-1893.
- [44] RI L Y, LI X, HO R K. Isomer separation of trans-astaxanthin, 9-cis-astaxanthin and 13-cis-astaxanthin by ligand exchange chromatography[J]. **Asian Journal of Chemistry**, 2016, 28(6):1185-1190.
- [45] LEE M T, CHEN B H. Separation of lycopene and its cis isomers by liquid chromatography [J]. **Chromatographia**, 2001, 54(9):613-617.
- [46] 张连富, 张环伟. Cosmosil Cholesterol-HPLC 法分离番茄红素异构体的研究[J]. 食品与生物技术学报, 2010, 29(5):698-703.
- [47] MURAKAMI K, HONDA M, TAKEMURA R, et al. Effect of thermal treatment and light irradiation on the stability of lycopene with high Z-isomers content[J]. **Food Chemistry**, 2018, 250:253-258.
- [48] 李大婧, 王闯, 徐爱琴, 等. 高效液相色谱法测定叶黄素顺、反异构体[J]. 食品科学, 2012, 33(22):186-190.
- [49] LI H, DENG Z, LIU R, et al. Ultra-performance liquid chromatographic separation of geometric isomers of carotenoids and antioxidant activities of 20 tomato cultivars and breeding lines[J]. **Food Chemistry**, 2012, 132(1):508-517.
- [50] PHAN-THI H, WACHE Y. Isomerization and increase in the antioxidant properties of lycopene from *Momordica cochinchinensis* (gac) by moderate heat treatment with UV-Vis spectra as a marker[J]. **Food Chemistry**, 2014, 156:58-63.
- [51] ZHONG L, GUSTAVSSON K E, OREDSOON S, et al. Determination of free and esterified carotenoid composition in rose hip fruit by HPLC-DAD-APCI-MS[J]. **Food Chemistry**, 2016, 210:541-550.
- [52] SOULAT J, ANDUEZA D, GRAULET B, et al. Comparison of the potential abilities of three spectroscopy methods: near-infrared, mid-infrared, and molecular fluorescence, to predict carotenoid, vitamin and fatty acid contents in cow milk[J]. **Foods**, 2020, 9(5):592-624.
- [53] SUBRAMANIAN B, TCHOUKANNOVA N, DJAOUED Y, et al. Investigations on the geometrical isomers of astaxanthin: Raman spectroscopy of conjugated polyene chain with electronic and mechanical confinement[J]. **Journal of Raman Spectroscopy**, 2014, 45(4):299-304.
- [54] 洗敬志, 林劲冬, 周应芳, 等. 天然叶黄素转化的虾青素的热异构化研究[J]. 中国食品添加剂, 2019, 30(3):60-66.
- [55] XIAO Y D, HUANG W Y, LI D J, et al. Thermal degradation kinetics of all-trans and cis-carotenoids in a light-induced model system[J]. **Food Chemistry**, 2018, 239:360-368.
- [56] SONG J, WANG X, LI D, et al. Degradation kinetics of carotenoids and visual colour in pumpkin (*Cucurbita maxima* L.) slices during microwave-vacuum drying[J]. **International Journal of Food Properties**, 2017, 20(1):632-643.
- [57] GUO W H, TU C Y, HU C H. Cis-trans isomerizations of β -carotene and lycopene: a theoretical study[J]. **The Journal of Physical Chemistry B**, 2008, 112(38):12158-12167.
- [58] YANG C, YAN H, JIANG X, et al. Preparation of 9Z- β -carotene and 9Z- β -carotene high-loaded nanostructured lipid carriers: characterization and storage stability[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2020, 68(47):13844-13853.
- [59] YANG C, LIU H, SUN Q, et al. Enriched Z-isomers of lycopene-loaded nanostructured lipid carriers: physicochemical characterization and in vitro bioaccessibility assessment using a diffusion model[J]. **LWT**, 2019, 111:767-773.
- [60] ASHRAF W, LATIF A, LIANFU Z, et al. Technological advancement in the processing of lycopene: a review[J]. **Food Reviews International**, 2020, 1-27.
- [61] 林蔚婷, 贾承胜, 夏书芹, 等. 抗氧化型壁材包埋番茄红素微胶囊的研究[J]. 食品与生物技术学报, 2018, 37(1):50-57.
- [62] 于颖, 张维, 谢凡, 等. 改善番茄红素生物利用度的研究进展[J]. 食品科学, 2019, 60(19):355-361.
- [63] ZHENG S, DENG Z, CHEN F, et al. Synergistic antioxidant effects of petunidin and lycopene in H9c2 cells submitted to hydrogen peroxide: role of Akt/Nrf2 pathway[J]. **Journal of Food Science**, 2020, 85(6):1752-1763.
- [64] 张怡评, 陈晖, 方华, 等. 类胡萝卜素类成分的生物活性与吸收代谢研究进展[J]. 海峡药学, 2019, 31(7):17-20.
- [65] WEBER D, GRUNE T. The contribution of β -carotene to vitamin A supply of humans[J]. **Molecular Nutrition and Food Research**, 2012, 56(2):251-258.

- [66] HASKELL M J. The challenge to reach nutritional adequacy for vitamin A: β -carotene bioavailability and conversion - evidence in humans[J]. **Journal of the American Society for Clinical Nutrition**, 2012, 96(5):1193-1203.
- [67] DEMING D M, BAKER D H, ERDMAN J W. The relative vitamin A value of 9-cis β -carotene is less and that of 13-cis β -carotene may be greater than the accepted 50% that of all-trans β -carotene in gerbils[J]. **Journal of Nutrition**, 2002, 132(9):2709-2712.
- [68] BRESNAHAN K A, DAVIS C R, TANUMIHARDJO S A. Relative vitamin A values of 9-cis- and 13-cis- β -carotene do not differ when fed at physiological levels during vitamin A depletion in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*) [J]. **British Journal of Nutrition**, 2014, 112(2):162-169.
- [69] OSHIMA S, OJIMA F, SAKAMOTO H, et al. Supplementation with carotenoids inhibits singlet oxygen-mediated oxidation of human plasma low-density lipoprotein[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 1996, 44(8):2306-2309.
- [70] 崔静, 李涛, 丁巍, 等. 胁迫条件下褪黑素诱导雨生红球藻虾青素合成[J]. 食品与生物技术学报, 2020, 243(6):21-27.
- [71] WERMAN M J, BEN-AMOTZ A, MOKADY S. Availability and antiperoxidative effects of β -carotene from *Dunaliella bardawil* in alcohol-drinking rats[J]. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, 1999, 10(8):449-454.
- [72] BEN-AMOTZ A, RACHMILEVICH B, GREENBERG S, et al. Natural β -carotene and whole body irradiation in rats [J]. **Radiation and Environmental Biophysics**, 1996, 35(4):285-288.
- [73] BEN-AMOTZ A, LEVY Y. Bioavailability of a natural isomer mixture compared with synthetic all-trans β -carotene in human serum[J]. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 1996, 63(5):729-734.
- [74] LEVIN G, YESHURUN M, MOKADY S. *In vivo* antiperoxidative effect of 9-cis β -carotene compared with that of the all-trans isomer[J]. **Nutrition and Cancer**, 1997, 27(3):293-297.
- [75] BOHM V, PUSPITASARI-NIENABER N L, FERRUZZI M G, et al. Trolox equivalent antioxidant capacity of different geometrical isomers of α -carotene, β -carotene, lycopene, and zeaxanthin[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2002, 50(1):221-226.
- [76] MURAKAMI K, HONDA M, TAKEMURA R, et al. The thermal Z-isomerization-induced change in solubility and physical properties of (all-E)-lycopene[J]. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 2017, 491(2):317-322.
- [77] MIKI W. Biological functions and activities of animal carotenoids[J]. **Pure and Applied Chemistry**, 1991, 63:141-146.
- [78] GOTO S, KOGURE K, ABE K, et al. Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin[J]. **Biochimica et Biophysica Acta**, 2001, 1512(2):251-258.
- [79] YUAN J P, PENG J, YIN K, et al. Potential health-promoting effects of astaxanthin: a high-value carotenoid mostly from microalgae[J]. **Molecular Nutrition and Food Research**, 2010, 55(1):150-165.
- [80] LIU X, OSAWA T. Cis astaxanthin and especially 9-cis astaxanthin exhibits a higher antioxidant activity *in vitro* compared to the all-trans isomer[J]. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 2007, 357(1):187-193.
- [81] YANG C, ZHANG H, LIU R, et al. Bioaccessibility, cellular uptake, and transport of astaxanthin isomers and their antioxidative effects in human intestinal epithelial Caco-2 cells[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2017, 65(47):10223-10232.
- [82] APAK R, CAPANOGLU E, SHAHIDI F. Measurement of Antioxidant Activity & Capacity[M]. Hoboken; John Wiley & Sons Inc, 2018:165-186.
- [83] DEL GIUDICE R, PETRUK G, RAIOLA A, et al. Carotenoids in fresh and processed tomato (*Solanum lycopersicum*) fruits protect cells from oxidative stress injury[J]. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 2016, 97(5):1616-1623.
- [84] LEE S J B S K, LEE K S. Astaxanthin inhibits nitric oxide production and inflammatory gene expression by suppressing I (κ) B kinase-dependent NF- κ B activation[J]. **Molecules and Cells**, 2003, 16(1):97-105.
- [85] BI J, CUI R, LI Z, et al. Astaxanthin alleviated acute lung injury by inhibiting oxidative/nitrative stress and the inflammatory response in mice[J]. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, 2017, 95:974-982.
- [86] SUZUKI Y, OHGAMI K, SHIRATORI K, et al. Suppressive effects of astaxanthin against rat endotoxin-induced uveitis by inhibiting the NF- κ B signaling pathway[J]. **Experimental Eye Research**, 2006, 82(2):275-281.
- [87] HAMA S, TAKAHASHI K, INAI Y, et al. Protective effects of topical application of a poorly soluble antioxidant astaxanthin

- liposomal formulation on ultraviolet-induced skin damage[J]. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2012, 101(8):2909-2916.
- [88] YANG C, HASSAN Y I, LIU R, et al. Anti-inflammatory effects of different astaxanthin isomers and the roles of lipid transporters in the cellular transport of astaxanthin isomers in Caco-2 cell monolayers[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2019, 67(22):6222-6231.
- [89] 靳青, 毕宇霖, 刘晓牧, 等. 类胡萝卜素代谢及功能研究进展[J]. **动物营养学报**, 2014, 26(12):3561-3571.
- [90] OMENN G S, GOODMAN G E, THORNQUIST M D, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial[J]. **Journal of the National Cancer Institute**, 1996, 88(21):1550-1559.
- [91] JAYAPPRIYAN K R, RAJKUMAR R, VENKATAKRISHNAN V, et al. *In vitro* anticancer activity of natural β -carotene from *dunaliella salina* EU5891199 in PC-3 cells[J]. **Biomedicine and Preventive Nutrition**, 2013, 3(2):99-105.
- [92] JORGE OLMOS R G A V P R. Apoptosis comparison effects between synthetic and natural β -carotene from *dunaliella salina* on MDA-MB-231Brest cancer cells[J]. **Microbial and Biochemical Technology**, 2015, 7(2):51-56.
- [93] RAO A V, RAO L G. Carotenoids and human health[J]. **Pharmacological Research**, 2007, 55(3):207-216.
- [94] PRZYBYLSKA S. Lycopene-a bioactive carotenoid offering multiple health benefits;a review[J]. **International Journal of Food Science and Technology**, 2020, 55(1):11-32.
- [95] ZU K, MUCCI L, ROSNER B A, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer:a prospective study in the prostate-specific antigen era[J]. **Journal of the National Cancer Institute**, 2014, 106(2):195-196.
- [96] ZOU Y, SUN Q, LI J, et al. Effects of *E/Z* isomers of lycopene on experimental prostatic hyperplasia in mice[J]. **Fitoterapia**, 2014, 99:211-217.
- [97] KIM M J, KIM H. Anticancer effect of lycopene in gastric carcinogenesis[J]. **Journal of Cancer Prevention**, 2015, 20(2):92-96.
- [98] PALOZZA P, TORELLI C, BONINSEGNA A, et al. Growth-inhibitory effects of the astaxanthin-rich alga *Haematococcus pluvialis* in human colon cancer cells[J]. **Cancer Letters**, 2009, 283(1):108-117.
- [99] GAMMONE M A, RICCIONI G, DORAZIO N. Carotenoids:potential allies of cardiovascular health? [J]. **Food Nutrition Research**, 2015, 59:1-10.
- [100] ZOLBERG RELEVY N, RÜ HL R, HARARI A, et al. 9-cis β -carotene inhibits atherosclerosis development in female LDLR-/- mice[J]. **Functional Foods in Health and Disease**, 2015, 5(2):67-79.
- [101] MERILLON J-M, RAMAWAT K G. Bioactive Molecules in Food[M]. Cham; Springer International Publishing, 2017.
- [102] DWYER J H, NAVAB M, DWYER K M, et al. Oxygenated carotenoid lutein and progression of early atherosclerosis; the Los Angeles atherosclerosis study[J]. **Circulation**, 2001, 103(24):2922-2927.
- [103] NAKAO R, NELSON O L, PARK J S, et al. Effect of astaxanthin supplementation on inflammation and cardiac function in BALB/c mice[J]. **Anticancer Research**, 2010, 30(7):2721-2725.
- [104] ROTENSTREICH Y, HARATS D, SHAISH A, et al. Treatment of a retinal dystrophy, fundus albipunctatus, with oral 9-cis- β -carotene[J]. **British Journal of Ophthalmology**, 2010, 94(5):616-621.
- [105] MESHI A, BELKIN A, KOVAL T, et al. An experimental treatment of ocular quinine toxicity with high-dose 9 cis-beta-carotene [J]. **Retinal Cases and Brief Reports**, 2015, 9(2):157-161.
- [106] 孟繁玲, 张宇, 徐少博, 等. 南瓜中游离叶黄素的制备及抗氧化活性[J]. **食品与生物技术学报**, 2020, 39(8):81-88.
- [107] ALVES-RODRIGUES A, SHAO A. The science behind lutein[J]. **Toxicology Letters**, 2004, 150(1):57-83.
- [108] 马乐, 林晓明. 叶黄素干预对长期荧屏光暴露者视功能的影响[J]. **营养学报**, 2008, 5:438-442.

(责任编辑:史润东东)