

吡咯喹啉醌功能特性及其产品研究进展

李中柱^{1,2}, 杨 洋^{1,2*}

[1. 昆明雪兰牛奶有限责任公司, 昆明 650217; 2. 云南省工业产品(乳制品)质量控制和技术评价实验室, 昆明 650217]

摘 要: 吡咯喹啉醌作为一种氧化还原酶的辅酶, 广泛存在于各种生物体组织中, 其具有独特的理化性质, 在各类生命体生理功能方面发挥着重要作用。目前吡咯喹啉醌的安全性已经得到了大量证据支持, 所以多个国家已经将其批准应用于食品饮料中。大量的动物实验和临床研究表明, 吡咯喹啉醌具有改善大脑认知功能、提升运动恢复能力、修复肝损伤、改善骨质疏松症以及其他功能。本文对吡咯喹啉醌安全性和法规现状、生物学功能以及在食品中应用情况等方面进行详细阐述, 以期对吡咯喹啉醌产品的功能研究及开发应用提供参考。

关键词: 吡咯喹啉醌; 安全性; 生物学功能; 产品应用

Research progress on functional characteristics and products of pyrroloquinoline quinone

LI Zhong-Zhu^{1,2}, YANG Yang^{1,2*}

[1. Kunming Xuelan Dairy Co., Ltd., Kunming 650217, China; 2. Yunnan Industrial Product (Dairy) Quality Control and Technical Evaluation Laboratory, Kunming 650217, China]

ABSTRACT: Pyrroloquinoline quinone, as a coenzyme of oxidoreductase, is widely present in various organisms and tissues. It has unique physicochemical properties and plays an important role in various physiological functions of living organisms. Currently, pyrroloquinoline quinone's safety has been supported by a large amount of evidence, so many countries have approved its application in food and beverages. A large number of animal experiments and clinical studies have shown that pyrroloquinoline quinone can improve brain cognitive function, enhance motor recovery, repair liver injury, improve osteoporosis, and other functions. This article elaborated on the safety and regulatory status, biological functions, and application in food of pyrroloquinoline quinone, in order to provide a reference for the functional research, development, and application of pyrroloquinoline quinone products.

KEY WORDS: pyrroloquinoline quinone; safety; biological function; product application

0 引 言

吡咯喹啉醌(pyrroloquinoline quinone, PQQ)分子式为 $C_{14}H_6N_2O_8$, 学名称 4,5-二氢-4,5-二氧代-1H-吡咯并[2,3-f]喹啉-2,7,9-三羧酸, 是一种 20 世纪 70 年代末发现的水溶性

类维生素, 作为氧化还原酶辅基, 参与呼吸链电子传递, 是继黄素核苷酸和烟酰胺核苷酸之后发现的第 3 种辅酶^[1-2]。PQQ 在植物和动物食物中广泛存在, 而人体除了肠道菌群发酵产生少量 PQQ 外, 主要依靠膳食摄取^[3-4]。近年来的大量研究显示 PQQ 是影响线粒体生物发生和能

基金项目: 云南省科技计划项目重大科技专项(202102AE090027)

Fund: Supported by the Major Science and Technology Projects of Yunnan Science and Technology Plan (202102AE090027)

*通信作者: 杨洋, 硕士, 正高级工程师, 主要研究方向为食品及饮料的研究工作。E-mail: 280571635@qq.com

*Corresponding author: YANG Yang, Master, Professor, Kunming Xuelan Dairy Co., Ltd., Kunming, No.66, West Yunda Road, Kunming Economic and Technological Development Zones, Kunming 650217, China. E-mail: 280571635@qq.com

量代谢的重要因子,它能够促进线粒体的生长发育,同时表现出优异的抗氧化性,可有效清除自由基、减少细胞损伤^[5-6]。因此,PQQ在抗炎、脑健康、免疫力提升、心血管健康和抗疲劳等方面都具有显著的效果。近年来,随着PQQ研究深入及在食品中应用得到各国法规支持,其已应用于普通食品、膳食补充剂领域,相关产品上市数量逐年上升。作为天然抗氧化剂和线粒体功能改善剂的PQQ已经逐步被消费者所认知,未来市场前景良好。近年来,对于PQQ的功能特性已有相对成熟的研究,但针对PQQ在食品领域的法规进展及产品应用方面的研究较少。因此为了深入研究PQQ的功能特点,对其进行合理有效的开发应用,本文主要对PQQ的研究现状及应用进行综述,重点总结了PQQ近年来的安全性与法规进展、功能特性及目前国内外产品开发现状,以期对PQQ功能性产品的后续开发和应用提供参考。

1 PQQ的安全性及法规现状

PQQ在国内外广泛应用于膳食补充剂及功能食品,其安全性得到了国内外大量学者开展的毒理学试验验证。王丽云等^[7]按照《保健食品检验与评价技术规范》中相关方法对PQQ进行研究后发现,雌雄小鼠急性经口半数致死量(median lethal dose, LD₅₀)值分别为3690 mg/kg和2710 mg/kg,最大无作用剂量(no observed adverse effect level, NOAEL)为15 mg/kg, PQQ属低毒物质,无明显致突变作用。郝福星等^[8]的研究发现,吡咯喹啉醌二钠对小鼠的急性经口LD₅₀为4027.82 mg/kg,属于实际低毒物质,在亚慢性毒性试验中,大鼠均未出现毒性反应,NOAEL为2000 mg/kg。另一项通过大鼠进行的吡咯喹啉醌二钠盐亚慢性口服毒性研究发现^[9],其NOAEL为每天400 mg/kg。在小鼠体内微核试验中^[10],2000 mg/kg体重剂量的PQQ在骨髓红细胞体内没有表达遗传毒性作用。多项研究表明在合理剂量下PQQ的安全性是有保障的。

根据美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA) GRN000625 相关公告及回复可知,2016年8月,PQQ获得FDA GRAS认证,可作为原料用于能量饮料、运动饮料、电解质饮料以及瓶装水等食品,每份产品的PQQ最大含量为8 mg^[11]。2018年8月欧盟委员会发布法规(EU)2018/1122,批准三菱瓦斯化学株式会社申请的吡咯喹啉醌二钠盐作为新型食品,可以应用于孕妇和哺乳期妇女以外的成年人,最大用量为20 mg/d^[12]。2021年8月,国家农业部批准吡咯喹啉醌二钠可以应用于肉仔鸡的新饲料添加剂,在配合饲料中的推荐添加量为0.1~0.2 mg/kg^[13]。2021年3月诸城市浩天药业有限公司申报的新食品原料吡咯喹啉醌二钠被国家卫生健康委员会受理,受理编号为卫食新申字(2021)第0004号,2022年3月被国家卫生健康委员会批准为新食品原料,可以应用于除婴幼儿、孕妇及哺乳期妇女以外的人群,每日食用量≤20 mg/d,

其生产工艺是化学合成法,可应用于饮料领域^[14]。2023年2月2日,国家卫生健康委员会政务平台发布吡咯喹啉醌二钠盐受理公告,受理编号:卫食新申字(2023)第0001号,这是以食葡萄糖食甲基菌(*Methylovorus glucosotrophus*)为菌种发酵生产的PQQ^[15],该发酵法来源的PQQ已于2023年10月7日获得国家卫生健康委员会批准使用。

2 PQQ的功效作用

2.1 改善认知功能

人口老龄化的加剧导致老年人群认知障碍呈现高发态势,一项纳入25个研究的Meta分析发现^[16],中国老年人轻度认知障碍的患病率较高,达到了14%。因此,在认知健康方面的干预至关重要。通过体外细胞试验发现PQQ可以减轻氧化应激反应,降低细胞凋亡率从而对氧糖剥夺损伤的Neur02A细胞起到神经保护作用^[17]。PQQ也能够稳定线粒体功能、减少Ca²⁺超载、降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)对机体的损伤并能够增加抗氧化基因的表达从而起到大脑细胞保护作用^[18]。也有研究发现PQQ可以提升阿尔兹海默症模型5XFAD小鼠脑中的线粒体功能,降低ROS水平,显著改善5XFAD小鼠的运动缺陷和认知障碍^[19]。PQQ能够改善D-半乳糖诱导的认知损伤小鼠海马区的相关抗氧化指标,增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的基因表达,降低磷酸化蛋白激酶(phosphorylated protein kinase B, p-AKT)的表达,维持了糖原合成酶激酶(glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)的活性,从而导致海马区磷酸化Tau蛋白(phosphorylated microtubule associated protein tau, p-Tau)水平下调^[20]。一项纳入了20名50~70岁之间的健康受试者的临床试验发现,20 mg/d的PQQ干预12周可以增强前额叶皮层的局部脑血流量和氧代谢能力,从而提高大脑认知功能^[21]。另一项包含41名老年健康受试者的随机、安慰剂对照的双盲试验,同样采用20 mg/d的PQQ干预12周,也发现受试者的大脑前额叶皮层的脑血流量显著增加^[22],显示PQQ可以预防老年人脑功能减退,具有提升注意力和记忆力的潜力。一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组试验评估了58名40~80岁的受试者,他们每天接受剂量为21.5 mg PQQ。12周后,PQQ干预组在Cognitrix测试中的“复合记忆”“语言记忆”“反应时间”“复合注意力”“认知灵活性”“执行功能”6个维度的认知评分显著改善,表明PQQ有助于改善记忆、注意力、判断和认知功能^[23]。为了评估PQQ对不同年龄人群的认知益处差异,另一项研究将受试者分为年轻组(21~40岁)和老年组(41~65岁),经过20 mg/d剂量干预12周,Cognitrix认知能力测试的分析结果显示,老年组的语言记忆和复合记忆有所改善,年轻组没有显著改善,但可以增强认知灵活性和执行速度^[24]。PQQ目前已经广泛应用

于大脑改善食品, 基于其大量的临床试验结果分析, 摄入 PQQ 对各类人群均可起到认知支持作用。

2.2 对运动人群支持功能

PQQ 有着超强的抗氧化及抗炎功能而获得运动健身人群广泛关注, 目前有大量的研究证实了 PQQ 的运动损伤修复作用。补充 PQQ 能有效改善小鼠力竭运动所致的心肌损伤, 显著降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量, 增加 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性, 降低血清心型肌酸激酶(creatine kinase-MB, CK-MB)和肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTn-I)标志物水平, 同时抑制细胞凋亡保护心肌细胞, 证明 PQQ 对运动诱导的氧化应激和过氧化损伤具有保护作用^[25]。针对蒙古赛马的干预试验发现补充饲喂 PQQ 25 mg/d, 显著提高赛马血液中睾酮(testosterone, T)、皮质醇(cortisol, COR)浓度和血液中肌酸激酶(creatine kinase, CK)活性, 提高赛马的运动性能, 同时显著提高 SOD 和过氧化氢酶(catalase, CAT)基因的表达式, 可以有效缓解赛马肌肉疲劳和运动损伤^[26]。PQQ 在体内、体外运动性疲劳模型中, 表现出抗氧化应激、减轻核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)介导的炎症反应, 抗组织损伤, 保持血清正常的代谢水平, 具有维持线粒体正常形态和功能的作用, 进而预防与延缓了运动性疲劳的发生^[27]。在模拟高原低氧条件下, PQQ 能够减轻小鼠低氧低氧下的氧化应激损伤, 其提升运动能力的分子机制可能与其调控心脏线粒体生物发生、线粒体融合-分裂动态平衡、线粒体氧化应激和能量代谢相关^[28]。美国玛丽哈丁-贝勒大学的 Willoughby DS 教授团队开展了一项纳入 23 名男性的研究, 干预组每天服用 20 mg PQQ, 同时接受了为期 6 周的耐力运动训练后, 其过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)水平显著升高, 显示 PQQ 提升了线粒体生物反应能力^[29]。大量的试验都证实了 PQQ 能改善氧化压力, 降低炎症指标, 可见 PQQ 在提升运动机能方面有着积极的效果, 可以作为提升运动能力的膳食补充剂。

2.3 骨质疏松修复作用

骨质疏松症已经成为严重威胁老年人健康的疾病之一, 2018 年我国 65 岁以上人群骨质疏松症患病率为 32%, 男性为 10.7%, 女性为 51.6%^[30]。体外试验发现 PQQ 可以促进兔膝关节软骨细胞的分裂增殖, 对白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)介导的软骨细胞凋亡具有明显抑制作用^[31]。PQQ 也可以使小鼠胫骨形态增加, 明显提高其骨密度、皮质骨厚度、生长板宽度、骨小梁质量, PQQ 抗骨质疏松是通过上调小鼠抗氧化能力、抑制氧化应激和减少 DNA 损伤、下调周期素依赖性激酶抑制因子蛋白水平、减少细胞凋亡^[32]。性激素分泌减少也是老年人群骨质疏松症高发的原因之一, PQQ 通过抑制氧化应激, 减少 DNA 损伤

和细胞凋亡, 促进骨髓基质干细胞增殖分化为成骨细胞, 并通过抑制骨 NF- κ B 信号通路减少破骨细胞骨吸收, 可以预防睾酮缺乏诱导的骨质疏松症的发生发展^[33]。另一研究发现, PQQ 通过抑制氧化应激、降低骨细胞衰老和衰老相关的分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP), 进而促进成骨细胞骨形成和抑制破骨细胞骨吸收, 防止去卵巢诱导的骨丢失并提高雌激素缺乏小鼠骨强度, 显示 PQQ 可用于防治绝经后骨质疏松症, 其效果与使用外源性雌激素治疗相当^[34]。郑鹏骥等^[35]发现 PQQ 通过抑制氧化应激和改善核因子 κ B 受体活化因子配体/骨保护素(receptor activator of nuclear κ B/osteoprotegerin, RANKL/OPG)比率, 增加骨量和骨强度, 显著改善雌激素缺乏引起的骨质疏松症。多项研究表明, PQQ 有治疗性激素缺乏引起的骨质疏松症的潜力。

2.4 保肝作用

根据 2018 年中华医学会肝病学会分会年会上庄辉院士发布的数据, 全国各类肝病患者约 4 亿人, 其中酒精性肝病占 15.0%, 非酒精性脂肪性肝病占比达到 50.0%, 肝病已经成为一个严重的公共卫生问题。有研究发现^[36], 补充 PQQ 能够降低饮食诱导肥胖的妊娠小鼠后代肝脏中神经酰胺水平、氧化应激和促炎基因表达, 同时体脂和肝脏脂质也显著降低, 显示 PQQ 有助于保护饮食诱导肥胖后代免受非酒精性脂肪肝的影响。PQQ 也可以通过激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)介导的信号通路, 减轻氧化应激, 下调 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)介导的炎症反应表达, 从而抑制酒精诱导的炎症, 降低血清谷丙转氨酶及谷草转氨酶, 提高肝脏中抗氧化酶系的水平, 显著改善急性酒精性肝损伤^[37]。另有试验证实^[38], PQQ 也可以通过抑制泛素连接酶 3 (cullin-3, CUL3)的表达来减轻脓毒症大鼠的急性肝损伤及肝组织细胞凋亡。PQQ 通过增强机体抗氧化能力, 降低自由基的水平, 减轻肝纤维化大鼠肝脏胶原纤维增生程度^[39]。PQQ 还可以降低脂质代谢紊乱导致的肝损伤程度^[40]。另有研究发现^[41], PQQ 显著改善小鼠肝脏抗氧化系统减轻镉诱导造成的急性肝损伤。

2.5 其他作用

纳入 10 名受试者的两项独立交叉研究发现, 补充 PQQ 后可以提升线粒体效率, 降低相关炎症因子, 提升机体抗氧化能力^[42]。一项随机、安慰剂对照、双盲试验纳入了 29 名 40~57 岁之间的健康受试者, 经过 20 mg/d 的 PQQ 干预 12 周后 PQQ 组的平均低密度脂蛋白胆固醇水平显著下降, 血清尿酸水平也显著降低^[43]。PQQ 可以通过增加线粒体 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体(mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCLX)的表达来调节细胞内钙离子浓度, 减少 ROS 的产生, 同时可以通过上调过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 共激活因

子 1- α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , pGC-1 α)和线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM), 改善线粒体的生物发生和防止线粒体功能障碍, 预防心力衰竭^[44]。对 22 名健康女性受试者干预试验发现, PQQ 可以显著抑制手前臂经皮水分散失, 减少皱纹和色素沉着的出现, 改善皮肤状态^[45]。免疫低下小鼠摄入 PQQ 后可以修复受损的脾脏, 激活其丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和 NF- κ B 信号通路中相关蛋白的表达, 使得各项免疫指标得到恢复, 同时维持肠道微生物平衡^[46]。综上可以发现, PQQ 众多的功效作用随着研究的不断深入正在逐渐显现, 功效的多元性也使得其应用场景多样。

3 PQQ 的开发现状及发展前景

尽管国内 PQQ 于 2022 年 3 月已经获得批准, 但市场上产品数量很有限, 这可能是因为目前 PQQ 原料单价较高及消费者对 PQQ 认知度还不高, 国内市场上主要以固体饮料的形式出现, 除了含有主要成分 PQQ 外, 还会添加其他功能性的成分进行复配, 一般为小剂量的冲饮产品。

PQQ 相关膳食补充剂主要集中在脑健康、助眠、能量补充、口服美容、助孕等功能方面, PQQ 在海外市场常用于能量饮料、运动饮料、电解质饮料和营养补充剂等领域, 这些产品常常会与益生菌、 β -烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)、辅酶 Q10、银杏叶提取物及各类维生素等功能原料配合使用。由于国外对 PQQ 的健康功效和功能特性研究较多且起步较早, 因此 PQQ 广泛用于普通食品及膳食补充剂, 国内相关产品和应用仍属于起步发展阶段。

从表 1 中也可以发现固体饮料和胶囊是市场上最多的剂型, PQQ 作为一个适于复配的功能性原料, 目前各品类产品功能聚焦于线粒体优化、补脑、缓解体力疲劳、美容等方面, 大量的 PQQ 产品还是以膳食补充剂的形式存在于终端市场, 特别是电商平台的跨境产品。

由表 2 可知近年来随着 PQQ 在各国法规地位的明确, 相关产品专利的申请在稳步增长, 应用场景也在不断扩大, 随着 PQQ 相关产品及其功能性的研究进一步深入, 更多的原料商申请法规扩大应用范围后, 市场上会出现更多产品类型, 未来 PQQ 在营养保健领域中的市场前景必将更加广阔。

表 1 市场上部分 PQQ 产品
Table 1 Some PQQ products on the market

品牌/厂家	剂型	主要成分	功效宣称/用途
上海猴一生物科技有限公司	固体饮料	低聚异麦芽糖、低聚果糖、PQQ 等	线粒体优化
安徽望龙药业有限公司	片剂	PQQ、燕窝肽、重瓣红玫瑰花粉等	抗衰老
Bioagent/日本生物食品制造有限公司	粉剂	缩醛磷脂、PQQ、银杏叶提取物	补脑
爱司盟/美国环球科技制药有限公司	冲剂	PQQ、鲑鱼弹性蛋白肽、关山樱花	去皱纹
基因港	胶囊	NMN、PQQ	抗疲劳
Doctor's Best	胶囊	PQQ 20 mg	线粒体优化
Picnelt	胶囊	PQQ、亚精胺、白番茄提取物等	美容抗氧化
黑零	饮料	红参、姜黄、PQQ	抗疲劳
臻品康	固体饮料	牛初乳、酵母 β -葡聚糖、PQQ 等	调节免疫力
Fitsoon	固体饮料	PQQ、 γ -氨基丁酸、菊粉等	肠道调节
安美奇	粉剂	PQQ、亚精胺、菊粉等	美容

表 2 部分含有 PQQ 的产品专利情况
Table 2 Part of the patent contains PQQ products

产品类别	产品特征	参考文献
配方奶粉	提高婴幼儿免疫力的配方奶粉, 每 100 g 配方奶粉含 PQQ 60 mg	[47]
饮料	富含吡咯喹啉醌的杭白菊发酵饮品, 发酵产生吡咯喹啉醌高达 125 μ g/mL	[48]
适于各类食品	保肝护肝或缓解醉酒的组合物	[49]
口服液	每 30 mL 银耳多糖吡咯喹啉醌口服液含有 PQQ 10~20 mg	[50]
宠物营养品	宠物复方生命细胞营养 PQQ 含量为 0.6%~2.5%	[51]
适于各类食品	10~20 mg/d 剂量的 PQQ 可以改善机体压力、睡眠质量和疲劳感	[52]
保健食品	PQQ 在减肥组合物中起到代谢协同剂作用	[53]
适于各类食品	单独以 PQQ 或 PQQ 复配辅酶 Q10 的脑功能改善食品	[54]
适于各类食品	含 0.001%~19.9% PQQ 的各类食品可以延长产品货架期	[55]
适于各类食品	PQQ 作为弹性蛋白酶活性抑制剂, 起到抗皱效果	[56]
膳食补充剂	含有 30 mg PQQ 的组合物用于预防糖尿病	[57]
膳食补充剂	含 PQQ 改善大脑健康的组合物	[58]

4 结束语

作为一种新型食品原料, PQQ 在优化线粒体功能、提高大脑认知能力、支持运动能力、保护肝脏、改善骨质疏松和调节炎症方面已经积累了大量的试验证据, 随着 PQQ 安全性得到确认, 国内法规批准了合成法和发酵法来源的 PQQ, 相关 PQQ 功能食品的开发与应用正在稳步增长。目前, 国内市场上已经有部分含 PQQ 的功能食品, 但是现阶段 PQQ 应用及消费市场还是集中在欧美市场。随着 PQQ 的特性与功能机制研究的不断深入, 以及其生产工艺技术的完善与提升, 未来需要进一步降低 PQQ 生产成本和提升消费者认知, 以期获得市场广泛应用。在功能产品开发方向, 除了单一 PQQ 成分外, 可以考虑 PQQ 与多种功能物质及营养素复配使用, 拓展更多的功能和消费场景。相信随着市场认知度的不断加深, PQQ 在功能食品领域中拥有巨大的应用潜力及商业价值。

参考文献

- 王子腾, 郭勇, 陈余, 等. 吡咯喹啉酮对动物抗氧化性能影响的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2020, 48(15): 28–30, 34.
WANG ZT, GUO Y, CHEN Y, *et al.* Research progress on the effects of pyrroloquinoline quinone on animal antioxidant properties [J]. J Anhui Agric Sci, 2020, 48(15): 28–30, 34.
- 孙静娴, 杜阳, 张鹏, 等. 吡咯喹啉酮生理医学功效研究进展[J]. 生物学杂志, 2012, 29(6): 80–83.
SUN JX, DU Y, ZHANG P, *et al.* Research progress on the physiology and medicine effect of pyrroloquinoline quinone [J]. J Biol, 2012, 29(6): 80–83.
- 朱欣杰, 程瑶. 吡咯喹啉酮的研究进展[J]. 河北化工, 2011, 34(5): 20–24, 74.
ZHU XJ, CHENG Y. Research progress of pyrroloquinoline-quinone [J]. Hebei Chem Ind, 2011, 34(5): 20–24, 74.
- 杨璐, 熊向华, 汪建华, 等. 吡咯喹啉酮研究进展[J]. 生物技术通讯, 2009, 20(6): 874–879.
YANG L, XIONG XH, WANG JH, *et al.* Advances on the research of pyrroloquinoline quinone [J]. Lett Biotechnol, 2009, 20(6): 874–879.
- 唐靓, 张岭, 李林子, 等. 吡咯喹啉酮研究新进展[J]. 食品科学, 2015, 36(19): 287–291.
TANG L, ZHANG L, LI LZ, *et al.* Lastest progress in research on pyrroloquinoline quinone [J]. Food Sci, 2015, 36(19): 287–291.
- 冷春玲, 宋洁. 吡咯喹啉酮生物学功能研究进展[J]. 辽东学院学报(自然科学版), 2014, 21(2): 103–108.
LENG CL, SONG J. Biological function of pyrroloquinoline quinone: Research progress [J]. J Liaodong Univ (Nat Sci Ed), 2014, 21(2): 103–108.
- 王丽云, 赵荣, 施伟庆, 等. 吡咯喹啉酮毒理学安全性评价[J]. 江苏预防医学, 2012, 23(3): 22–24.
WANG LY, ZHAO R, SHI WQ, *et al.* Toxicological safety assessment of the pyrroloquinoline quinone [J]. Jiangsu J Prev Med, 2012, 23(3): 22–24.
- 郝福星, 张颖, 彭凯, 等. 吡咯喹啉酮二钠的急性和亚慢性毒性试验[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2021, (20): 117–122, 157–158.
HAO FX, ZHANG Y, PENG K, *et al.* Acute and subchronic toxicity test of pyrroloquinoline quinone disodium [J]. Heilongjiang J Anim Sci Vet Med, 2021, (20): 117–122, 157–158.
- LIANG C, ZHANG X, WANG W, *et al.* A subchronic oral toxicity study on pyrroloquinoline quinone (PQQ) disodium salt in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2015, 75: 146–150.
- NAKANO M, SUZUKI H, IMAMURA T, *et al.* Genotoxicity of pyrroloquinoline quinone (PQQ) disodium salt (Bio PQQ) [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2013, 67(2): 189–197.
- U.S. Food and Drug Administration. Agency Response Letter GRAS Notice No.GRN000625. [EB/OL]. [2016-08-18]. <https://www.fda.gov/food/gras-notice-inventory/agency-response-letter-gras-notice-no-grn-000625> [2023-05-25].
- European Commission. Commission Implementing Regulation (EU) 2018/1122 of 10 August 2018 authorising the placing on the market of pyrroloquinoline quinone disodium salt as a novel food under Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council and amending Commission Implementing Regulation (EU) 2017/2470 [EB/OL]. [2018-08-13]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32018R1122&qid=1690252091358> [2023-05-25].
- 中华人民共和国农业农村部. 中华人民共和国农业农村部公告第 465 号 [EB/OL]. [2021-08-27]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/xmsyj/202109/t20210902_6375464.htm [2023-05-25].
Department of Agriculture in China and Rural Affairs. Notice No.465 of the Ministry of Rural Agriculture in China [EB/OL]. [2021-08-27]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/xmsyj/202109/t20210902_6375464.htm [2023-05-25].
- 国家卫生健康委食品安全标准与监测评估司. 关于关山樱花等 32 种“三新食品”的公告[EB/OL]. [2022-03-01]. <http://www.nhc.gov.cn/sp/s7892/202203/edcfce214e74438cb44ad94d64967b0c.shtml> [2023-05-25].
Department of Food Safety Standards, Monitoring and Evaluation, National Commission of Health. Announcement on 32 “three new foods” including *Cerasus serrulate* ‘Sekiyama’ [EB/OL]. [2022-03-01]. <http://www.nhc.gov.cn/sp/s7892/202203/edcfce214e74438cb44ad94d64967b0c.shtml> [2023-05-25].
- 国家食品安全风险评估中心. 桃胶等 4 种新食品原料公开征求意见 [EB/OL]. [2023-04-23]. <https://www.cfsa.net.cn/Article/News.aspx?id=EEF9DA1A216186D997E91A503837A3874DDB2915C8C9D4C1> [2023-05-25].
National Center for Food Safety Risk Assessment. Peach gum and other 4 new food raw materials for public comment. [EB/OL]. [2023-04-23]. <https://www.cfsa.net.cn/Article/News.aspx?id=EEF9DA1A216186D997E91A503837A3874DDB2915C8C9D4C1> [2023-05-25].
- 张惠玲, 钟冬灵, 李涓, 等. 中国老年轻度认知障碍患病率的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(1): 17–25.
ZHANG HL, ZHONG DL, LI J, *et al.* Epidemiological of mild cognitive impairment in Chinese elderly population: A systematic review [J]. Chin J Evid-Based Med, 2020, 20(1): 17–25.
- 郭青. 吡咯喹啉酮对神经细胞氧糖剥夺损伤的保护作用及机制研究[D].

- 大连: 大连医科大学, 2011.
- GUO Q. Protective effect of pyrroloquinoline quinone against oxygen and glucose deprivation injury in Nuro2A cells [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2011.
- [18] 张琦. 吡咯喹啉醌对谷氨酸损伤神经元的保护作用及机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2012.
- ZHANG Q. Protective effects and mechanisms of pyrroloquinoline quinone on glutamate induced neuronal damage [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2012.
- [19] SAWMILLER D, LI S, MORI T, *et al.* Beneficial effects of a pyrroloquinoline quinone-containing dietary formulation on motor deficiency, cognitive decline and mitochondrial dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Heliyon*, 2017. DOI: 10.1016/j.heliyon.2017.e00279
- [20] ZHOU XQ, YAO ZW, PENG Y, *et al.* PQQ ameliorates *D*-galactose induced cognitive impairments by reducing glutamate neurotoxicity via the GSK-3 β /Akt signaling pathway in mouse [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8894.
- [21] NAKANO M, MURAYAMA Y, HU L, *et al.* Effects of antioxidant supplements (BioPQQ™) on cerebral blood flow and oxygen metabolism in the prefrontal cortex [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 923: 215.
- [22] ITOH Y, HINE K, MIURA H, *et al.* Effect of the antioxidant supplement pyrroloquinoline quinone disodium salt (BioPQQ™) on cognitive functions [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 876: 319–325.
- [23] SHIOJIMA Y, TAKAHASHI M, TAKAHASHI R, *et al.* Effect of dietary pyrroloquinoline quinone disodium salt on cognitive function in healthy volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study [J]. *J Am Coll Nutr*, 2021, (9): 1–14.
- [24] TAMAKOSHI M, SUZUKI T, NISHIHARA E, *et al.* Pyrroloquinoline quinone disodium salt improves brain function in both younger and older adults [J]. *Food Funct*, 2023, 14(5): 2496–2501.
- [25] 吴秀琴, 刘涛, 刘丽霞, 等. 吡咯喹啉醌对力竭运动小鼠心肌氧化应激和细胞凋亡的影响[J]. 福建体育科技, 2022, 41(2): 38–43.
- WU XQ, LIU T, LIU LX, *et al.* The effects of pyrroloquinoline quinone supplementation on exhaustive exercise-induced oxidative stress and apoptosis of mice myocardial [J]. *Fujian Sport Sci Technol*, 2022, 41(2): 38–43.
- [26] 王静. 吡咯喹啉醌对赛马运动性能及体内抗氧化相关基因表达的影响[J]. 饲料研究, 2021, 44(7): 78–81.
- WANG J. Effect of pyrroloquinoline-quinone on racing performance and expression of antioxidant related genes in horse [J]. *Feed Res*, 2021, 44(7): 78–81.
- [27] 刘丽霞. 吡咯喹啉醌抗运动性疲劳作用及机制研究[D]. 福州: 福建师范大学, 2018.
- LIU LX. Protective effects and mechanistic studies of pyrroloquinoline quinone on exercise-induced fatigue [D]. Fuzhou: Fujian Normal University, 2018.
- [28] 杨嵘. 吡咯喹啉醌(PQQ)对急性高原暴露小鼠运动能力的作用及其机制研究[D]. 北京: 军事科学院, 2021.
- YANG R. Effect of pyrroloquinoline quinone (PQQ) on exercise capacity and its mechanism in mice exposed to acute high altitude [D]. Beijing: PLA Academy of Military Science, 2021.
- [29] HWANG PS, MACHEK SB, CARDACI TD, *et al.* Effects of pyrroloquinoline quinone (PQQ) supplementation on aerobic exercise performance and indices of mitochondrial biogenesis in untrained men [J]. *J Am Coll Nutr*, 2020, 39(6): 547–556.
- [30] 赵东峰, 唐德志. 骨质疏松症中西医结合诊疗专家共识[J]. 世界中医药, 2023, 18(7): 887–894.
- ZHAO DF, TANG DZ. Expert consensus on the diagnosis and treatment of osteoporosis with integrated traditional chinese and western medicine [J]. *World Chin Med*, 2023, 18(7): 887–894.
- [31] 张振江. 吡咯喹啉醌对促进软骨细胞增殖及抑制 IL-1 β 介导的软骨细胞凋亡的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- ZHANG ZJ. Role of pyrroloquinoline quinone in chondrocyte proliferation objective and IL-1 β induced chondrocyte apoptosis [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2015.
- [32] HUANG Y, CHEN N, MIAO D. Effect and mechanism of pyrroloquinoline quinone on anti-osteoporosis in Bmi-1 knockout mice-anti-oxidant effect of pyrroloquinoline quinone [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(10): 4361.
- [33] WU X, LI J, ZHANG H, *et al.* Pyrroloquinoline quinone prevents testosterone deficiency-induced osteoporosis by stimulating osteoblastic bone formation and inhibiting osteoclastic bone resorption [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 1230–1242.
- [34] GENG Q, GAO H, YANG R, *et al.* Pyrroloquinoline quinone prevents estrogen deficiency-induced osteoporosis by inhibiting oxidative stress and osteocyte senescence [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(1): 58–68.
- [35] 郑鹏骥, 陆杨, 张象, 等. 吡咯喹啉醌通过降低氧化应激和 RANKL/OPG 比率减少去卵巢大鼠骨量流失研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(10): 1431–1435, 1440.
- ZHENG PJ, LU Y, ZHANG X, *et al.* Pyrroloquinoline quinone reduces oxidative stress and RANKL/OPG ratio to reduce bone loss in ovariectomized rats [J]. *Chin J Osteoporosis*, 2020, 26(10): 1431–1435, 1440.
- [36] JONSCHER KR, STEWART MS, ALFONSO-GARCIA A, *et al.* Early PQQ supplementation has persistent long-term protective effects on developmental programming of hepatic lipotoxicity and inflammation in obese mice [J]. *Faseb J*, 2017, 31(4): 1434–1448.
- [37] JIANG XX, ZHOU YF, ZHANG Y, *et al.* Hepatoprotective effect of pyrroloquinoline quinone against alcoholic liver injury through activating Nrf2-mediated antioxidant and inhibiting TLR4-mediated inflammation responses [J]. *Process Biochem*, 2020, 92: 303–312.
- [38] WU Y, ZHAO M, LIN Z. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) alleviated sepsis-induced acute liver injury, inflammation, oxidative stress and cell apoptosis by downregulating CUL3 expression [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 2459–2468.
- [39] 邱秀芹, 王泽荣, 徐岚, 等. 吡咯喹啉醌对肝纤维化大鼠作用的初步研究[J]. 中国生化药物杂志, 2010, 31(5): 324–327.
- QIU XQ, WANG ZR, XU L, *et al.* The preliminary study on the role of pyrroloquinoline quinone on a rat model of liver fibrosis [J]. *Chin J Biochem Pharm*, 2010, 31(5): 324–327.
- [40] 胡文敏, 李林子, 张岭, 等. 吡咯喹啉醌对高脂血症大鼠糖脂代谢肝功能及脂质过氧化影响的实验研究[J]. 中国预防医学杂志, 2016, 17(1):

- 23–27.
- HU WM, LI LZ, ZHANG L, *et al.* Effects of POQ on serum lipid levels, serum glucose, liver function and lipid peroxidation in hyperlipidemia rats [J]. *Chin Prev Med*, 2016, 17(1): 23–27.
- [41] 徐艳丽, 冯幼书, 葛梦娜, 等. 吡咯喹啉醌对急性染镉小鼠肝功能和脂质过氧化的影响[J]. *安徽农学通报*, 2022, 28(9): 23–25.
- XU YL, FENG YS, GE MN, *et al.* Effects of pyrroloquinoline quinone on liver function and lipid peroxidation in acute cadmium-exposed mice [J]. *Anhui Agric Sci Bull*, 2022, 28(9): 23–25.
- [42] HARRIS CB, CHOWANADISAI W, MISHCHUK DO, *et al.* Dietary pyrroloquinoline quinone (PQQ) alters indicators of inflammation and mitochondrial-related metabolism in human subjects [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(12): 2076–2084.
- [43] NAKANO M, KAWASAKI Y, SUZUKI N, *et al.* Effects of pyrroloquinoline quinone disodium salt intake on the serum cholesterol levels of healthy japanese adults [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2015, 61(3): 233–240.
- [44] XUAN X, CHU C, WEN-JIANG L, *et al.* Pyrroloquinoline quinone can prevent chronic heart failure by regulating mitochondrial function [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(3): 453–469.
- [45] NAKANO M, KAMIMURA A, WATANABE F, *et al.* Effects of orally administered pyrroloquinoline quinone disodium salt on dry skin conditions in mice and healthy female subjects [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2015, 61(3): 241.
- [46] 林心慧. 吡咯喹啉醌对 RAW 264.7 细胞和小鼠的免疫调节作用研究[D]. 舟山: 浙江海洋大学, 2021.
- LIN XH. Immunoregulatory effects of pyrroloquinoline quinone RAW 264.7 cells and mice [D]. Zhoushan: Zhejiang Ocean University, 2021.
- [47] 杨雪鹏, 马科, 钟桂芳, 等. 一种提高婴幼儿免疫力的配方奶粉及其制备方法: 中国, CN106359613A[P]. 2017-02-01.
- YANG XP, MA K, ZHONG GF, *et al.* A formula milk powder for improving the immunity of infants and young children and its preparation method: China, CN106359613A [P]. 2017-02-01.
- [48] 阮晖, 丁丽娜, 吴渊, 等. 一种富含吡咯喹啉醌的杭白菊发酵饮品及其制造方法: 中国, CN112741241B[P]. 2022-08-16.
- RUAN H, DING LN, WU Y, *et al.* A fermented beverage of chrysanthemum rich in pyrroloquinoline quinone and its manufacturing method: China, CN112741241B [P]. 2022-08-16.
- [49] 蔡兵, 陈晓璐, 朱光碧, 等. 一种包含 PQQ 的保肝组合物: 中国, CN114747768A[P]. 2022-07-15.
- CAI B, CHEN XL, ZHU GB, *et al.* A liver protection composition containing PQQ: China, CN114747768A [P]. 2022-07-15.
- [50] 杨善彬, 陈媛, 陈苗苗, 等. 银耳多糖吡咯喹啉醌口服液及其制备方法: 中国, CN115211567A[P]. 2022-10-21.
- YANG SB, CHEN Y, CHEN MM, *et al.* Tremella fuciformis polysaccharide pyrroloquinoline quinone oral solution and its preparation method: China, CN115211567A [P]. 2022-10-21.
- [51] 张飞, 曹红燕, 张恒荣. 一种宠物复方生命细胞营养素: 中国, CN115530289A[P]. 2022-12-30.
- ZHANG F, CAO HY, ZHANG HR. A pet compound life cell nutrient: China, CN115530289A [P]. 2022-12-30.
- [52] KAZUTO I, MASAHICO N. Stress reducing food product: Japan, JP2012019739 [P]. 2012-02-02.
- [53] 陈建生, 刘蕊莉, 张彤. 减肥组合物: 中国, CN115868628A[P]. 2023-03-31.
- CHEN JS, LIU RL, ZHANG T. Weight loss composition: China, CN115868628A [P]. 2023-03-31.
- [54] KIKKAWA K, NAKANO M, URANO S. Brain function-improving agent, and functional food containing the improving agent: US, US2009192312 [P]. 2009-07-30.
- [55] 顾建新, 恽小婧, 陈晓宁, 等. 一种含有吡咯并喹啉醌的强化食品: 中国, CN101228963B[P]. 2011-09-28.
- GU JX, YUN XJ, CHEN XN, *et al.* A fortified food containing pyrroloquinoline quinone: China, CN101228963B [P]. 2011-09-28.
- [56] 辻雅夫. 弹性蛋白酶活性抑制剂: 中国, CN102670423A[P]. 2012-09-19.
- SHI YF. Elastase activity inhibitor: China, CN102670423A [P]. 2012-09-19.
- [57] MITCHELL WO. Compositions including milk thistle and methods of use: US, US11185565 [P]. 2021-11-30.
- [58] GUTIERREZ P, BEER C. Dietary supplement for improving brain health: US, US10449148 [P]. 2019-10-22.

(责任编辑: 张晓寒 韩晓红)

作者简介

李中柱, 工程师, 主要研究方向为乳制品的研究开发工作。
E-mail: 438441757@qq.com

杨 洋, 硕士, 正高级工程师, 主要研究方向为食品及饮料的研究工作。
E-mail: 280571635@qq.com