

rdf

Revista de
Fitoterapia



ÓRGANO OFICIAL



SUMARIO

3 Editorial

5-21 Arándano americano (*Vaccinium macrocarpon*): conclusiones de la investigación y de la evidencia clínica
Francisco Nohales Alfonso, Mar Nohales Córcoles

23-33 Bayas de Goji (*Lycium barbarum* L.): aspectos farmacológicos y de eficacia
Rosa María Giner Pons, Elisa Giner Ventura

35-44 Os óleos essenciais como agentes anti-parasitários
Marisa Machado, Maria do Céu Sousa, Lígia Salgueiro, Carlos Cavaleiro

47-53 Efectos del zumo de alcachofa en el tratamiento de las molestias digestivas. Resultados de un estudio observacional
Yvonne Winter, Tankred Wegener

55-62 Análisis de la pervivencia, difusión y productividad de la Revista de Fitoterapia
Elvira Gimeno Sieres

63-69 Hemeroteca
Ester Risco Rodríguez

71-75 Biblioteca

77-79 Reseña de congresos

81 Congresos, reuniones, actividades

83 Sociedad Española de Fitoterapia

84 Asociación Mexicana de Fitoterapia

85 Sociedad Chilena de Fitoterapia

86 Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia

87 Associação Brasileira de Fitoterapia

89 Instrucciones para los autores

Director editorial

Bernat Vanaclocha Vanaclocha

Editor científico

Salvador Cañigüeral Folcará

Consejo de redacción

Luis I. Bachiller Rodríguez
Sociedad Asturiana de Fitoterapia · Oviedo

Arnaldo L. Bandoni
Universidad de Buenos Aires · Argentina

Salvador Cañigüeral Folcará
Universidad de Barcelona

José Luis Fresquet Febrer
Universidad de Valencia

Juan I. Güenechea Salazar
Farmacéutico Comunitario · Bilbao

Mahabir P. Gupta
Universidad de Panamá

Antonio J. Lapa
Universidad Federal de Sao Paulo · Brasil

Ana Paula Martins
Universidade de Coimbra · SPFito · Portugal

Miguel Morales Segura
Universidad de Chile · Sochifito · Chile

M^o Concepción Navarro Moll
Universidad de Granada

Ester Risco Rodríguez
Universidad de Barcelona

Erika Rivera Arce
Asociación Mexicana de Fitoterapia · México

Diego Rivera Núñez
Universidad de Murcia

Ligia Salgueiro
Universidade de Coimbra · SPFito · Portugal

Antonio Carlos Siani
Fundação Oswaldo Cruz · ABFIT · Brasil

Bernat Vanaclocha Vanaclocha
Médico Fitoterapeuta · Carlet (Valencia)

Roser Vila Casanovas
Universidad de Barcelona

Francisco Zaragoza García
Universidad de Alcalá de Henares

Secretaría editorial, administración, publicidad

CITA Publicaciones y Documentación, S.L.
Na Jordana, 11
46240 Carlet (Valencia) · España
Tel.: 96 299 32 39
cita@fitoterapia.net · www.fitoterapia.net
www.medicina-naturista.net · www.homeopatia.net

Suscripciones

EDICIONES ROL
C/ Sepúlveda, 45-47, Esc. B, Entlo. 2^o
08015 Barcelona
Tel. 93 200 80 33 · Fax 93 200 27 62
rol@e-rol.es · www.e-rol.es

Diseño, maquetación e impresión

www.denou.com

Depósito legal V-490-2000 · ISSN 1576-0952

La Revista de Fitoterapia está indexada en el IME (Índice Médico Español), en Latindex, en la Base de Datos ICYT de Ciencia y Tecnología, en la Base de Datos IBECs (Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud), Ulrich's Periodicals Directory y EMBASE (Excerpta Medica Database).

Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos de esta publicación sin permiso de la editorial.

Los autores son los responsables de las opiniones vertidas en sus artículos.

La publicación de mensajes publicitarios no presupone la conformidad de la editora con las informaciones ofrecidas, ni una recomendación de su uso frente a otros productos.

www.fitoterapia.net/revista/revista.php

SUMARIO · SUMÁRIO · CONTENT

rdf

2010; 10 (1)

3	Editorial
5-21	Arándano americano (<i>Vaccinium macrocarpon</i>): conclusiones de la investigación y de la evidencia clínica Arando americano (<i>Vaccinium macrocarpon</i>): conclusões da investigação e da evidência clínica Cranberry (<i>Vaccinium macrocarpon</i>): Research findings and clinical evidence Francisco Nohales Alfonso, Mar Nohales Córcoles
23-33	Bayas de Goji (<i>Lycium barbarum</i> L.): aspectos farmacológicos y de eficacia Bagas de Goji (<i>Lycium barbarum</i> L.): aspectos farmacológicos e de eficácia Goji berries (<i>Lycium barbarum</i> L.): pharmacological aspects and effectiveness Rosa María Giner Pons, Elisa Giner Ventura
35-44	Os óleos essenciais como agentes anti-parasitários Los aceites esenciales como agentes antiparasitarios Essential oils as anti-parasitic agents Marisa Machado, Maria do Céu Sousa, Ligia Salgueiro, Carlos Cavaleiro
47-53	Efectos del zumo de alcachofa en el tratamiento de las molestias digestivas. Resultados de un estudio observacional Efeitos do suco de alcachofra fresca no tratamento de problemas digestivos. Resultados de um estudo observacional Efficacy of artichoke bud sap in treating dyspeptic complaints. Results of an open observational study Yvonne Winter, Tankred Wegener
55-62	Análisis de la pervivencia, difusión y productividad de la Revista de Fitoterapia Análise da existência, produtividade e distribuição da Revista de Fitoterapia Analysis of the survival, distribution and productivity of the Journal "Revista de Fitoterapia" Elvira Gimeno Sieres
63-79	Hemeroteca Ester Risco Rodríguez
71-75	Biblioteca
77-79	Reseña de congresos
81	Congresos, reuniones, actividades
83	Sociedad Española de Fitoterapia
84	Asociación Mexicana de Fitoterapia
85	Sociedad Chilena de Fitoterapia
86	Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia
87	Associação Brasileira de Fitoterapia
89	Instrucciones para los autores



FIGURA 1. Goji. Foto: Paul Gross y Richard Zhang.

Bayas de Goji (*Lycium barbarum* L.): aspectos farmacológicos y de eficacia

Rosa María Giner Pons
Elisa Giner Ventura

Departament de Farmacologia
Facultat de Farmàcia
Universitat de València
Burjassot (Valencia)

Dirección de contacto:

Rosa María Giner Pons
Departament de Farmacologia
Facultat de Farmàcia
Universitat de València
Av. Vicent Andrés Estellés s/n.
46100 Burjassot (Valencia, España)
Tel.: +34 963543609
Fax: +34 963544498
Rosa.M.Giner@uv.es

Resumen

El fruto de *Lycium barbarum* L. (Solanáceas), Fructus Lycii, conocido como Goji, "Wolfberry" o "Gouqizi", se ha utilizado durante siglos en la medicina tradicional china para mejorar la salud y la longevidad. Es apreciado por sus propiedades anti-envejecimiento y ayuda a prevenir la disfunción del riñón y el hígado, la degeneración visual, insomnio, diabetes y cáncer. Varios estudios han revelado que los extractos de *L. barbarum* poseen una amplia gama de actividades farmacológicas incluyendo anti-envejecimiento, antitumoral, inmunoestimulante, neuroprotectora y citoprotectora, debido principalmente a su alto contenido en polisacáridos. Otros componentes de *L. barbarum*, tales como caroteno, zeaxantina, betaína, cerebrósido, β -sitosterol y ácido *p*-cumárico, también contribuyen a sus múltiples beneficios sobre la salud. Cada vez son más numerosas las evidencias experimentales que respaldan el uso de *L. barbarum* como agente terapéutico, así como un suplemento dietético.

Palabras clave

Goji, *Lycium barbarum*, polisacáridos, anti-envejecimiento, antioxidante, inmunomodulación, neuroprotección.

Bagas de Goji (*Lycium barbarum* L.): aspectos farmacológicos e de eficácia

Resumo

Os frutos de *Lycium barbarum* L. (Solanaceae), Lycii Fructus, também conhecidos como "Gouqizi", ou "wolfberries", têm sido usados há séculos na medicina tradicional chinesa para melhorar a saúde e aumentar a longevidade. São valorizados pelas suas propriedades anti-envelhecimento e por ajudarem a prevenir a disfunção renal e hepática, degeneração visual, insônia, diabetes e alguns tipos de carcinomas. Uma série de estudos têm revelado que os extractos de *L. barbarum* possuem uma ampla gama de actividades farmacológicas, incluindo anti-envelhecimento, anti-tumoral, imunoestimulante, neuroprotectora e citoprotectora, principalmente devido ao seu elevado conteúdo em polissacáridos. Outros componentes importantes de *L. barbarum*, tais como caroteno, zeaxantina, betaína, cerebrósido, β -sitosterol e ácido *p*-cumárico, contribuem também para os múltiplos benefícios de saúde evidenciados por esta planta. As crescentes evidências experimentais fazem propor a utilização de *L. barbarum* L. como agente terapêutico, bem como suplemento alimentar.

Palavras-chave

Goji, *Lycium barbarum*, polissacáridos, anti-envelhecimento, antioxidante, imunomodulação, neuroprotecção.

Goji berries (*Lycium barbarum* L.): pharmacological aspects and effectiveness

Abstract

Fruits of *Lycium barbarum* L. (Solanaceae), Fructus Lycii, known as *Gouqizi*, or wolfberries, have been used for centuries in traditional Chinese medicine for improving health and longevity. It is valued for its anti-aging properties and helps to prevent kidney and liver dysfunction, visual degeneration, insomnia, diabetes and cancer. A number of studies have revealed that extracts from *L. barbarum* possess a wide array of pharmacological activities including anti-aging, anti-tumor, immune-stimulatory, neuroprotective and cytoprotective, mainly due to its high polysaccharide content. Other valuable components of *L. barbarum*, such as carotene, zeaxanthin, betaine, cerebroside, β -sitosterol or *p*-coumaric acid, also participate in its multiple health benefits. Increasing experimental evidences propose the use of *L. barbarum* as a therapeutic agent as well as a dietary supplement.

Keywords

Goji, *Lycium barbarum*, polysaccharides, anti-aging, anti-oxidant, immunomodulation, neuroprotection.

Introducción

El escambrón o Goji (*Lycium barbarum* L., Solanáceas) es un arbusto distribuido desde el sudeste de Europa a China, que puede alcanzar los 4,5 m de altura y crece a unos 4.000 m de altitud en los valles tibetanos de la cordillera del Himalaya. Tiene las ramas espinosas grisáceas y las hojas muy variables, solitarias, oblongo-lanceoladas, glabras. Las flores solitarias o en fascículos 2-5, de color rosado o violeta, tienen un cáliz acampanado y una corola con cinco lóbulos (FIGURA 2). Sus frutos (Fructus Lycii), conocidos como bayas tibetanas de Goji o *Gouqizi* (en la Farmacopea China), o *Wolfberries* en inglés, son bayas ovoides carnosas, de 1-2 cm de longitud y 6 mm de diámetro, de color rojo-anaranjado intenso, muy apreciados por su sabor ácido y dulce a la vez y su alta riqueza nutritiva. La corteza de la raíz es dulce-amarga^(1,2).

Lycium chinense es una especie estrechamente relacionada que se distribuye principalmente al Este de Asia y crece particularmente en el Sur de China, Corea, y Japón. Existen variedades de ambas especies, *L. barbarum* var. *aurantiocarpum*, *L. chinense* var. *potaninii*, y otras relacionadas,

como *L. ruthenicum* y *L. truncatum*, que se utilizan como sucedáneos. Los frutos de estas especies de *Lycium* tienen una morfología y estructura tisular tan similar que solo se pueden diferenciar por técnicas analíticas como RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA)⁽³⁾.

Las bayas de *L. barbarum* ya aparecen mencionadas en un tratado médico de la dinastía Tang del siglo VII y en un compendio de materia médica de Li Shizhen, de la dinastía Ming, editado en el siglo XVI. Se han utilizado desde la antigüedad en la medicina tradicional china como medicamento, constituyendo uno de los ingredientes de la formulación en la Farmacopea china, y como alimento. Su uso está también muy extendido en la medicina tradicional de otros países orientales como Corea y Japón⁽⁴⁾. De acuerdo con la medicina tradicional china, las bayas de Goji se usan para prolongar la longevidad, mejorar el funcionamiento de hígado, riñones y pulmones, y como tónico suave, considerando que reestablece el equilibrio entre el "Yin" y el "Yan" en el organismo⁽⁴⁾. Las bayas se utilizan tradicionalmente para el tratamiento de problemas oculares, prurito, psoriasis, alergias, insomnio, enfermedades hepáticas crónicas, diabetes, tuberculosis, y afecciones renales.

En estos últimos años, las bayas de Goji han adquirido una gran aceptación popular en los países occidentales. Son consideradas “superalimentos”, por su elevado contenido en polisacáridos y compuestos antioxidantes que les confieren extraordinarias propiedades nutritivas y numerosos efectos beneficiosos para la salud. En este sentido, dado el elevado consumo de bayas y su potencial impacto en la salud humana y prevención de enfermedades, Seeram⁽⁵⁾ ha publicado un estudio sobre la gran variedad de bayas disponibles en el mercado, que incluye las de Goji como bayas exóticas de reciente introducción.

Composición química

Los frutos de *L. barbarum* tienen una composición química compleja, en ellos se han encontrado componentes de diferentes grupos fitoquímicos. Los polisacáridos representan cuantitativamente el grupo más importante, un 23% del peso seco tras optimizar las condiciones de extracción. Por su interés farmacológico destaca una mezcla compleja, parcialmente caracterizada por polisacáridos (90-95%) y proteoglicanos, conocida por las siglas LBP, que se estima representa entre un 5 a 8% del peso del fruto seco. A partir de LBP se han aislado y purificado, por diversas técnicas cromatográficas que incluyen intercambio iónico y exclusión molecular, fracciones constituidas por seis monosacáridos (galactosa, glucosa, arabinosa, ramnosa, manosa y xilosa) y 18 aminoácidos. Sus estructuras son β -glicanas, de pesos moleculares comprendidos entre 24 y 241 kDa, con un esqueleto (1 \rightarrow 6)- β -galactosa, presentando la mitad de los residuos ramificaciones en el C-3 con restos galactosa o arabinosa. El polisacárido está unido glicosídicamente a residuos de serina o treonina de la proteína⁽⁶⁾.

Un segundo grupo de metabolitos mayoritarios son los carotenoides, responsables de su color anaranjado y cuyo contenido se incrementa durante la maduración. El dipalmitato de zeaxantina, constituyente mayoritario, representa un 56% del total de los carotenoides en el fruto⁽⁷⁾. Un análisis cualitativo y cuantitativo por HPLC-DAD-MS de las bayas secas ha confirmado la presencia de dipalmitato de zeaxantina como carotenoide mayoritario (1143,7 μ g/g), seguido por monopalmitato de β -criptoxantina y sus dos isómeros (32,9-68,5 μ g/g), monopalmitato de zeaxantina y sus dos isómeros (11,3-62,8 μ g/g), *trans*- β -caroteno (23,7 μ g/g) y *trans*-zeaxantina (1,4 μ g/g)⁽⁸⁾. Las semillas contienen zeaxantina (83%), β -criptoxantina (7%), mutaxantina (1,4%), β -caroteno (0,9%) y otros carotenoides minoritarios⁽³⁾.



FIGURA 2. *Lycium barbarum*. Ilustración procedente de Thomé OW. Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz. Gera, Reuss: Friedrich von Zetzsewitz; 1903.

Los flavonoides también constituyen un grupo importante de compuestos. Se han identificado las geninas miricetina, quercetina y kaempferol tras hidrólisis⁽³⁾. A partir de un extracto hidroalcohólico de los frutos se han separado un total de 52 flavonoides y ácidos fenólicos mediante HPLC-DAD-ESI-MS, de los cuales se han identificado 8 flavonoides glicosilados y 7 ácidos fenólicos, siendo mayoritario quercetin-ramno-di-hexósido (438,6 μ g/g), seguido de quercetin-3-*O*-rutinosido (281,3 μ g/g), isómeros del ácido dicafeilquínico (250,1 μ g/g), ácido clorogénico (237,0 μ g/g), quercetin-di-(ramnohexósido) (117,5 μ g/g), quercetin-di-(ramno)-hexósido (116,8 μ g/g), kaempferol-3-*O*-rutinosido (97,7 μ g/g), isoramnetin-3-*O*-rutinosido (72,1 μ g/g), ácido *p*-cumárico (64,0 μ g/g) (FIGURA 3), ácido caféico (23,7 μ g/g) y ácido vanílico (22,8 μ g/g)⁽⁹⁾.

También se ha descrito la presencia de sitosterol y su glucósido (daucosterol), escopoletina y betaína⁽¹⁰⁾ (FIGURA 3). Los frutos también contienen vitaminas, riboflavina, tiamina y ácido ascórbico. Tanto de las bayas frescas maduras como secas, se ha aislado e identificado un precursor estable de la vitamina C, ácido ascórbico-2-*O*- β -D-glucopiranosido, cuyo contenido en las bayas secas (0,5%) es comparable al ácido ascórbico presente en los limones frescos⁽¹¹⁾. El análisis por CG-EM del aceite esencial y los ácidos grasos ha permitido la identificación de sus principales componentes: ácido hexadecanoico, linoleico, mirístico, β -elemeno y etilhexadecanoato⁽³⁾.

Las bayas contienen un cerebrósido (1-*O*- β -D-glucopiranosil)-(2*S*,3*R*,4*E*,8*Z*)-2-*N*-palmitoil octadeca-esfingo-4,8-dieno)⁽¹²⁾. En un estudio fitoquímico de los constituyentes no-azucarados de los frutos, Gao *et al.*⁽¹³⁾ han identificado 4 nuevos glicerogalactolípidos: (2*S*)-1-*O*-palmitoil-2-*O*-linoleoil-3-*O*-[α -D-galactopiranosil-(1'' \rightarrow 6')-(3''-*O*-linoleoil)- β -D-galacto-piranosil] glicerol (FIGURA 3), (2*S*)-1-*O*-palmitoil-2-*O*-linoleoil-3-*O*-[α -D-galactopiranosil-(1'' \rightarrow 6')-(3''-*O*-linoleoil) - β -D-galactopiranosil] glicerol, (2*S*)-1-*O*-palmitoil-2-*O*-linoleoil-3-*O*-[α -D-galactopiranosil-(1'' \rightarrow 6')-(3''-*O*-palmitoil)- β -D-galactopiranosil] glicerol y (2*S*)-1-*O*-palmitoil-2-*O*-linoleoil-3-*O*-[α -D-galactopiranosil-(1'' \rightarrow 6')-(3''-*O*-palmitoil)- β -D-galactopiranosil] glicerol. Además, han identificado otros 11 homólogos ya descritos en la naturaleza, 8 que mantienen el digalactósido y tres esterificaciones con radicales palmitoil, linoleoil, linoleoil, oleoil o estearoil en diferente posición, y 3 con una unidad de galactosa y dos esterificaciones.

Dado que las bayas son un alimento funcional y que en estudios previos se había detectado la presencia de atropina, Adams *et al.*⁽¹⁴⁾ han realizado un análisis de ocho muestras de bayas de China y Tailandia, confirmando la presencia de atropina pero en trazas (concentraciones máximas de 19 ppb peso/peso), un contenido muy inferior a los niveles tóxicos.

En cuanto a sus componentes alimenticios, las bayas de Goji son muy ricas en carbohidratos, proteínas, grasa y fibra. La información nutricional (por 100 g de bayas) es la siguiente: 9,1 g de carbohidratos, 3,1 g de proteínas, 1,9 g de lípidos, 1,6 g de fibra, 22,5 mg de calcio, 56 mg de fósforo, 1,3 mg de hierro, 19,6 mg de caroteno, 0,08 mg de tiamina, 0,14 mg de riboflavina, 0,67 mg de ácido nicotínico y 42,6 mg de ácido ascórbico⁽¹⁵⁾.

Estudios farmacológicos

Los estudios realizados sobre la actividad farmacológica de las bayas de Goji son numerosos, principalmente de los extractos enriquecidos en polisacáridos (LBP). Recientemente se ha publicado una revisión de *L. barbarum*⁽⁴⁾ y otra de *L. barbarum* y *L. chinense*⁽³⁾, que recogen los trabajos experimentales de los últimos años casi exclusivamente de investigadores chinos, y demuestran el amplio abanico de sus efectos, incluyendo antienvjecimiento, antitumoral, citoprotector, neuromodulador e inmunomodulador. Pero se debe señalar que no se han realizado estudios sobre farmacocinética y su biodisponibilidad. A continuación se resumen los resultados más remarcables.

Actividad farmacológica de los polisacáridos

Efectos inmunomoduladores

En la medicina tradicional china, a menudo la inmunomodulación se considera como un parámetro de primera línea como indicador de la salud general de nuestro organismo. De hecho, la inmunidad decrece gradualmente durante el envejecimiento. Se ha demostrado que la modulación de la respuesta inmunitaria puede influir en los procesos degenerativos de las neuronas en el sistema nervioso central⁽⁴⁾.

El elevado contenido en polisacáridos (40%) de las bayas les confiere propiedades inmunoestimulantes, mejoran la respuesta inmune innata y adaptativa. Se ha demostrado que LBP puede aumentar la proliferación de esplenocitos estimulados con concanavalina A, la citotoxicidad de las células naturales agresoras (NK), e incrementar la expresión de los receptores de interleucina (IL)-2 en linfocitos aislados de sangre periférica. Otros estudios demuestran su capacidad para estimular células dendríticas de médula y secretar IL-12⁽⁴⁾.

Se sabe que moduladores selectivos del receptor estrogénico (ER) representan una terapia aceptable para el cáncer de pulmón ER positivo, a pesar de presentar efectos adversos. En este sentido, el uso de fitoestrógenos de plantas medicinales es limitado por su eficacia y seguridad pero se ha demostrado que *L. barbarum* manifiesta efectos antiproliferativos *in vitro*. Se ha observado que células MCF-7 con ER+ estimuladas con 17 β -estradiol mantienen la respuesta mitogénica y metabólica y que el tratamiento concomitante de estas células con *L. barbarum* reduce la proliferación inducida vía formación del antiproliferativo 2-hidroxiestrona, y acelera la conversión del mitógeno 16 α -hidroxiestrona al antimitógeno estriol⁽¹⁶⁾.

Fraciones purificadas de LBP que contienen galactosa, glucosa, ramnosa, arabinosa, manosa y xilosa, son inmunoestimulantes. Se ha demostrado que estas fracciones

estimulan la proliferación de esplenocitos aislados y linfocitos B. Además, incrementan la expresión de ARNm para IL-2 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α en células mononucleares de sangre periférica humana. Dicha estimulación podría explicarse por la activación del factor nuclear (NF)- κ B y proteína activadora (AP)-1 ⁽⁴⁾. En otro estudio se ha observado la actividad antitumoral e inmunestimulante de esta fracción purificada al inhibir el crecimiento de sarcoma en ratón y estimular la activación de macrófagos, linfocitos y expresión de ARNm para IL-2 ⁽¹⁷⁾. Niveles elevados de estas citocinas, implicadas en la inmunidad antitumoral, así como la estimulación de macrófagos y linfocitos podrían justificar los efectos antitumorales de LBP ⁽⁴⁾.

Recientemente se ha observado que el tratamiento de las líneas celulares de cáncer de colon humanas SW480 y Caco-2 con concentraciones de LBP entre 100-1000 mg/L durante 1-8 días inhibe de modo dosis-dependiente la proliferación e interrumpe el ciclo celular en la fase G₀/G₁ ⁽¹⁸⁾.

Se ha demostrado que la inyección subcutánea de LBP (50, 100 y 200 mg/kg/día) durante 6 días promueve la recuperación de las células sanguíneas de ratones mielodeprimidos por irradiación o quimioterapia ^(19,20). Estos resultados y los obtenidos *in vitro* con cultivos de células mononucleares de sangre periférica humana tratadas con LBP a diferentes concentraciones atribuyen estos efectos a la estimulación de dichas células para producir el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) ⁽¹⁹⁾.

Un estudio realizado por Reeve *et al.* ⁽²¹⁾ revela que el zumo de las bayas protege frente a las quemaduras inducidas por radiación UV, supresión inmune y estrés oxidativo, factores que participan en la fotocarcinogénesis. El pretratamiento oral de ratones lampiños Skh:hr-1 con zumo de Goji al 5% durante 7 días, antes de ser sometidos a radiación UV y 96 horas después, reduce de forma significativa el edema y la quemadura. Observan que el zumo protege de forma dosis-dependiente frente a la reacción de hipersensibilidad de contacto inducida por oxazolona en ratones sometidos a la radiación o tratados con ácido *cis*-urocánico. Además demuestran la actividad antioxidante en la piel al reducir la peroxidación lipídica inducida por radiación UVA.

LBP administrado diariamente a ratones bien vía oral a dosis de 5, 15 o 50 mg/kg, bien vía intraperitoneal a 0,5, 1,5, 5, 15 o 50 mg/kg durante 7 días induce la proliferación de linfocitos T. Para determinar la fracción responsable de la actividad, LBP se separa por cromatografía en columna de intercambio iónico dando cinco fracciones (LBPF1-5) cuyos contenidos en polisacáridos y proteínas son los siguientes:

LBPF1 48,2 y 1,2%; LBPF2 30,5 y 4,8%; LBPF3 34,5 y 4,1%; LBPF4 20,3 y 13,7%; LBPF5 23,5 y 17,3%, respectivamente. Se demuestra *in vitro* que LBP y las fracciones 4 y 5 estimulan la proliferación de esplenocitos de ratón tratados con una concentración de 300 μ g/ml durante 72 h y los linfocitos T a 100 μ g/ml pero no los linfocitos B. Se observa que el tratamiento de esplenocitos de ratón con 100 μ g/ml de LBP y las fracciones 4 y 5 produce una reducción de los porcentajes de células apoptóticas y de las células en fase sub-G₁ del ciclo celular, pudiendo activar los factores de transcripción, factor nuclear de activación de células T (NFAT) y AP-1, la expresión de CD25 e inducir la transcripción de los genes que codifican IL-2 y IFN- γ , y la secreción de esas proteínas ⁽²²⁾. Tanto LBP como las 5 fracciones homogéneas (LBP 1-5) activan NF- κ B y AP-1 de macrófagos RAW 264.7, inducen la expresión de ARNm de IL-12p40 e incrementan la producción de TNF- α de forma dosis-dependiente. Así mismo, LBP aumenta la capacidad fagocítica y endocítica de los macrófagos *in vivo* ⁽²³⁾. Este mismo grupo de investigadores ⁽²⁴⁾ ha demostrado que LBP induce la maduración de células dendríticas y aumenta su inmunogenicidad *in vivo* e *in vitro*. Tras 24 h del tratamiento de ratones con 20 mg/kg de LBP vía subcutánea, intraperitoneal u oral se observa una estimulación de la expresión de CD40, CD80, CD86 y de las moléculas del complejo de histocompatibilidad clase II de las células dendríticas de esplenocitos, siendo la vía subcutánea la más efectiva. Las células dendríticas son fenotípicamente maduras tras estimulación con 100 μ g/mL de LBP o de sus cinco fracciones *in vitro*. Además han demostrado que las células dendríticas tratadas con LBP aumentan las respuestas Th1 y Th2 tanto *in vivo* como *in vitro*. Estos autores sugieren el uso de LBP en determinadas condiciones clínicas como la inmunodeficiencia y su posible empleo como un adyuvante potente para el diseño de vacunas en un futuro ⁽²⁴⁾.

Efectos antienvjecimiento

Las bayas de Goji previenen el envejecimiento inducido por radicales libres por sus propiedades antioxidantes. Se ha demostrado que LBP incrementa el nivel de la proteína anti-apoptótica Bcl-2 en células epiteliales de retina expuestas a peróxido de hidrógeno (H₂O₂). El incremento del ratio Bcl-2/Bax (proteína pro-apoptótica) podría justificarse por los efectos antioxidantes de LBP ⁽⁴⁾. Estudios *in vivo* en ratas diabéticas no insulino-dependientes por inyección intraperitoneal de estreptozotocina demuestran que el tratamiento vía oral durante 30 días con LBP (10 mg/kg/día) reduce significativamente la glucemia, óxido nítrico y malondialdehído e incrementa los niveles de superóxido dis-

mutasa ⁽²⁵⁾. Además, se observa una disminución del daño del ADN, posiblemente por reducción del estrés oxidativo ⁽²⁵⁾. En otro estudio se ha demostrado que el tratamiento por vía oral durante 30 días con LBP (20-50 mg/kg/día) a ratas diabéticas protege el tejido hepático y renal ⁽²⁶⁾. En conejos hiperlipidémicos y diabéticos por aloxano, la administración de LBP y sus fracciones purificadas durante 10 días reduce la glucemia, colesterol total y triglicéridos e incrementa las lipoproteínas de alta densidad (HDL), confirmando sus efectos hipoglucemiantes e hipocolesterolemiantes. Sin embargo, las fracciones purificadas son más activas como hipoglucemiantes mientras que LBP, que además de polisacáridos contiene carotenoides, riboflavina, ácido ascórbico, tiamina y ácido nicotínico, manifiesta una actividad antioxidante mayor ⁽²⁷⁾.

En modelos experimentales de envejecimiento inducido por inyección de D-galactosa durante 6-8 semanas en roedores, LBP revierte los niveles de IL-2 en linfocitos de ratón atenuados. La administración diaria de LBP (100 mg/kg) puede reducir la glicosilación no enzimática, reestablecer la actividad motora y la memoria de los ratones e incrementar los niveles de superóxido dismutasa en eritrocitos ⁽²⁸⁾.

La administración oral durante 30 días de LBP (200–500 mg/kg/día) a ratones adultos reduce la peroxidación lipídica endógena, y aumenta las actividades antioxidantes, superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa de forma similar a la administración de vitamina C (500 mg/kg/día) ⁽²⁹⁾. Este efecto se confirma en ratones sometidos a una dieta hipercalórica durante 2 meses con un tratamiento oral diario de LBP (50 mg/kg, 100 mg/kg y 150 mg/kg). Su efecto farmacológico podría estar asociado a la regulación del metabolismo lipídico a través de su actividad antioxidante, presentándose como un agente terapéutico potencial en enfermedades hepáticas ⁽³⁰⁾.

Se ha demostrado que el extracto acuoso de *L. barbarum* protege frente a los efectos cardiotoxicos inducidos por doxorubicina por mecanismos antioxidantes. El pretratamiento vía oral con el extracto de *L. barbarum* (25 mg/kg/día durante 3 semanas) de ratas tratadas con doxorubicina previene la pérdida de miofibrilaciones y mejora la función cardíaca, normalizando la actividad antioxidante y los valores séricos de creatina cinasa y aspartato aminotransferasa ⁽³¹⁾.

A partir de *L. barbarum* se obtiene con agua a ebullición un extracto acuoso con polisacáridos, que son precipitados con etanol seguido por hidrólisis de proteínas, diálisis y

fraccionamiento en columna de intercambio iónico obteniéndose cuatro fracciones, una con polisacáridos neutros y tres con polisacáridos ácidos. Un estudio comparativo de la actividad antioxidante del extracto de polisacáridos, el extracto enriquecido en polisacáridos (CE), polisacáridos desproteinados, polisacáridos desproteinados y dializados (DDP) y las fracciones obtenidas demuestra que a excepción de CE y DDP la mayoría de polisacáridos a la concentración de 1 mg/ml actúan como captadores de los radicales libres 2,2-difenil-1-picril hidrazilo, ácido 2,2-azino-bis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico) (ABTS^{•+}), hidroxilo y anión superóxido ⁽³²⁾.

También se ha comprobado que LBP favorece la copulación y la función reproductora en ratas macho semicastradas, protege las células epiteliales seminíferas, e incrementa el peso, la actividad superóxido dismutasa y los niveles de hormonas sexuales de testículos de rata dañados por hipertermia. Además, atenúa la rotura de ADN por H₂O₂ en células de testículo de ratón ⁽³³⁾. Estos resultados justificarían el uso tradicional de *L. barbarum* como remedio para tratar la infertilidad en varones.

La administración oral durante 30 días de LBP (100, 200 y 300 mg/kg/día) a ratas sometidas a ejercicio exhaustivo incrementa significativamente el nivel de glucógeno y la actividad de enzimas antioxidantes y disminuye los niveles de malondialdehído y la actividad de creatina cinasa ⁽³⁴⁾, demostrando su protección frente al estrés oxidativo por ejercicio.

Un estudio realizado en humanos en la década de los 90 demostró que un suplemento dietético de *L. barbarum* mejora la salud general. Una ingesta diaria de 50 mg de *L. barbarum* durante 10 días redujo significativamente los niveles de triglicéridos en plasma e incrementó AMPc y superóxido dismutasa ⁽⁴⁾.

L. barbarum puede proteger frente a agentes oxidantes, hiperglucemia e hiperlipidemia y por tanto es útil para el tratamiento de procesos relacionados con el envejecimiento ya que reduce muchos factores de riesgo.

Efectos neuroprotectores

La mayoría de estudios asocian las funciones protectoras de *L. barbarum* a sus efectos antioxidantes pero se ha demostrado que también participan otros mecanismos independientes. Los efectos neuroprotectores de LBP se deben parcialmente a una reducción del estrés oxidativo. En un modelo experimental de isquemia y reperusión se ha observado que la inyección intraperitoneal de LBP puede reducir el índice de infarto y el daño neurológico, así como

mejorar la actividad eléctrica espontánea del hipocampo, lo que implicaría una mejora de las funciones cognitivas⁽⁴¹⁾.

LBP previene de la muerte neuronal por necrosis y apoptosis, manifestando una neuroprotección superior a la producida por cloruro de litio, agente neuroprotector más comúnmente usado⁽³⁵⁾. Yu *et al.*⁽³⁶⁾ demuestran que LBP es capaz de bloquear la vía de señalización cinasa c-Jun N-terminal (JNK) y proteger las neuronas frente a la apoptosis inducida por el péptido β -amiloide, uno de los factores tóxicos responsables de la pérdida neuronal progresiva en la enfermedad de Alzheimer. Se sabe que el péptido β -amiloide induce una toxicidad que puede ser mediada vía estrés oxidativo y que activa vías de señalización proapoptóticas como JNK y proteína cinasa dependiente de la doble cadena de ARN (PKR). Sin embargo, Yu *et al.*⁽³⁵⁾ han demostrado que un extracto estandarizado de *L. barbarum* (LBG) no actúa simplemente como un antioxidante sino que también manifiesta efectos citoprotectores por otros mecanismos independientes. LBG reduce la actividad lactato deshidrogenada y caspasa-3 aumentada por el agente reductor ditiotreitol, capaz de activar cinasas del retículo endoplásmico (PERK), en cultivo primario de neuronas corticales. Además, atenúa la fosforilación de PERK inducida por ditiotreitol. Esta neuroprotección se confirma en células de neuroblastoma humanas tratadas con ditiotreitol. Estos mismos autores comprueban que LBP manifiesta efectos neuroprotectores en la retina frente a la hipertensión producida por glaucoma inducido por láser en un modelo animal y que protege las neuronas frente a la apoptosis inducida por el péptido β -amiloide por inhibición de la actividad caspasa-3 y caspasa-2 pero no caspasa-8 y caspasa-9. Purifican el extracto LBP y aíslan una nueva arabinogalactan-proteína (LBP-III) que atenúa la actividad caspasa-3 así como la fosforilación de PKR inducidas por el péptido. Dado que la fosforilación de PKR aumenta con la edad, se sugiere que LBP-III es un potencial agente neuroprotector en la enfermedad de Alzheimer⁽³⁷⁾.

Ho *et al.*⁽³⁸⁾ han demostrado que un extracto alcalino de *L. barbarum* (LBB), que presenta un perfil de componentes hidrosolubles diferente, atenúa la neurotoxicidad inducida por el péptido β -amiloide al reducir la liberación de lactato deshidrogenada y la actividad caspasa-3 en neuronas corticales primarias. Han fraccionado el extracto y aislado un glicoconjugado que aumenta la fosforilación de proteína cinasa B (Akt). Se ha observado que la administración oral de LBP a ratas a las que se ha inducido hipertensión ocular produce un efecto neuroprotector debido en parte a la

modulación de la activación de las células de la microglia en la retina^(39,40).

Recientemente, Ho *et al.*^(41,42) han demostrado que los efectos neuroprotectores de las bayas de Goji se podrían extender a otros factores de riesgo en la enfermedad de Alzheimer, además del péptido β -amiloide, como son concentraciones anormalmente altas de glutamato o de homocisteína. Ho *et al.*⁽⁴¹⁾ demuestran que una fracción de LBP, denominada LBA, ejerce efectos citoprotectores contra la toxicidad inducida por glutamato en un cultivo primario de neuronas corticales de rata. La muerte celular inducida por glutamato, medida por la actividad lactato deshidrogenasa y caspasa-3, se reduce de forma significativa con concentraciones de LBA que varían de 10 a 500 μ g/ml. Sus efectos protectores son comparables a los de memantina, un antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). LBA proporciona neuroprotección incluso 1 h después de exposición a glutamato y atenúa el daño neuronal inducido por NMDA. Además, el análisis por western blot confirma que reduce la fosforilación de JNK inducida por glutamato. Los mecanismos por los cuales la hiperhomocisteinemia produce neurotoxicidad no están esclarecidos, pero existen evidencias de que daña las neuronas por inducción de apoptosis, fragmentación de ADN e hiperfosforilación de taurina. Ho *et al.*⁽⁴²⁾ demuestran que el tratamiento con LBA atenúa de forma significativa la muerte celular y la apoptosis inducidas por homocisteína en cultivo primario de neuronas corticales, reduce la fosforilación de taurina y su fragmentación, así como los niveles de p-ERK y p-JNK.

Actividad farmacológica debida a otros componentes

Estudios epidemiológicos atribuyen a frutos y vegetales ricos en carotenos efectos beneficiosos en la salud al reducir el riesgo de enfermedades, particularmente determinados cánceres y afecciones oculares, debido en parte a sus propiedades antioxidantes, el β -caroteno por su conversión a vitamina A, y luteína y zeaxantina por su capacidad de absorber radiaciones UV⁽⁴³⁾. En este sentido, la inclusión de *L. barbarum* en la dieta, puede aumentar los niveles plasmáticos de zeaxantina y mantener la densidad del pigmento macular en la retina.

El cerebrósido aislado de los frutos de *L. barbarum* preserva los niveles de glutatión mitocondrial en hepatocitos tratados con CCl_4 , por captación de especies reactivas de oxígeno y por tanto reduce la peroxidación lipídica y el daño celular⁽¹²⁾.

La betaína disminuye la activación del factor nuclear NF- κ B y la expresión de ciclooxigenasa-2, óxido nítrico sintasa

inducible, moléculas de adhesión endotelial VCAM-1 e ICAM-1 por estrés oxidativo, vía NIK/IKK y cinasas activadas por mitógeno, sugiriendo que puede ser un agente antiinflamatorio útil en procesos de envejecimiento ⁽⁴⁴⁾.

En un estudio comparativo de los efectos antioxidantes del extracto acuoso de *L. barbarum* con el de otras dos especies utilizadas también en la medicina tradicional china, *Angelica sinensis* y *Poria cocos*, el primero mostró los valores de Cl_{50} (0,77-2,55 $\mu\text{g/ml}$) más bajos en los modelos ensayados (formación de malondialdehído en homogenado de hepatocitos de rata y captación de anión superóxido) ⁽⁴⁵⁾, sugiriendo que un suplemento dietético diario de *L. barbarum* sería una buena fuente de antioxidantes.

La administración oral a ratas del análogo estable de vitamina C, el ácido ascórbico-2-O- β -D-glucopiranosido, aislado de *L. barbarum*, incrementa los niveles de ácido ascórbico en sangre ⁽¹¹⁾.

Un glicopéptido de 41 kD, LBGp3, aislado de un extracto acuoso de los frutos posee la capacidad de revertir la resistencia apoptótica de células T de ratones adultos al disminuir la expresión de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y FLIP, y aumentar la expresión de FasL, gen que media la respuesta de las células cancerosas ⁽⁴⁶⁾.

Indicaciones terapéuticas y modo de empleo

Las bayas de Goji se suelen recomendar en el tratamiento de la diabetes, hipertensión, fiebre, malaria, cáncer, para reducir los efectos adversos de la quimioterapia y radioterapia y como tónico ocular en casos de degeneración macular y pérdida de visión asociada a la edad. Se toman como tónico general de riñones, hígado y músculos. Se trata de un alimento funcional y probiótico que mejora la digestión. Se sabe que sus fibras solubles fermentan y producen ácidos grasos de cadena corta que alimentan la flora intestinal beneficiosa.

Para obtener los efectos beneficios de las bayas de Goji, es suficiente una ingesta diaria entre 6 y 12 g, es decir entre 20 y 40 bayas. Se suelen consumir crudas, solas o añadidas a alimentos como yogur, batidos, cereales y zumos. También existe en el mercado zumo de Goji (se deberían tomar entre 20 y 40 ml/día), zumo de Goji estandarizado (GoChi[®], Go de Goji y Chi palabra china que significa fuerza vital) ⁽³⁾ y extracto en cápsulas. Las bayas frescas solo se encuentran en la zona de cultivo, donde se usan para preparar infusiones, vino, zumo y cocinar; las bayas secas parecen pequeñas pasas rojas. También se puede utilizar la corteza de la raíz, 9-15 g ⁽²⁾. Las bayas y la corteza de la raíz se pueden tomar preparadas en forma de decocción:

unos 20 g de bayas por medio litro de agua y entre 30 y 100 g de corteza por medio litro de agua. Se hierve durante 5 minutos y se deja reposar otros 10 minutos; finalmente se filtra y se endulza. Dado su consumo alimentario tradicional, incluso en cantidades importantes y que no se han descrito efectos secundarios, se podría administrar en dosis mayores. El consumo de corteza de raíz se ha asociado a náuseas y vómitos.

En 2003, Earl Mindell un farmacéutico y nutricionista canadiense escribió un libro titulado *Goji, The Himalayan Health Secret* en el que describe al Goji como el "fruto de la longevidad del Himalaya". Mindell ha escrito diversos libros de divulgación sobre suplementos alimentarios y nutrición pero sus teorías han encontrado un profundo escepticismo en la comunidad científica. En su libro mencionado, recomienda los usos del zumo de Goji para la prevención del cáncer, enfermedades cardiovasculares, tratamiento de la diabetes y obesidad basándose en su uso tradicional y los estudios preliminares realizados casi exclusivamente en China ⁽³⁾.

Ensayos clínicos

Los estudios que demuestran la eficacia clínica de las bayas de Goji en el envejecimiento se han realizado principalmente en China pero se debe señalar que el número de participantes en los ensayos es reducido, los parámetros subjetivos y además solo se dispone de los resúmenes, ya que las publicaciones chinas son de difícil accesibilidad. En la mayoría de casos no está claro si se ha usado en los estudios *L. barbarum* o *L. chinense*.

Algunos de los efectos atribuidos a las bayas de Goji han sido evaluados mediante ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El primer estudio realizado fuera de China incluyó 35 participantes mayores de 18 años. Tras el consumo diario durante 14 días, de 120 mL del zumo de bayas estandarizado denominado GoChi, que contiene 1632 mg de LBP, una cantidad de polisacáridos equivalentes a 150 g de frutos frescos, los sujetos observaron una mejora del bienestar general y de la regularidad de la función intestinal, así como una reducción de la sensación de fatiga y del estrés ⁽⁴⁷⁾.

Un segundo ensayo diseñado por Amagase *et al.* ⁽⁴⁸⁾ para evaluar los efectos antioxidantes de GoChi incluyó 50 voluntarios sanos chinos, de edad comprendida entre 55 y 72 años. La ingesta diaria de 120 mL de GoChi durante 30 días produjo un aumento significativo de los niveles séricos de superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y una disminución de la peroxidación lipídica, medida por una reducción

de los niveles de malondialdehído. Estos resultados demuestran los efectos antioxidantes del consumo de GoChi al estimular factores endógenos, pudiendo prevenir o mejorar situaciones relacionadas con radicales libres.

También se ha investigado el efecto de Goji como coadyuvante en la terapia cancerosa en China con buena respuesta y porcentajes de remisión pero desafortunadamente los datos sobre el diseño del estudio y los suplementos de Goji incluidos en la dieta son insuficientes para demostrar la relevancia de los resultados obtenidos⁽³⁾.

Sin embargo, hay que señalar que se ha descrito en China un caso de interacción farmacológica en una anciana sometida a tratamiento crónico con warfarina y que consumía asiduamente *L. barbarum* en forma de infusión. La paciente tuvo dos episodios de un índice normalizado internacional (INR) para protrombina elevado con el consiguiente riesgo de hemorragia⁽⁴⁹⁾.

Conclusión

Los estudios experimentales realizados *in vivo* e *in vitro* han demostrado los efectos inmunoestimulantes, antioxidantes, neuroprotectores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes de las bayas de Goji, utilizadas desde la antigüedad en la medicina tradicional china por sus propiedades medicinales. Éstas son debidas principalmente a su elevado contenido en glicoproteínas, aunque otros constituyentes también contribuyen a sus efectos. Carecen de toxicidad, pero se desconocen las posibles interacciones con fármacos.

La eficacia clínica de las bayas de Goji no está establecida. El reducido número de ensayos clínicos realizados hasta el momento demuestran que el extracto estandarizado denominado GoChi® (equivalente a 150 g de bayas frescas) mejora el bienestar general, regularidad en la función intestinal, reducción del estrés y la fatiga y aumento del perfil antioxidante endógeno. El consumo de bayas de Goji, bien como suplemento dietético, bien como fitofármaco, podría ser beneficioso en determinados estados fisiopatológicos, especialmente aquellos asociados al envejecimiento pero se requiere un control de calidad riguroso para los productos de Goji y ensayos clínicos bien diseñados con extractos bien caracterizados.

Referencias bibliográficas

- Mabberley DJ. The Plant Book: a portable dictionary of the vascular plants 2º ed. Cambridge University Press, 1997.
- Medicinal Plants in China. Manila: WHO Regional Publications, Western Pacific Series nº 2, 1989.
- 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: 7-19.
- Chang RC, So KF. Use of anti-aging herbal medicine, *Lycium barbarum*, against aging-associated diseases. What do we know so far? *Cell Mol Neurobiol* 2008; 28: 643-652.
- Seeram NP. Berry fruits: compositional elements, biochemical activities, and the impact of their intake on human health, performance, and disease. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 627-629.
- Tian M, Wang M. Studies on extraction, isolation and composition of *Lycium barbarum* polysaccharides. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2006; 31: 1603-1607.
- Peng Y, Ma C, Li Y, Leung KS, Jiang ZH, Zhao Z. Quantification of zeaxanthin dipalmitate and total carotenoids in *Lycium* fruits (*Fructus Lycii*). *Plant Foods Hum Nutr* 2005; 60: 161-164.
- Inbaraj BS, Lu H, Hung CF, Wu WB, Lin CL, Chen BH. Determination of carotenoids and their esters in fruits of *Lycium barbarum* Linnaeus by HPLC-DAD-APCI-MS. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 47: 812-818.
- Inbaraj BS, Lu H, Kao TH, Chen BH. 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.
- Xie C, Xu LZ, Li XM, Li KM, Zhao BH, Yang SL. Studies on chemical constituents in fruit of *Lycium barbarum* L. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2001; 26: 323-324.
- Toyoda-Ono Y, Maeda M, Nakao M, Yoshimura M, Sugiura-Tomimori N, Fukami H. 2-O-(beta-D-Glucopyranosyl)ascorbic acid, a novel ascorbic acid analogue isolated from *Lycium* fruit. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 2092-2096.
- Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 459-516.
- Gao Z, Ali Z, Khan IA. Glycerogalactolipids from the fruit of *Lycium barbarum*. *Phytochemistry* 2008; 69: 2856-2861.
- Adams M, Wiedenmann M, Tittel G, Bauer R. HPLC-MS trace analysis of atropine in *Lycium barbarum* berries. *Phytochem Anal* 2006; 17: 279-283.
- Tang W, Eisenbrand G. Chinese drugs of plant origin. Chemistry, pharmacology, and use in traditional and modern medicine. Berlin: Springer-Verlag; 1992.
- Li G, Sepkovic DW, Bradlow HL, Telang NT, Wong GY. *Lycium barbarum* inhibits growth of estrogen receptor positive human breast cancer cells by favorably altering estradiol metabolism. *Nutr Cancer* 2009; 61: 408-414.
- Gan L, Hua Zhang S, Liang Yang X, Bi Xu H. Immunomodulation and antitumor activity by a polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum*. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 563-569.
- Mao F, Xiao B, Jiang Z. Anticancer effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on colon cancer cells involves G0/G1 phase arrest. *Med Oncol* 2010; doi: 10.1007/s12032-009-9415-5
- Gong H, Shen P, Jin L, Xing C, Tang F. Therapeutic effects of *Lycium barbarum* polysaccharide (LBP) on irradiation or chemotherapy-induced myelosuppressive mice. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20:155-162.
- Hai-Yang G, Ping S, Li Ji, Chang-Hong X, Fu T. Therapeutic effects of *Lycium barbarum* polysaccharide (LBP) on mitomycin C

- (MMC)-induced myelosuppressive mice. *J Exp Ther Oncol* 2004; 4: 181-187.
21. Reeve VE, Allanson M, Arun SJ, Domanski D, Painter N. Mice drinking goji berry juice (*Lycium barbarum*) are protected from UV radiation-induced skin damage via antioxidant pathways. *Photochem Photobiol Sci* 2010; 9 (4): 601-607.
 22. Chen Z, Kwong Huat Tan B, Chan SH. Activation of T lymphocytes by polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* L. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 1663-1671.
 23. Chen Z, Soo MY, Srinivasan N, Tan BK, Chan SH. Activation of macrophages by polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* L. *Phytother Res* 2009; 23(8):1116-1122.
 24. Chen Z, Lu J, Srinivasan N, Tan BK, Chan SH. Polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* L. is a novel stimulus of dendritic cell immunogenicity. *J Immunol* 2009; 182: 3503-3509.
 25. Wu H, Guo H, Zhao R. Effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on the improvement of antioxidant ability and DNA damage in NIDDM rats. *Yakugaku Zasshi* 2006; 126: 365-371.
 26. Li XM. Protective effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on streptozotocin-induced oxidative stress in rats. *Int J Biol Macromol* 2007; 40: 461-465.
 27. Luo Q, Cai Y, Yan J, Sun M, Corke H. Hypoglycemic and hypolipidemic effects and antioxidant activity of fruit extracts from *Lycium barbarum*. *Life Sci* 2004; 76: 137-149.
 28. Deng HB, Cui DP, Jiang JM, Feng YC, Cai NS, Li DD. Inhibiting effects of *Achyranthes bidentata* polysaccharide and *Lycium barbarum* polysaccharide on nonenzyme glycation in D-galactose induced mouse aging model. *Biomed Environ Sci* 2003; 16: 267-275.
 29. Li XM, Ma YL, Liu XJ. Effect of the *Lycium barbarum* polysaccharides on age-related oxidative stress in aged mice. *J Ethnopharmacol* 2007; 111: 504-511.
 30. Wu HT, He XJ, Hong YK, Ma T, Xu YP, Li HH. Chemical characterization of *Lycium barbarum* polysaccharides and its inhibition against liver oxidative injury of high-fat mice. *Int J Biol Macromol* 2010; doi:10.1016/j.ijbiomac.2010.02.010.
 31. Xin YF, Zhou GL, Deng ZY, Chen YX, Wu YG, Xu PS, Xuan YX. Protective effect of *Lycium barbarum* on doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Phytother Res* 2007; 21: 1020-1024.
 32. Lin CL, Wang CC, Chang SC, Inbaraj BS, Chen BH. Antioxidative activity of polysaccharide fractions isolated from *Lycium barbarum* Linnaeus. *Int J Biol Macromol* 2009. PubMed: 19409411.
 33. Luo Q, Li Z, Huang X, Yan J, Zhang S, Cai YZ. *Lycium barbarum* polysaccharides: Protective effects against heat-induced damage of rat testes and H₂O₂-induced DNA damage in mouse testicular cells and beneficial effect on sexual behavior and reproductive function of hemicastrated rats. *Life Sci* 2006; 79: 613-621.
 34. Niu AJ, Wu JM, Yu DH, Wang R. Protective effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on oxidative damage in skeletal muscle of exhaustive exercise rats. *Int J Biol Macromol* 2008; 42: 447-449.
 35. Yu MS, Ho YS, So KF, Yuen WH, Chang RC. Cytoprotective effects of *Lycium barbarum* against reducing stress on endoplasmic reticulum. *Int J Mol Med* 2006; 17: 1157-1161.
 36. Yu MS, Leung SK, Lai SW, Che CM, Zee SY, So KF, Yuen WH, Chang RC. Neuroprotective effects of anti-aging oriental medicine *Lycium barbarum* against beta-amyloid peptide neurotoxicity. *Exp Gerontol* 2005; 40: 716-727.
 37. Yu MS, Lai CS, Ho YS, Zee SY, So KF, Yuen WH, Chang RC. Characterization of the effects of anti-aging medicine *Fructus lycii* on beta-amyloid peptide neurotoxicity. *Int J Mol Med* 2007; 20: 261-268.
 38. Ho YS, Yu MS, Lai CS, So KF, Yuen WH, Chang RC. Characterizing the neuroprotective effects of alkaline extract of *Lycium barbarum* on beta-amyloid peptide neurotoxicity. *Brain Res* 2007; 1158: 123-134.
 39. Chan HC, Chang RC, Koon-Ching Ip A, Chiu K, Yuen WH, Zee SY, So KF. Neuroprotective effects of *Lycium barbarum* Lynn on protecting retinal ganglion cells in an ocular hypertension model of glaucoma. *Exp Neurol* 2007; 203: 269-273.
 40. Chiu K, Chan HC, Yeung SC, Yuen WH, Zee SY, Chang RC, So KF. Erratum: Modulation of microglia by Wolfberry on the survival of retinal ganglion cells in a rat ocular hypertension model. *J Ocul Biol Dis Infor* 2009; 2 (3):127-136.
 41. Ho YS, Yu MS, Yik SY, So KF, Yuen WH, Chang RC. Polysaccharides from wolfberry antagonizes glutamate excitotoxicity in rat cortical neurons. *Cell Mol Neurobiol* 2009; 29 (8):1233-1244.
 42. Ho YS, Yu MS, Yang XF, So KF, Yuen WH, Chang RC. Neuroprotective effects of polysaccharides from wolfberry, the fruits of *Lycium barbarum*, against homocysteine-induced toxicity in rat cortical neurons. *J Alzheimers Dis* 2010; 19 (3): 813-827.
 43. Kim SY, Lee EJ, Kim HP, Kim YC, Moon A, Kim YC. A novel cerebroside from *lycii fructus* preserves the hepatic glutathione redox system in primary cultures of rat hepatocytes. *Biol Pharm Bull* 1999; 22: 873-875.
 44. Go EK, Jung KJ, Kim JY, Yu BP, Chung HY. Betaine suppresses proinflammatory signaling during aging: the involvement of nuclear factor- κ B via nuclear factor-inducing kinase/IkappaB kinase and mitogen-activated protein kinases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1252-1264.
 45. Wu SJ, Ng LT, Lin CC. Antioxidant activities of some common ingredients of traditional Chinese medicine, *Angelica sinensis*, *Lycium barbarum* and *Poria cocos*. *Phytother Res* 2004; 18: 1008-1012.
 46. Yuan LG, Deng HB, Chen LH, Li DD, He QY. Reversal of apoptotic resistance by *Lycium barbarum* glycopeptide 3 in aged T cells. *Biomed Environ Sci* 2008; 21: 212-217.
 47. Amagase H, Nance DM. A randomized, double-blind, placebo controlled, clinical study of the general effects of a standardized *Lycium barbarum* (goji) juice, GoChi. *J Alt Comp Med* 2008; 14: 403-12.
 48. Amagase H, Sun B, Borek C. *Lycium barbarum* (goji) juice improves in vivo antioxidant biomarkers in serum of healthy adults. *Nutr Res* 2009; 29: 19-25.
 49. Leung H, Hung A, Hui AC, Chan TY. Warfarin overdose due to the possible effects of *Lycium barbarum* L. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1860-1862.