·综 述·

吡咯喹啉醌生理作用及其在慢性疾病治疗中的潜在价值

袁武科[1]，陈玉洁[1]，许 琪[1*]，孙建琴[2*]
（1. 上海中医药大学公共健康学院，上海 201203；2. 复旦大学附属华东医院临床营养中心，上海 200040）

摘要：吡咯喹啉醌（pyrroloquinoline quinone，PQQ）是一种由微生物合成、广泛分布于生物体内的微量物质。食物中 PQQ 的含量为 0.19 ～ 7.2 ng/g，人体内的含量比食物中的含量低 5 ～ 10 倍。PQQ 在哺乳动物体内发挥抗炎、抗氧化、促进线粒体生成和细胞增殖、影响生殖与生长发育、改善大脑功能以及调节代谢性疾病等多种健康作用。2022 年 3 月中国国家卫生健康委员会发布公告批准 PQQ 作为新食品原料，因此 PQQ 具有广阔的医药健康应用前景。该文对 PQQ 的分布与疾病治疗的潜在作用、生理作用以及安全性进行回顾，综述 PQQ 抗氧化、抗炎、促进线粒体生成、促生长及改善认知等作用与其在糖尿病（diabetes mellitus）、肌肉萎缩（muscle atrophy）和骨质疏松（osteoporosis）等疾病治疗中的潜在价值，以期为 PQQ 的应用及研究提供参考。

关键词：吡咯喹啉醌；抗氧化性；抗炎性；安全性；健康作用
中图分类号：R979.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)03-0287-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.03.015

Physiological effects of pyrroloquinoline quinone and its potential value in the treatment of chronic diseases

YUAN Wuke[1], CHEN Yujie[1], XU Qi[1*], SUN Jianqin[2*]
(*1. School of Public Health, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;*
2. Clinical Nutrition Center, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: Pyrroloquinoline quinone (PQQ) is a kind of micro substance synthesized by microorganisms, widely distributed in organisms. The content of PQQ in food is 0.19 – 7.2 ng/g, while the content in human body is 5 – 10 times lower than that in food. PQQ plays a variety of physiological roles in mammals, such as anti-inflammatory and antioxidant. PQQ can stimulate mitochondrial generation and cell proliferation, affect reproduction and growth, improve brain function and regulate metabolic diseases. PQQ has a very broad medical and health application prospect, and it was issued as a new food raw material by China National Health Commission in March 2022. This article reviewed the natural distribution, potential role in disease treatment, physiological function and safety of PQQ, and summarized the effects of PQQ on antioxidation, anti-inflammation, stimulating mitochondrial generation, promoting growth and improving cognition, as well as its potential value in the treatment of diabetes, muscular dystrophy and osteoporosis, in order to provide reference for the application and research of PQQ.

Key words: pyrroloquinoline quinone; antioxidant activity; anti-inflammatory activity; security; health effect

收稿日期：2022-04-13
作者简介：袁武科，硕士研究生，研究方向：公共卫生营养与食品卫生学。
通信作者：许琪，副教授，研究方向：营养与慢性病防治。
孙建琴，教授，研究方向：营养与慢性病防治。
基金项目：上海卫生健康委员会课题(2020JP006)；上海中医药大学课题(2021LK007)

吡咯喹啉醌（pyrroloquinoline quinone，PQQ）是一种有别于烟酰胺核苷酸和黄素核苷酸的新型有机辅酶，是细菌脱氢酶的辅助因子，参与呼吸链的电子传递，在氧化还原中起着重要的作用。PQQ 在醋酸钙不动杆菌中被首次发现，之后的研究证明 PQQ 是一种芳香族三环邻醌[1]。PQQ 在微生物及动植物的生长、发育及繁殖过程中起着积极的作用。动物试验证实，PQQ 缺乏会导致生长障碍、免疫受损和生殖异常，而补充 PQQ 则可逆转缺乏反应[2]。PQQ 的诸多益处已被发现，近年中国、美国、欧洲及加拿大等已经批准其进入市场流通，提示 PQQ 在医药健康方面具有广阔的应用前景。现将从 PQQ 的分布与性质、生理作用以及药理学应用的安全性等方面进行综述。

1 PQQ 分布与疾病治疗的潜在作用

PQQ 广泛分布于微生物及动植物中，但含量各有不同。经测定，食品中 PQQ 含量为 0.19 ～ 7.2 ng/g，醋和啤酒中的含量较高，而人体组织中 PQQ 的含量比食物低 5 ～ 10 倍[3—4]。然而，人乳中 PQQ 及其衍生物的含量高达 140 ～ 180 ng/ml[2]。根据人体日常食物摄入量及体内的 PQQ 含量及代谢情况推测，成年人每日 PQQ 及其衍生物摄入总量为 0.1 ～ 1.0 mg[5]。PQQ 在生物体内根据结合电子情况分为 3 种形式，分别为醌型（氧化型）、半醌型和氢醌型（还原型），3 种形式能根据获得电子和质子情况转化，可逆地参与氧化还原反应。

PQQ 对糖尿病（diabetes mellitus，DM）具有潜在治疗作用。Kumar 等[6] 证实，PQQ 能有效减轻胰腺 β 细胞毒素诱导的 DM 模型小鼠各器官的氧化应激损伤。Takada 等[7] 的研究结果表明，PQQ 可通过抑制 DM 相关靶点蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 增强葡萄糖摄取，改善 2 型 DM（diabetes mellitus type 2，T2DM）模型小鼠的糖耐量受损情况。DM 肾病（diabetic nephropathy）是 DM 主要并发症，会导致肾脏纤维化。研究显示，连续 12 周给予 PQQ 能降低 DM 模型小鼠的血糖水平，并能通过减轻线粒体功能障碍和抑制核因子（nuclear factor，NF）-κB/ 细胞焦亡途径来减轻肾脏纤维化[8]。

肌肉萎缩（muscular atrophy）和骨质疏松（osteoporosis，OP）与多种疾病不良预后相关，常导致患者生活质量下降[9]。研究显示，给予小鼠腹腔注射 PQQ 能显著减缓去神经支配骨骼肌萎缩、肌纤维类型转变和炎症反应[10]。雌激素缺乏是 OP 的诱因之一，有学者开展动物试验发现，PQQ 干预能有效抑制 OP 小鼠氧化应激、骨细胞衰老和破骨细胞骨吸收诱导的骨质流失，促进成骨细胞骨形成以改善骨强度[11]。

2 PQQ 的生理作用

2.1 抗氧化作用

生物新陈代谢的过程中需要活性氧（reactive oxygen species，ROS）参与，但当机体遭受各种不良刺激时，体内 ROS 和活性氮自由基等高活性分子产生过量，氧化系统与抗氧化系统失衡，造成机体损伤。PQQ 类似醌类抗氧化剂具有较强的抗氧化能力。体外试验显示，其抗氧化能力是维生素 C 的 50 ～ 100 倍[12]。另一项体外试验显示，氢醌型 PQQ 的芳香族自由基清除活性比维生素 C 高 7.4 倍，可快速将两分子 α- 生育酚自由基转化为 α- 生育酚，进而抑制自由基的氧化作用，并与其他抗氧化剂产生协同效应[13]。PQQ 发挥抗氧化作用途径：① PQQ 增加过氧化物酶体增殖物激活受体 -γ 辅激活因子 -1α（peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator lα，PGC-1α）的表达，促进线粒体合成，提高线粒体中的柠檬酸合酶和细胞色素 C 氧化酶活性，减少线粒体功能失常引起的氧化损伤[14]。② PQQ 与铜锌超氧化物歧化酶结合使其构象发生改变，增强其去除 ROS 的能力[15]。

研究显示，PQQ 具有较好的抗氧化作用，可有效抑制小鼠颗粒细胞、猪小肠上皮细胞和肥大心肌细胞产生过量的 ROS[16—18]。有学者对 108 只 28 日龄断奶仔猪分 3 组进行 28 d 的 PQQ 补充（一日 0、7.5 和 75 mg/kg），结果显示，相较于对照组，高、低剂

量 PQQ 能显著提高仔猪总超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶及过氧化氢酶的活性 [19]。也有研究显示，持续 5 周每日补充 PQQ 能有效降低 ROS 水平，预防大鼠母体肥胖对后代肾脏产生的脂毒性 [16]。一项交叉设计的临床研究结果显示，健康受试者在单次服用 PQQ 后，血液氧化应激标志硫代巴比妥酸反应物质水平明显下降，表明 PQQ 在人体内可发挥抗氧化作用 [5]。

2.2 促进线粒体生物发生作用

线粒体是能量代谢的主要场所，在机体代谢和众多疾病的发展中扮演重要角色。限制大鼠的 PQQ 摄入，其线粒体含量降低，氧化损伤加重 [20]。鱼藤酮诱导的帕金森病 (Parkinson's disease) 模型小鼠会出现线粒体结构及功能受损，而 PQQ 能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶信号通路显著缓解小鼠中脑线粒体数量的减少及病理改变 [21]。骨关节炎 (osteoarthritis，OA) 会导致软骨细胞线粒体损伤。细胞实验显示，PQQ 能通过增加线粒体数量维持线粒体 DNA 完整及膜电位稳定，从而减轻 OA 软骨细胞线粒体功能的受损程度 [22]。PQQ 还可通过激活环磷酸腺苷应答元件结合蛋白 -PGC-1α 信号通路刺激线粒体生物发生 [23]。

肥胖、T2DM 及脂肪肝 (fatty liver) 等代谢性疾病和心血管疾病均存在不同程度的线粒体功能障碍及氧化损伤。PQQ 对线粒体生物发生及生理功能的促进和改善作用，为此类疾病的防治提供新的方向。Devasani 等 [24] 证实 PQQ 灌胃 5 周能促进肥胖大鼠线粒体发生标志物 PGC-1α、线粒体转录因子 A(transcription factor A mitochondrial，TFAM) 和线粒体 DNA 表达，改善血脂异常及炎症。Jonscher 等 [25] 研究显示，对妊娠及哺乳期的小鼠进行肥胖诱导并同时进行 PQQ 补充可以增强其后代的线粒体功能及脂质氧化代谢能力，预防后代脂肪肝的发生。Qiu 等 [26] 发现，PQQ 可以促进代谢相关脂肪性肝病 (metabolic fatty liver disease) 模型动物的线粒体生物发生，改善其脂质代谢水平。Xu 等 [27] 通过动物试验发现，给予主动脉弓缩窄后大鼠 PQQ 灌胃 12 周可以增加模型动物 PGC-1α 和 TFAM 的表达，调节线粒体钙离子通道蛋白以保持线粒体稳态，预防慢性心力衰竭 (chronic heart failure) 的发生。

临床研究同样证实，PQQ 可通过促进线粒体生物发生调节代谢。一项研究纳入 29 例年龄在 40 ～ 57 岁的健康人进行 12 周 PQQ 二钠盐 (20 mg/d) 干预，结果显示，受试者低密度脂蛋白胆固醇水平显著降低 [28]。也有研究显示，耐力运动联合 PQQ 二钠盐干预可以显著提高受试者的 PGC-1α 水平 [29]。Harris 等 [5] 研究证实，PQQ 可以显著降低健康受试者尿液中能量代谢紊乱标志物三甲胺 -*N*- 氧化物的水平。

2.3 促生长作用

PQQ 作为生物生长发育繁殖所必需的生长因子而广泛存在。PQQ 促进细胞增殖的途径包括改善线粒体功能、促进线粒体生物发生，以及通过信号通路影响细胞周期相关蛋白以改变细胞周期进程。研究显示，PQQ 能通过磷脂酰肌醇 -3 激酶 / 蛋白激酶 B、丝裂原细胞外信号调节激酶 / 细胞外信号调节激酶、环磷酸腺苷 / 蛋白激酶 A 等信号通路促进施万细胞增殖 [30]。有研究显示，PQQ 通过影响 Ras 相关信号通路促进 NIH/3T3 小鼠成纤维细胞增殖 [31]。另一项研究表明，PQQ 不依赖配体的方式诱导表皮生长因子受体及其下游信号的激活，促进上皮细胞增殖 [32]。

PQQ 还对哺乳动物的生殖和生长发育产生积极影响。动物试验显示，PQQ 能显著增加妊娠和哺乳期模型动物每次分娩存活后代数量 [33—34]。此外，PQQ 还能改善动物幼崽的生长发育情况 [35]。

2.4 抗炎作用

适当的炎症水平有利于机体抵抗病原体和促进受损组织修复，但过量的炎症反应会对机体造成损害。PQQ 能调节炎症因子表达，对哺乳动物免疫功能和炎症反应进行调控。动物试验显示，持续 28 d 每日腹腔注射 PQQ(5 mg/kg) 能有效减轻大鼠脊髓损伤后炎症反应，抑制炎症因子白介素 (interleukin，

IL)-1β、IL-6 和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF)-α 的表达[36]。PQQ 缺乏会导致小鼠 IL-2 分泌量减少，B 细胞和 T 细胞对丝裂原的敏感性降低，进而导致免疫应答能力降低。静脉给予小鼠 PQQ 可以增加其肠组织淋巴细胞数量[37]。此外，成年人连续 3 d 每日口服 PQQ（0.3 mg/kg），血液中炎症标志物 C 反应蛋白和 IL-6 水平显著降低[5]。研究显示，PQQ 的抗炎作用与调节 NF-κB、p38/c-Jun 氨基端激酶信号通路磷酸化，以及抑制 TNF-α、诱导型一氧化氮合酶、IL-6、环氧合酶 -2、IL-1β、单核细胞趋化蛋白 1 和巨噬细胞炎性蛋白 -1α 等促炎介质的表达相关[38]。

2.5 改善认知功能

PQQ 能改善大脑生理状态，进而改善认知功能。研究显示，PQQ 能提高模型小鼠大脑对叶酸摄取，从而增强小鼠的认知功能[39]。唐靓等[40]发现，PQQ 能显著提高模型大鼠的学习记忆能力，提示 PQQ 对认知功能具有改善作用。

Nakano 等[41]纳入 20 例年龄在 50 ～ 70 岁的健康受试者进行 PQQ 补充干预，结果显示，12 周后，受试者大脑前额叶局部血流和氧代谢情况较前明显改善。Itoh 等[42]对 41 例健康老年受试者开展研究，结果显示，PQQ 可显著改善受试者的注意力及短期记忆力。另一项纳入 58 例 40 ～ 80 岁健康中老年受试者的研究结果显示，PQQ 可有效改善记忆力、注意力和判断力[43]。

3 安全性

PQQ 能发挥多种生理作用，因此在医药、保健及食品等领域具有巨大的应用价值。在稳定性上，商品形式的 PQQ 二钠盐具有较好的稳定性[44]。在药代动力学方面，有临床交叉试验显示，血清 PQQ 水平与尿排出量相关[5]。PQQ 与 B 族维生素的药代动力学表现相似，不易在体内蓄积。

在口服毒性方面，Nakano 等[45]用大鼠进行了 14 d 的剂量范围研究和 28 d 的重复剂量研究作为急性毒性研究，同时还开展了 13 周的亚慢性毒性研究。其中急性毒性研究结果显示，雄性大鼠的半数致死量为 1 000 ～ 2 000 mg/kg，雌性大鼠的半数致死量为 500 ～ 1 000 mg/kg。13 周的亚慢性毒性研究结果显示，最大剂量（每日 100 mg/kg）下所有大鼠健康状况良好，故推测大鼠最大无毒性反应剂量为 100 mg/kg。另一项研究报告显示，大鼠的最大无毒性反应剂量为 400 mg/kg[46]。欧洲食品安全局综合各项研究，确定 PQQ 的最大无毒性反应剂量为 100 mg/kg。

在遗传毒性上，细菌回复突变试验、中国仓鼠肺和人外周血淋巴细胞的体外染色体畸变试验及小鼠体内微核试验的结果均显示，PQQ 二钠盐不具有遗传毒性[47]。

4 结语

PQQ 广泛存在于生物体中，在生物体内发挥着多种作用。随着研究的不断深入，PQQ 多样的生物功能被不断发现。但是，关于 PQQ 的益处尚待更加深入的研究。目前 PQQ 的研究更多是停留在动物试验，临床研究较少；PQQ 发挥生物功能的具体机制以及所涉及的信号通路仍不清晰；PQQ 的安全性研究资料不够丰富，遗传毒性细胞外微核试验仍缺失；关于微生物合成 PQQ 的具体途径亦未阐明，生物制造成本高昂。

参考文献：

[1] Salisbury SA, Forrest HS, Cruse WB, *et al*. A novel coenzyme from bacterial primary alcohol dehydrogenases[J]. Nature, 1979, 280(5725): 843-844.

[2] Jonscher KR, Chowanadisai W, Rucker RB. Pyrroloquinoline-quinone is more than an antioxidant: a vitamin-like accessory factor important in health and disease prevention[J]. Biomolecules, 2021, 11(10): 1441.

[3] Noji N, Nakamura T, Kitahata N, *et al*. Simple and sensitive method for pyrroloquinoline quinone(PQQ) analysis in various foods using liquid chromatography/electrospray-ionization tandem mass spectrometry[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(18): 7258-7263.

[4] Kato C, Kawai E, Shimizu N, *et al*. Determination of pyrroloquinoline quinone by enzymatic and LC-MS/MS

methods to clarify its levels in foods[J]. PLoS One, 2018, 13(12): e209700.

[5] 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.

[6] Kumar N, Kar A. Pyrroloquinoline quinone(PQQ) has potential to ameliorate streptozotocin-induced diabetes mellitus and oxidative stress in mice: a histopathological and biochemical study[J]. Chem Biol Interact, 2015, 240: 278-290.

[7] Takada M, Sumi M, Maeda A, *et al*. Pyrroloquinoline quinone, a novel protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor, activates insulin signaling in C2C12 myotubes and improves impaired glucose tolerance in diabetic KK-A(y) mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 428(2): 315-320.

[8] Qu X, Zhai B, Liu Y, *et al*. Pyrroloquinoline quinone ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy by inhibiting the pyroptosis pathway in C57BL/6 mice and human kidney 2 cells[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 150: 112998.

[9] Coll PP, Phu S, Hajjar SH, *et al*. The prevention of osteoporosis and sarcopenia in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2021, 69(5): 1388-1398.

[10] Ma W, Zhang R, Huang Z, *et al*. PQQ ameliorates skeletal muscle atrophy, mitophagy and fiber type transition induced by denervation via inhibition of the inflammatory signaling pathways[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(18): 440.

[11] 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.

[12] He K, Nukada H, Urakami T, *et al*. Antioxidant and pro-oxidant properties of pyrroloquinoline quinone(PQQ): implications for its function in biological systems[J]. Biochem Pharmacol, 2003, 65(1): 67-74.

[13] Mukai K, Ouchi A, Nagaoka S, *et al*. Pyrroloquinoline quinone(PQQ) is reduced to pyrroloquinoline quinol ($PQQH_2$) by vitamin C, and $PQQH_2$ produced is recycled to PQQ by air oxidation in buffer solution at pH 7.4[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2016, 80(1): 178-187.

[14] Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, *et al*. PGC-1α, inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 1452696.

[15] Ma K, Cui JZ, Ye JB, *et al*. Pyrroloquinoline quinone from *Gluconobacter* oxydans fermentation broth enhances superoxide anion-scavenging capacity of Cu/Zn-SOD[J]. Food Chem, 2017, 230: 291-294.

[16] Hoque SAM, Umehara T, Kawai T, *et al*. Adverse effect of superoxide-induced mitochondrial damage in granulosa cells on follicular development in mouse ovaries[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 163: 344-355.

[17] Zheng YW, Zhang JY, Zhou HB, *et al*. Effects of dietary pyrroloquinoline quinone disodium supplementation on inflammatory responses, oxidative stress, and intestinal morphology in broiler chickens challenged with lipopolysaccharide[J]. Poult Sci, 2020, 99(11): 5389-5398.

[18] Li Y, Ma L, Fang W, *et al*. PQQ can improve isoproterenol-induced cardiac hypertrophy[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(16): C16.

[19] Ming D, Huang C, Wang W, *et al*. Effects of diet supplemented with excess pyrroloquinoline quinone disodium on growth performance, blood parameters and redox status in weaned pigs[J]. Animals(Basel), 2021, 11(2): 359.

[20] Bauerly K, Harris C, Chowanadisai W, *et al*. Altering pyrroloquinoline quinone nutritional status modulates mitochondrial, lipid, and energy metabolism in rats[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e21779.

[21] Cheng Q, Chen J, Guo H, *et al*. Pyrroloquinoline quinone promotes mitochondrial biogenesis in rotenone-induced Parkinson's disease model via AMPK activation[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2021, 42(5): 665-678.

[22] Han GT, Cai WS, Zhang YB, *et al*. Protective effect of pyrroloquinoline quinone on TNF-α-induced mitochondrial injury in chondrocytes[J]. Curr Med Sci, 2021, 41(1): 100-107.

[23] Saihara K, Kamikubo R, Ikemoto K, *et al*. Pyrroloquinoline quinone, a redox-active o-quinone, stimulates mitochondrial biogenesis by activating the SIRT1/PGC-1α signaling pathway[J]. Biochemistry, 2017, 56(50): 6615-6625.

[24] Devasani K, Kaul R, Majumdar A. Supplementation of pyrroloquinoline quinone with atorvastatin augments mitochondrial biogenesis and attenuates low grade inflammation in obese rats[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 881: 173273.

[25] 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.

[26] Qiu K, Zhao Q, Wang J, *et al*. Effects of pyrroloquinoline quinone on lipid metabolism and anti-oxidative capacity in a high-fat-diet metabolic dysfunction-associated fatty liver disease chick model[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1458.

[27] Xu X, Chen C, Lu WJ, *et al*. Pyrroloquinoline quinone can prevent chronic heart failure by regulating mitochondrial function[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2020, 10(3): 453-469.

[28] 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(Tokyo), 2015, 61(3): 233-240.

[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] 李皓桓, 贺斌, 彭昊, 等. 吡咯喹啉醌对许旺细胞增殖及c-fos、c-jun、CREB和PCNA表达的影响[J]. 中华整形外科杂志, 2011, 27(4): 298-303.

[31] Kumazawa T, Hiwasa T, Takiguchi M, *et al*. Activation of Ras signaling pathways by pyrroloquinoline quinone in NIH3T3 mouse fibroblasts[J]. Int J Mol Med, 2007, 19(5): 765-770.

[32] Kimura K, Takada M, Ishii T, *et al*. Pyrroloquinoline quinone stimulates epithelial cell proliferation by activating epidermal growth factor receptor through redox cycling[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(6): 1239-1251.

[33] Zhang B, Yang W, Zhang H, *et al*. Effect of pyrroloquinoline quinone disodium in female rats during gestating and lactating on reproductive performance and the intestinal barrier functions in the progeny[J]. Br J Nutr, 2019, 121(7): 818-830.

[34] Zhang B, Wang C, Yang W, *et al*. Transcriptome analysis of the effect of pyrroloquinoline quinone disodium(PQQ·Na_2) on reproductive performance in sows during gestation and lactation[J]. J Anim Sci Biotechnol, 2019, 10: 62.

[35] Yin X, Ming D, Bai L, *et al*. Effects of pyrroloquinoline quinone supplementation on growth performance and small intestine characteristics in weaned pigs[J]. J Anim Sci, 2019, 97(1): 246-256.

[36] Zhou Q, Jin H, Shi N, *et al*. Inhibit inflammation and apoptosis of pyrroloquinoline on spinal cord injury in rat[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(17): 1360.

[37] Omata J, Fukatsu K, Murakoshi S, *et al*. Influence of adding pyrroloquinoline quinone to parenteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2011, 35(5): 616-624.

[38] Yang C, Yu L, Kong L, *et al*. Pyrroloquinoline quinone(PQQ) inhibits lipopolysaccharide induced inflammation in part via downregulated NF-κB and p38/JNK activation in microglial and attenuates microglia activation in lipopolysaccharide treatment mice[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109502.

[39] Alam C, Hoque MT, Sangha V, *et al*. Nuclear respiratory factor 1(NRF-1) upregulates the expression and function of reduced folate carrier(RFC) at the blood-brain barrier[J]. FASEB J, 2020, 34(8): 10516-10530.

[40] 唐靓, 李林子, 胡文敏, 等. 吡咯喹啉醌对衰老大鼠学习记忆的影响及机制研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2017, 29(4): 407-411.

[41] 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: 215-222.

[42] 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.

[43] 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 Nutr Assoc, 2022, 41(8): 796-809.

[44] Turck D, Bresson JL, Burlingame B, *et al*. Safety of pyrroloquinoline quinone disodium salt as a novel food pursuant to regulation(EC) No 258/97[J]. EFSA J, 2017, 15(11): e05058.

[45] Nakano M, Takahashi H, Koura S, *et al*. Acute and subchronic toxicity studies of pyrroloquinoline quinone(PQQ) disodium salt(BioPQQ™) in rats[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2014, 70(1): 107-121.

[46] 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.

[47] Nakano M, Suzuki H, Imamura T, *et al*. Genotoxicity of pyrroloquinoline quinone(PQQ) disodium salt (BioPQQ)[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2013, 67(2): 189-197.

(编辑：王 佳)