



Lo zenzero (*Zingiber officinale* Roscoe) è una spezia comune e ampiamente utilizzata.

È ricco di vari costituenti chimici, tra cui composti fenolici, terpeni, polisaccaridi, lipidi, acidi organici e fibre grezze. I benefici per la salute dello zenzero sono principalmente attribuiti ai suoi composti fenolici, come gingeroli e shogaoli. Le indagini accumulate hanno dimostrato che lo zenzero possiede molteplici attività biologiche, tra cui attività antiossidanti, antinfiammatorie, antimicrobiche, antitumorali, neuroprotettive, cardiovascolari protettive, respiratorie, antiobesità, antidiabetiche, antinausea e antiemetiche. In questa scheda, riassumiamo le attuali conoscenze sui composti bioattivi e sulle bioattività dello zenzero e vengono anche discussi i meccanismi d'azione, con maggiore attenzione allo zenzero e alle sue ulteriori applicazioni, incluso il potenziale di complemento per in alimenti funzionali o nutraceutici per la prevenzione e la gestione delle malattie croniche.

Introduzione

Lo zenzero (*Zingiber officinale* Roscoe), che appartiene alla famiglia delle Zingiberaceae e al genere *Zingiber*, è stato comunemente consumato come spezia e fitoterapia per lungo tempo. La radice di zenzero è usata per attenuare e trattare diverse malattie comuni, come mal di testa, raffreddore, nausea ed emesi. Sono stati identificati molti composti bioattivi nello zenzero, come i composti fenolici e terpenici. I composti fenolici sono principalmente gingeroli, shogaoli e paradols, che spiegano le varie bioattività dello zenzero. Negli ultimi anni, lo zenzero è stato provato possedere attività biologiche, come antiossidante, anti-infiammatorio, antimicrobico e anticancro. Inoltre, l'accumulo di studi ha dimostrato che lo zenzero possiede il potenziale per prevenire e gestire diverse malattie, come nelle malattie neurodegenerative, le malattie cardiovascolari, l'obesità, il diabete mellito, la nausea e l'emesi indotte dalla chemioterapia, e disturbi respiratori. In questa scheda, ci concentriamo sui composti bioattivi e sulle bioattività dello zenzero e prestiamo particolare attenzione ai suoi meccanismi d'azione.

1. Componenti bioattivi e bioattività dello zenzero

1. Componenti bioattivi

Nello zenzero abbondano i costituenti attivi, come composti fenolici e terpenici. I composti fenolici nello zenzero sono principalmente gingeroli, shogaoli e paradol. Nello zenzero fresco, i gingeroli sono i principali polifenoli, come il 6-gingerolo, l'8-gingerolo e il 10-gingerolo.

Con il trattamento termico o la conservazione a lungo termine, i gingeroli possono essere trasformati in shogaoli corrispondenti. Dopo l'idrogenazione, gli shogaoli possono essere trasformati in paradoli. Ci sono anche molti altri composti fenolici nello zenzero, come quercetina, zingerone, gingerenone-A e 6-deidrogingerdione. Inoltre, ci sono diversi componenti terpenici nello zenzero, come β -bisabolene, α -curcumene, zingiberene, α -farnesene e β -sesquiphellandrene, che sono considerati i principali costituenti degli oli essenziali di zenzero. Oltre a questi: polisaccaridi, lipidi, acidi organici e fibre grezze sono presenti anche nello zenzero.

1. Attività antiossidante

È noto che la sovrapproduzione di radicali liberi, come le specie reattive dell'ossigeno (ROS), svolge un ruolo importante nello sviluppo di molte malattie croniche. È stato riportato che una varietà di prodotti naturali possiede un potenziale antiossidante, come verdure, frutta, fiori commestibili, cereali, piante medicinali e infusi di erbe. Diversi studi hanno scoperto che lo zenzero ha anche un'elevata attività antiossidante.

L'attività antiossidante dello zenzero è stata valutata in vitro tramite metodi di potere antiossidante ferrico-riduttore (FRAP), 2,2-difenil-1-picrilidrazile (DPPH) e 2,2 j-azinobis-(acido 3-etilbenzotiazolina-6-solfonico) (ABTS). I risultati hanno rivelato che lo zenzero essiccato ha mostrato la più forte attività antiossidante, perché il numero di composti fenolici era 5,2, 1,1 e 2,4 volte superiore a quello dello zenzero fresco, saltato in padella e carbonizzato, rispettivamente. L'attività antiossidante dei diversi zenzero aveva la tendenza ad essere la seguente: zenzero essiccato > zenzero saltato in padella > zenzero carbonizzato > zenzero fresco. Questo è stato principalmente associato al loro contenuto polifenolico. Quando lo zenzero fresco è stato riscaldato, si è ottenuto lo zenzero essiccato con una maggiore attività antiossidante, perché lo zenzero fresco contiene un contenuto di umidità più elevato. Tuttavia, quando lo zenzero essiccato è stato ulteriormente riscaldato per ottenere zenzero saltato in padella e zenzero carbonizzato, l'attività antiossidante è diminuita, perché la lavorazione potrebbe trasformare i gingeroli in shogaoli. Inoltre, una frazione della polvere di zenzero essiccata abbondante in polifenoli ha mostrato un'elevata attività antiossidante sulla base dei dati di FRAP, capacità di assorbimento dei radicali dell'ossigeno e saggi di attività antiossidante cellulare. Inoltre, il tipo di solvente di estrazione potrebbe avere un effetto sull'attività antiossidante dello zenzero. Un estratto etanologico di zenzero ha mostrato un'elevata capacità antiossidante equivalente a Trolox e capacità ferrico-riduttiva, e un estratto acquoso di zenzero ha mostrato una forte attività di scavenging dei radicali liberi e capacità chelante. Inoltre, gli estratti etanologici, metanologici, acetato di etile, esano e acqua dello zenzero hanno inibito rispettivamente il 71%, 76%, 67%, 67% e 43% dell'ossidazione delle lipoproteine umane a bassa densità (LDL) indotta da Cu^{2+} .

I risultati di un sistema xantina/xantina ossidasi hanno mostrato che un estratto di acetato di etile e un estratto acquoso avevano proprietà antiossidanti più elevate rispetto all'etanolo, all'etere etilico e agli estratti di n-butanolo.

Diversi studi hanno indicato che lo zenzero si è mostrato efficace per la protezione contro lo stress ossidativo. I meccanismi alla base dell'azione antiossidante sono stati studiati in modelli cellulari. L'estratto di zenzero ha mostrato effetti antiossidanti nelle cellule dei condrociti umani, con stress ossidativo mediato dall'interleuchina-1 β (IL-1 β). Ha stimolato l'espressione di diversi enzimi antiossidanti e ridotto la generazione di ROS e perossidazione lipidica. Inoltre, l'estratto di zenzero potrebbe ridurre la produzione di ROS nelle cellule di fibrosarcoma umano con stress ossidativo indotto da H₂O₂. Negli omogenati di cuore di ratto stressati, l'estratto di zenzero ha diminuito il contenuto di malondialdeide (MDA), che era correlato alla perossidazione lipidica. Lo zenzero e i suoi composti bioattivi (come il 6-shogaol) hanno mostrato attività antiossidante attraverso la via di segnalazione del fattore nucleare eritroide 2 (Nrf2) (Figura 1). Nelle cellule tumorali del colon umano, 6-shogaol ha aumentato il glutatione/glutathione intracellulare disolfuro (GSH/GSSG) e sovraregolazione dell'espressione genica bersaglio Nrf2, come con eme ossigenasi-1 (HO-1), metallothioneina 1 (MT1), aldo-cheto reduttasi famiglia 1 membro B10 (AKR1B10), catena leggera ferritina (FTL) e γ -attività simil-glutamyltransferasi 4 (GGT4). Inoltre, il 6-shogaol ha anche migliorato l'espressione di geni coinvolti nella sintesi del glutathione, come la subunità catalitica glutammato-cisteina ligasi (GCLC) e la subunità modificatrice della glutammato-cisteina ligasi (GCLM).

Ulteriori analisi hanno rivelato che 6-shogaol e il suo metabolita attivano Nrf2 attraverso l'alchilazione dei residui di cisteina della proteina 1 associata a ECH simile a Kelch (Keap1). Inoltre, i fenilpropanoidi dello zenzero hanno migliorato l'attività di Nrf2 e aumentato i livelli di glutathione S-transferasi P1 (GSTP1) così come l'effetto a valle dell'elemento di risposta antiossidante Nrf2 nelle cellule dei fibroblasti del prepuzio. In un modello di cellule staminali mesenchimali umane, l'oleoresina di zenzero è stata studiata per i suoi effetti sulle lesioni indotte dalle radiazioni ionizzanti. Il trattamento dell'oleoresina potrebbe diminuire il livello di ROS traslocando Nrf2 nel nucleo cellulare e attivando l'espressione genica di HO-1 e NQO1 (nicotinammide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) chinone deidrogenasi 1).

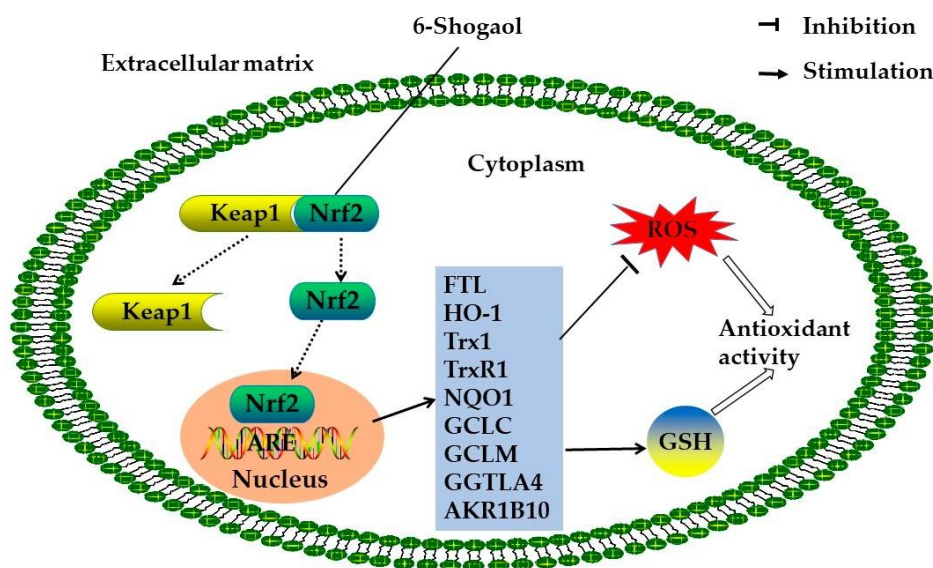


Figura 1. Il potenziale meccanismo per l'azione antiossidante di 6-shogaol : 6-shogaol porta alla traslocazione di Nrf2 nel nucleo e aumenta l'espressione dei geni bersaglio di Nrf2 modificando Keap1 e impedendo la degradazione proteasomica di Nrf2. Pertanto, il livello di GSH aumenta e il livello di ROS diminuisce. Abbreviazioni: Nrf2, fattore nucleare eritroide 2-related factor 2; Keap1, proteina 1 associata a ECH simile a Kelch; *NQO1*, nicotinammide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) chinone deidrogenasi 1; *HO-1*, eme ossigenasi-1; *GCLC*, subunità catalitica glutammato-cisteina ligasi; *GCLM*, subunità modificatore della glutammato-cisteina ligasi; *Trx1*, tioredossina 1; *TrxR1*, tioredossina reduttasi 1; *AKR1B10*, famiglia Aldo-cheto reduttasi 1 membro B10; *FTL*, catena leggera di ferritina ; *GGTGA4*, attività γ -glutamilttransferasi-simile 4; ROS, specie reattive dell'ossigeno; GSH, glutatione; ARE, elemento di risposta antiossidante.

Un modello animale è stato utilizzato anche per studiare le proprietà antiossidanti dello zenzero e dei suoi composti bioattivi in vivo. Lì, 6-shogaol ha mostrato potenziale antiossidante inducendo l'espressione di geni bersaglio Nrf2 come *MT1*, *HO-1* e *GCLC* nel colon di topi wild-type, ma non Nrf2^{-/-} topi. Inoltre, i ratti con ulcera gastrica indotta dal diclofenac sodico sono stati trattati con l'estratto di butanolo di zenzero. Potrebbe prevenire un aumento del livello di MDA e una diminuzione dell'attività della catalasi e del livello di glutatione. Inoltre, la frazione ricca di 6-gingerolo dello zenzero potrebbe ridurre i livelli di H₂O₂ e MDA, migliorare l'attività degli enzimi antiossidanti e aumentare il glutatione nei ratti con danno ossidativo indotto da clorpirifos. Inoltre, il trattamento con estratto di zenzero ha elevato il contenuto di antiossidanti e testosterone nel siero e ha protetto i testicoli di ratto dalle lesioni nella chemioterapia con ciclofosfamide.

Nel complesso, studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che lo zenzero e i suoi composti bioattivi, come 6-shogaol, 6-gingerolo e oleoresina, possiedono una forte attività antiossidante. Inoltre, l'attivazione della via di segnalazione Nrf2 è cruciale per i meccanismi d'azione sottostanti. Va anche sottolineato che la sovrapproduzione di ROS nel corpo umano è considerata una causa di molte malattie. In teoria, gli antiossidanti dovrebbero essere efficaci. Tuttavia, diversi fattori, come le condizioni di salute, le differenze individuali, gli stili di vita delle persone, altri fattori dietetici e il dosaggio, la solubilità e l'assunzione orale di antiossidanti potrebbero influenzare la bioaccessibilità e la biodisponibilità degli antiossidanti, portando a basse concentrazioni ematiche in generale, il che probabilmente potrebbe spiegare perché la maggior parte degli antiossidanti non funziona nel mondo reale.

1. Attività antinfiammatoria

Una serie di studi ha dimostrato che lo zenzero e i suoi costituenti attivi possedevano attività antinfiammatoria, che potrebbe proteggere dalle malattie legate all'infiammazione come la colite. Gli effetti antinfiammatori sono principalmente correlati alla fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K), alla proteina chinasi B (Akt) e al fattore nucleare kappa light chain-enhancer delle cellule B attivate (NF- κ B). Inoltre, il 6-shogaol ha mostrato effetti protettivi contro il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α) indotti, disfunzione della barriera intestinale in modelli cellulari intestinali umani. Ha anche impedito l'upregulation di Claudin-2 e il disassemblaggio di Claudin-1 attraverso la soppressione delle vie di segnalazione coinvolte con PI3K / Akt e NF- κ B. Inoltre, il 6-deidrosogaolo era più potente del 6-shogaolo e del 6-gingerolo nel ridurre la generazione di mediatori proinfiammatori come l'ossido nitrico (NO) e la prostaglandina E₂ (PGE₂) nelle cellule RAW 264.7 del macrofago di topo. Inoltre, l'estratto di zenzero e lo zingerone hanno inibito l'attivazione di NF- κ B e diminuito il livello di IL-1 β di due punti dei topi, ha alleviato la colite indotta dall'acido solfonico 2, 4, 6-trinitrobenzene. Lo zenzero ha anche protetto contro l'enterite indotta da anticorpi anti-CD3 nei topi e lo zenzero potrebbe ridurre la produzione di TNF- α e l'attivazione di Akt e NF- κ B. Inoltre, le nanoparticelle derivate dallo zenzero commestibile (GDNPs 2) potrebbero prevenire l'infiammazione intestinale aumentando i livelli di citochine antinfiammatorie come l'interleuchina-10 (IL-10) e IL-22 e diminuendo i livelli di citochine pro-infiammatorie come il TNF- α , IL-6 e IL-1 β nei topi con colite acuta e colite cronica. Inoltre, è stato scoperto che le nanoparticelle caricate con 6-shogaol attenuano i sintomi della colite e migliorano la riparazione della ferita della colite nei topi con colite indotta da sodio solfato di destrano. Inoltre, i microRNA delle nanoparticelle simili agli esosomi dello zenzero (GELN) hanno migliorato la colite di topo inducendo la produzione di IL-22, un fattore di miglioramento della funzione barriera. Inoltre, una frazione ricca di 6-gingerolo ha impedito un aumento dei marcatori infiammatori come mieloperossidasi, NO e TNF- α nel cervello, nelle ovaie e nell'utero di ratti trattati con clorpirifos.

Inoltre, corridori di resistenza maschi hanno consumato capsule di 500 mg di polvere di zenzero. I risultati hanno mostrato che il trattamento potrebbe attenuare l'elevazione post-esercizio di diverse citochine che promuovono l'infiammazione, come IL-1 plasmatica β , IL-6, e TNF- α [42].

In generale, lo zenzero e i suoi composti attivi sono risultati efficaci nell'alleviare l'infiammazione, specialmente nelle malattie infiammatorie intestinali. I meccanismi antinfiammatori dello zenzero sono probabilmente associati all'inibizione dell'attivazione di Akt e NF- κ B, a un miglioramento delle citochine antinfiammatorie e a un declino delle citochine proinfiammatorie. In particolare, l'applicazione di nanoparticelle di zenzero ha il potenziale per migliorare la prevenzione e la terapia per la malattia infiammatoria intestinale.

Table 1. The antioxidant activity and potential mechanisms of ginger.

Constituent	Study Type	Subjects	Dose	Potential Mechanisms	Ref.
6-shogaol	In vivo	HCT-116 human colon cancer cells	20 μ M	Increasing the intracellular GSH/GSSG ratio; decreasing the level of ROS; upregulating the expression of <i>AKR1B10</i> , <i>FTL</i> , <i>GGTLA4</i> , <i>HO-1</i> , <i>MT1</i> , <i>GCLC</i> , and <i>GCLM</i> genes	[33]
Ginger oleoresin	In vitro	Wild-type and Nrf2 ^{-/-} C57BL/6J mice	100 mg/kg	Upregulating the expression of <i>MT1</i> , <i>HO-1</i> , and <i>GCLC</i>	[14]
	In vitro	Human mesenchymal stem cells	100 μ g/mL	Reducing ROS production; inducing the translocation of Nrf2 to the cell nucleus; activating <i>HO-1</i> and <i>NQO1</i> gene expression	
Ginger phenylpropanoids	In vitro	BJ foreskin fibroblasts	40 μ g/mL	Increasing Nrf2 activity and the level of GSTP1	[15]
6-gingerol-rich fraction	In vivo	Female Wistar rats	50 and 100 mg/kg	Reducing the levels of H ₂ O ₂ and MDA; increasing the activities of antioxidant enzymes and the level of GSH	[25]
Ginger extract	In vivo	Male Wistar albino rats	100 mg/kg	Reducing the level of MDA; preventing the depletion of catalase activity and GSH content	[34]
	In vitro	C28I2 human chondrocyte cells	5 and 25 μ g/mL	Increasing the gene expression of antioxidant enzymes; reducing the content of ROS and lipid peroxidation	[30]
	In vitro	HT1080 human fibrosarcoma cells	200 and 400 μ g/mL	Reducing the generation of ROS	[31]
	In vitro	Rat heart homogenates	78–313 μ g/mL	Decreasing the level of MDA	[29]

GSSG, glutathione disulfide; MT1, metallothionein 1; GSTP1, glutathione S-transferase P1; MDA, malondialdehyde; Ref, reference.

Table 2. Anti-inflammatory activity and potential mechanisms of ginger.

Constituent	Study Type	Subjects	Dose	Potential Mechanisms	Ref.
6-shogaol	In vitro	HT-29/B6 and Caco-2 human intestinal epithelial cells	100 μ M	Inhibiting the PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways	[37]
6-shogaol and 6-gingerol,	In vitro	KAW 264.7 mouse macrophage cells	2.5, 5, and 10 μ M	Inhibiting the production of NO and PGE ₂	[36]
6-dehydroshogaol	In vivo	Female Wistar rats	50 and 100 mg/kg	Increasing the levels of myeloperoxidase, NO, and TNF- α	[25]
6-gingerol-rich fraction	In vivo	Female C57BL/6		Increasing the levels of IL-10 and IL-22;	[4]
GDNPs 2	In vivo	FVB/NJ mice	0.3 mg	decreasing the levels of TNF- α , IL-6, and IL-1 β	[38]
Ginger extract and zingerone	In vivo	Female BALB/c mice	0.1, 1, 10, and 100 mg/kg	Inhibiting NF- κ B activation and decreasing the level of IL-1 β	[39]
Ginger extract	In vivo	C57BL/6J mice	50 mg/mL	Inhibiting the production of TNF- α ; Activating Akt and NF- κ B	

NO, nitric oxide; PGE₂, prostaglandin E₂; TNF- α , tumor necrosis factor α ; GDNPs 2, nanoparticles derived from edible ginger.

1. Attività antimicrobica

La diffusione di malattie infettive batteriche, fungine e virali è stata una grave minaccia pubblica a causa della resistenza antimicrobica. Diverse erbe e spezie sono state sviluppate in agenti antimicrobici naturali ed efficaci contro molti microrganismi patogeni. Negli ultimi anni, lo zenzero è stato segnalato per mostrare attività antibatteriche, antifungine e antivirali.

La formazione di biofilm è una parte importante dell'infezione e della resistenza antimicrobica. Una ricerca ha scoperto che lo zenzero ha inibito la crescita di un ceppo multiresistente di *Pseudomonas aeruginosa* influenzando l'integrità della membrana e inibendo la formazione di biofilm. Inoltre, il trattamento con estratto di zenzero ha bloccato la formazione di biofilm attraverso una riduzione del livello di bis-(3',5'-guanosina monofosfato dimerico ciclico (c-di-GMP) in *Pseudomonas aeruginosa* PA14. Inoltre, un estratto grezzo e una frazione metanolica dello zenzero hanno inibito la formazione di biofilm, la sintesi del glucano e l'aderenza dello *Streptococcus mutans* sottoregolando i geni di virulenza. Coerentemente con lo studio in vitro, una riduzione dello sviluppo della carie causata da *Streptococcus mutans* è stata trovata in un gruppo trattato di ratti. Inoltre, uno studio in vitro ha rivelato che il gingerenone-A e il 6-shogaol hanno mostrato un effetto inibitorio sullo *Staphylococcus aureus* inibendo l'attività della 6-idrossimetil-7, 8-diidropterina pirofosfochinasi nel patogeno.

I composti dell'olio essenziale di zenzero possiedono proprietà lipofile, rendendo la parete cellulare e la membrana citoplasmatica più permeabili e inducendo una perdita di integrità della membrana nei funghi. Uno studio in vitro ha rivelato che l'olio essenziale di zenzero inibisce efficacemente la crescita di *Fusarium verticillioides* riducendo la biosintesi dell'ergosterolo e l'integrità della membrana. Potrebbe anche diminuire la produzione di fumonisina B₁ e fumonisina B₂. Inoltre, l'olio essenziale di zenzero ha avuto efficacia nel sopprimere la crescita di *Aspergillus flavus* e la produzione di aflatossina ed ergosterolo. Inoltre, il γ -terpinene e il citrale nell'olio essenziale di zenzero hanno mostrato potenti proprietà antifungine contro l'*Aspergillus flavus* e ridotto l'espressione di alcuni geni legati alla biosintesi dell'aflatossina. Inoltre, è stato scoperto che lo zenzero fresco inibisce la formazione di placca indotta dal virus respiratorio sinciziale umano nelle linee cellulari del tratto respiratorio. Lo zenzero è stato efficace nel bloccare l'attaccamento virale e l'internalizzazione. In uno studio clinico, l'estratto di zenzero ha ridotto i carichi del virus dell'epatite C (HCV), il livello di α -fetoproteina (AFP) e marcatori rilevanti per la funzionalità epatica, come l'aspartato aminotransferasi (AST) e l'alanina aminotransferasi (ALT), nei pazienti egiziani con HCV.

Pertanto, è stato dimostrato che lo zenzero inibisce la crescita di batteri, funghi e virus diversi. Questi effetti potrebbero essere principalmente correlati alla soppressione della formazione di biofilm batterici, alla biosintesi dell'ergosterolo e all'attaccamento e all'internalizzazione virale.

1. Citotossicità

Il cancro è documentato come una causa dominante di morte, ci sono stati circa 9,6 milioni di casi di morte nel 2018. Diversi lavori di ricerca hanno dimostrato che prodotti naturali come frutta e piante medicinali possiedono attività antitumorale. Più recentemente, lo zenzero è stato ampiamente studiato per le sue proprietà antitumorali contro diversi tipi di cancro, come il cancro al seno, cervicale, colon-retto e alla prostata. I potenziali meccanismi d'azione coinvolgono l'inibizione della proliferazione e l'induzione dell'apoptosi nel cancro

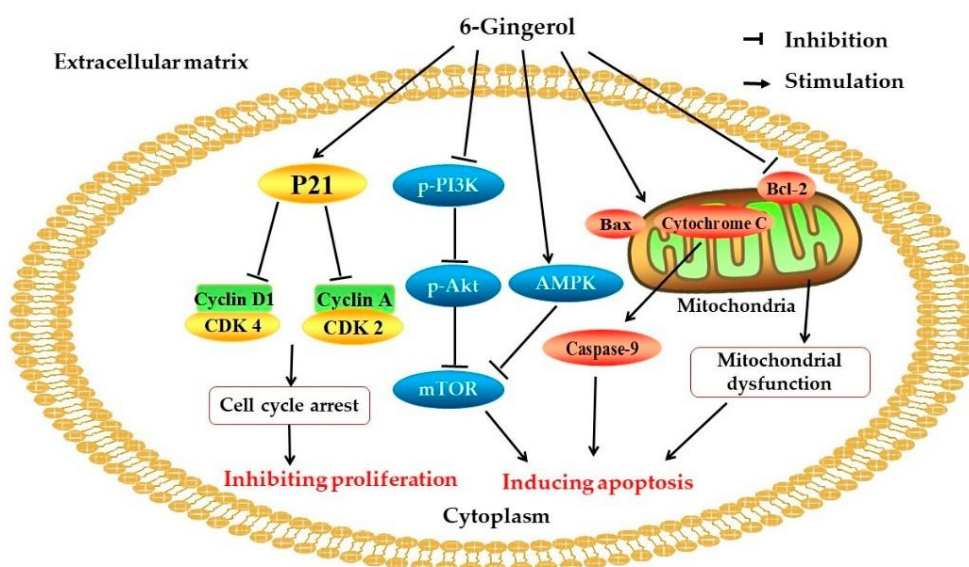


Figura 2. Diverse vie di segnalazione sono coinvolte nei meccanismi antitumorali del 6-gingerolo. CDK: chinasi ciclina-dipendente; PI3K: Fosfoinositide 3-chinasi; Akt: Proteina chinasi B; mTOR: bersaglio della rapamicina nei mammiferi; AMPK: 5'adenosina monofosfato attivato proteina chinasi; Bax: proteina X associata a Bcl-2; Bcl-2: Linfoma a cellule B

2.

Diverse indagini hanno dimostrato che lo zenzero e i suoi composti bioattivi possono interferire con i processi cancerogeni del colon-retto. È stato osservato in uno studio in vitro che una frazione ricca di polifenoli della polvere di zenzero essiccato sopprimeva la proliferazione delle cellule tumorali del colon-retto e dell'adenocarcinoma gastrico cellule. Inoltre, il trattamento con estratto di zenzero ha promosso l'apoptosi diminuendo l'espressione dei geni coinvolti nelle vie Ras/chinasi regolata dal segnale extracellulare (ERK) e PI3K/Akt, come l'omologo dell'oncogene virale del sarcoma di ratto V-Ki-ras2 Kirsten (*KRAS*), *ERK*, *Akt* e linfoma a cellule B extralarge (*Bcl-xL*). Ha anche aumentato l'espressione della caspasi 9, che ha

promosso l'apoptosi nelle cellule tumorali del colon-retto HT-29 [60]. Nei ratti con carcinoma del colon indotto da 1,2-dimetilidrazina, il carico di estratto di zenzero con perle di alginato rivestite ha aumentato le attività della NADH deidrogenasi e della succinato deidrogenasi. Inoltre, il trattamento con GDNPs 2 ha ridotto il numero di tumori e i carichi tumorali nei topi con cancro associato alla colite indotta da azossimetano e destrano solfato di sodio. I livelli di citochine proinfiammatorie sono diminuiti e la proliferazione delle cellule epiteliali intestinali è stata inibita. In uno studio pilota, randomizzato e controllato, l'integrazione di estratto di zenzero ha ridotto la proliferazione e aumentato l'apoptosi nella mucosa del colon di pazienti con un alto rischio di cancro del colon-retto. L'integrazione di estratto di zenzero ha indotto una diminuzione dell'espressione di due marcatori di proliferazione cellulare, telomerasi trascrittasi inversa (hTERT) e MIB-1 (epitopo di Ki-67), e ha aumentato l'espressione del gene pro-apoptotico Bcl-2-associato X (*Bax*). Nei soggetti ad alto rischio di cancro del colon-retto, l'integrazione di zenzero ha ridotto l'espressione della cicloossigenasi-1 (COX-1), un enzima chiave nella produzione di PGE₂, che ha indicato il potenziale preventivo dello zenzero nel cancro del colon-retto.

Gli effetti citotossici e i meccanismi alla base dello zenzero nel cancro alla prostata sono stati valutati sia in vivo che in vitro. È stato trovato che 6-gingerolo, 10-gingerolo, 6-shogaol e 10-shogaol ha mostrato un effetto antiproliferativo sulle cellule tumorali della prostata umana attraverso una downregulation dell'espressione proteica della proteina 1 associata alla resistenza multifarmaco (MRP1) e della glutathione-S-transferasi (GST π). Inoltre, combinazioni binarie di sostanze fitochimiche dello zenzero, come 6-gingerolo, 8-gingerolo, 10-gingerolo e 6-shogaolo, hanno inibito sinergicamente la proliferazione delle cellule tumorali della prostata PC-3. Uno studio in vivo ha studiato l'effetto dello zenzero su topi nudi atimici con xenotrapianti di tumore alla prostata umano. Un estratto di zenzero naturale ha mostrato un effetto inibitorio 2,4 volte superiore sulla crescita dei tumori rispetto a una miscela artificiale di 6-shogaolo, 6-gingerolo, 8-gingerolo e 10-gingerolo. Inoltre, 6-shogaol potrebbe essere più significativo di 6-gingerolo e 6-paradolo nel ridurre la sopravvivenza cellulare e indurre l'apoptosi nelle cellule tumorali della prostata umane e di topo. Ha funzionato principalmente attraverso la soppressione del trasduttore di segnale e dell'attivatore della trascrizione 3 (STAT3) e della segnalazione NF- κ B. Ha anche diminuito l'espressione di *ciclinaD1*, *survivina*, *c-Myc* e linfoma a cellule B 2 (*Bcl-2*) e ha migliorato l'espressione di *Bax*. Lo zenzero esibisce anche attività citotossica contro altri tipi di cancro, come il seno, cervicale, fegato, e cancro al pancreas. Uno studio in vitro ha rivelato che il 6-gingerolo potrebbe inibire la crescita delle cellule di adenocarcinoma cervicale umano HeLa e ha indotto l'arresto del ciclo cellulare nella fase G₀ / G₁ diminuendo i livelli proteici di ciclina A e ciclina D1. L'apoptosi nelle cellule HeLa è stata indotta aumentando l'espressione della caspasi e inibendo il bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR). Inoltre, l'estratto di zenzero protegge contro il cancro al seno nei topi attraverso l'attivazione della proteina chinasi attivata da 5'adenosina monofosfato (AMPK) e la downregulation della ciclina D1.

L'estratto ha promosso l'apoptosi attraverso un aumento dell'espressione del gene oncosoppressore *p53* e una diminuzione del livello di NF- κ B nel tessuto tumorale. Inoltre, il 10-gingerolo è risultato essere potente nell'inibire la crescita delle cellule del carcinoma mammario umano e di topo. Ha ridotto la divisione cellulare e ha indotto l'arresto del ciclo cellulare di fase S e l'apoptosi. Inoltre, nanopunti di carbonio fluorescenti (C-dots) preparati dallo zenzero hanno controllato efficacemente la crescita tumorale in topi nudi, dove il tumore era causato da cellule di carcinoma epatocellulare umano HepG2. L'esperimento in vitro ha scoperto che i punti C aumentavano il contenuto di ROS nelle cellule HepG2, che sovraregolavano l'espressione di *p53* e promuovevano l'apoptosi. Inoltre, l'estratto di zenzero e 6-shogaol ha soppresso la crescita delle cellule tumorali pancreatiche umane e ha portato a morte cellulare ROS-mediata e caspasi-indipendente. L'estratto di zenzero ha soppresso la crescita tumorale dal cancro del pancreas sia in un modello di disseminazione peritoneale che in un modello ortotopico di topi senza gravi effetti avversi.

Studi sperimentali hanno dimostrato che lo zenzero può prevenire e curare diversi tipi di cancro, come il colon-retto, la prostata, la mammella, la cervice, il fegato e il cancro del pancreas, i meccanismi antitumorali coinvolgono principalmente l'induzione dell'apoptosi e l'inibizione della proliferazione delle cellule tumorali.

1. Neuroprotezione

Alcuni individui, in particolare gli anziani, hanno un alto rischio di malattie neurodegenerative, come il morbo di Alzheimer (AD) e il morbo di Parkinson (PD). Recentemente, molte indagini hanno rivelato che lo zenzero influisce positivamente sulla funzione di memoria e mostra attività anti-neuroinfiammatoria, che potrebbe contribuire alla gestione e alla prevenzione delle malattie neurodegenerative.

I risultati di un modello di coltura di microglia BV2 attivato da lipopolisaccaride (LPS) hanno rivelato che il 10-gingerolo era responsabile della forte capacità anti-neuroinfiammatoria dello zenzero fresco.

Ha inibito l'espressione di geni proinfiammatori bloccando l'attivazione di NF- κ B, che ha portato ad un calo dei livelli di NO, IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Inoltre, nei topi con deficit di memoria indotti da scopolamina, l'estratto di zenzero potrebbe migliorare la funzione cognitiva dei topi, che è stata valutata da un nuovo test di riconoscimento degli oggetti. Ulteriori esperimenti su ippocampi di topo e cellule di glioma C6 di ratto hanno rivelato che l'estratto di zenzero ha promosso la formazione di sinapsi nel cervello attraverso l'attivazione della chinasi regolata dal segnale extracellulare (ERK) indotta dal fattore di crescita nervoso (NGF) e dalla proteina legante l'elemento di risposta ciclica AMP (CREB).

Un altro studio ha scoperto che il 6-shogaol ha mostrato attività neuroprotettiva attivando Nrf2, eliminando i radicali liberi ed elevando i livelli di diverse molecole antiossidanti di fase II, come NQO1 e HO-1, nel feocromocitoma di ratto simile a un neurone PC12.

Table 4. Cytotoxic activity and potential mechanisms of ginger.

Constituent	Study Type	Subjects	Dose	Potential Mechanisms	Ref.
6-shogaol	In vitro	LNCaP, DU145, and PC-3 human prostate cancer cells	10, 20, and 40 μ M	Inducing apoptosis; inhibiting STAT3 and NF- κ B signaling; downregulating the expression of <i>cyclin D1</i> , <i>survivin</i> , <i>c-Myc</i> , and <i>Bcl2</i>	[57]
6-gingerol	In vitro	HeLa human cervical adenocarcinoma cells	60, 100, and 140 μ M	Inducing cell cycle arrest in the G ₀ /G ₁ -phase; decreasing the levels of cyclin A, cyclin D1, and cyclin E1; increasing the expression of caspase; inhibiting the mTOR signaling pathway	[65]
10-gingerol	In vitro	Human and mouse breast carcinoma cells	50, 100, and 200 μ M	Inhibiting cell growth; reducing cell division; inducing S phase cell cycle arrest and apoptosis	[66]
6-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol, and 10-shogaol	In vitro	PC-3 human prostate cancer cells	1,10, and 100 μ M	Inhibiting prostate cancer cell proliferation; downregulating the expression of MRP1 and GST π	[59]
GDNPs 2	In vivo	Female C57BL/6 mice	0.3 mg	Suppressing the expression of cyclin D1; inhibiting intestinal epithelial cell proliferation	[4]
Ginger extract	In vitro	HT29 human colorectal adenocarcinoma cells	2–10 mg/mL	Promoting apoptosis; upregulating the caspase 9 gene; downregulating <i>KRAS</i> , <i>ERK</i> , <i>Akt</i> , and <i>Bcl-xL</i>	[60]
	In vivo	Female Swiss albino mice	100 mg/kg	Activating AMPK; decreasing the expression of cyclin D1 and the level of NF- κ B; increasing the expression of <i>p53</i>	[58]
Ginger extract with alginate beads	In vivo	Male Wistar rats	50 mg/kg	Increasing the activity of NADH dehydrogenase and succinate dehydrogenase	[61]
Ginger extract-based fluorescent carbon nanodots	In vitro	HepG2 human hepatocellular carcinoma cells	1.11 mg/mL	Increasing the level of ROS; upregulating the expression of <i>p53</i> ; promoting apoptosis	[67]

STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; Bcl-2, B-cell lymphoma 2; mTOR, mammalian target of rapamycin; MRP1, multidrug resistance associated protein 1; GST π , glutathione-S-transferase; AMPK, 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase; NF- κ B, nuclear factor kappa light chain-enhancer of activated B cells.

In un modello murino di AD indotto dall'amiloide $\beta_{\text{placca 1-42}}$, lo zenzero fermentato ha migliorato la compromissione della memoria proteggendo le cellule neuronali nell'ippocampo di topo e ha aumentato i livelli di proteine presinaptiche e postsinaptiche. Inoltre, l'estratto di zenzero aveva prodotto effetti protettivi contro l'AD nei ratti e un'alta dose di estratto di zenzero diminuiva la latenza nel mostrare significativi deficit di memoria, così come i livelli di NF- κ B, IL-1 β e MDA.

Inoltre, il 6-shogaol potrebbe alleviare la disfunzione cognitiva nei topi con AD inibendo le risposte infiammatorie, aumentando il livello di NGF e migliorando la sinaptogenesi nel cervello. Inoltre, nelle cellule meseencefaliche di ratto trattate con 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺), il 6-shogaol ha migliorato la quantità di neuroni tirosina idrossilasi-immunoreattivi (TH-IR) e ha inibito i livelli di TNF- α e NO. Il trattamento con 6-shogaol ha migliorato la coordinazione motoria e la bradicinesia in vivo nella malattia di Parkinson. Gli studi di cui sopra hanno scoperto che lo zenzero e i suoi composti bioattivi, come il 10-gingerolo, il 6-shogaol e il 6-deidrogingerdione, hanno mostrato effetti protettivi contro AD e PD. Le attività antiossidanti e antinfiammatorie dello zenzero hanno contribuito alla neuroprotezione.

1. Protezione cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari sono state considerate una delle principali cause di morte prematura e 17,9 milioni di persone muoiono ogni anno. La dislipidemia e l'ipertensione sono note per essere a rischio fattori per le malattie cardiovascolari, tra cui ictus e malattia coronarica [8,76]. Una serie di studi ha dimostrato che lo zenzero può ridurre i livelli di lipidi nel sangue e la pressione sanguigna contribuendo alla protezione dalle malattie cardiovascolari.

L'estratto di zenzero ha ridotto il peso corporeo dei ratti alimentati con una dieta ricca di grassi e ha migliorato il livello sierico di lipoproteine-colesterolo ad alta densità (HDL-C), un fattore protettivo contro la malattia coronarica. Inoltre, l'estratto di zenzero ha aumentato i livelli di apolipoproteina A-1 e mRNA di lecitina-colesterolo aciltransferasi nel fegato, che era correlato alla formazione di lipoproteine ad alta densità (HDL). Inoltre, le concentrazioni di colesterolo totale (TC) e LDL sono state ridotte dall'estratto di zenzero nei ratti alimentati con una dieta ricca di grassi e il livello di HDL è aumentato attraverso l'applicazione combinata di esercizio aerobico ed estratto di zenzero. Inoltre, l'estratto di zenzero potrebbe ridurre i livelli plasmatici di TC, trigliceridi (TG) e colesterolo lipoproteico a densità molto bassa (VLDL) nei ratti con dieta ricca di grassi. Il meccanismo era correlato alla maggiore espressione epatica dei recettori attivati dal proliferatore dei perossisomi (PPAR α e PPAR γ), che erano correlati all'aterosclerosi.

La proliferazione vascolare delle cellule muscolari lisce è un processo nella patogenesi delle malattie cardiovascolari. In uno studio in vitro, il 6-shogaolo ha esercitato effetti antiproliferativi aumentando il numero di cellule nella fase G₀/G₁ e attivando le vie Nrf2 e HO-1 [80]. Inoltre, lo zenzero ha diminuito le attività dell'enzima di conversione dell'angiotensina-1 (ACE) e dell'arginasi e ha aumentato il livello di NO, una nota molecola vasodilatatore. Pertanto, la pressione sanguigna è diminuita nei ratti ipertesi pretrattati con zenzero. Inoltre, lo zenzero proteggeva dalle complicanze derivate dall'ipertensione diminuendo l'attività dell'adenosina deaminasi piastrinica (ADA) e aumentando il livello di adenosina, che impediva l'aggregazione piastrinica e promuoveva la vasodilatazione nei ratti ipertesi. Inoltre, l'estratto di zenzero ha mostrato effetti vasoprotettivi sulle arterie coronarie suine sopprimendo NO sintasi e cicloossigenasi. Inoltre, uno studio trasversale ha rilevato che la probabilità di ipertensione e malattia coronarica è diminuita quando è aumentata l'assunzione giornaliera di zenzero.

In generale, lo zenzero ha mostrato effetti protettivi cardiovascolari attenuando l'ipertensione e migliorando la dislipidemia, come nel miglioramento di HDL-C, TC, LDL, TG e VLDL.

1. Attività antiobesità

L'obesità è un fattore di rischio per molte malattie croniche, come il diabete, l'ipertensione e le malattie cardiovascolari. Diversi studi hanno riportato che lo zenzero è efficace nella gestione e nella prevenzione dell'obesità [9,84].

Nelle cellule preadipocitarie 3T3-L1, il gingerenone A ha mostrato un maggiore effetto inibitorio sull'adipogenesi e sull'accumulo lipidico rispetto ai gingeroli e al 6-shogaolo. Il gingerenone A potrebbe anche modulare il metabolismo degli acidi grassi attraverso l'attivazione dell'AMPK in vivo, attenuando l'obesità indotta dalla dieta. Nei miotubi del muscolo scheletrico in coltura, il 6-shogaol e il 6-gingerolo potrebbero aumentare l'espressione genica dipendente dal recettore attivato dal proliferatore dei perossisomi δ (PPAR δ), e questo ha portato al miglioramento della cellula catabolismo degli acidi grassi. Inoltre, sia lo zenzero che l'orlistat hanno ridotto il peso corporeo e il profilo lipidico dei ratti con dieta ricca di grassi, mentre lo zenzero ha avuto un maggiore effetto sull'aumento del livello di HDL-C rispetto a orlistat. In uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, le donne obese che ricevevano 2 g di polvere di zenzero al giorno avevano un indice di massa corporea ridotto (BMI). Inoltre, l'assunzione di polvere di zenzero essiccato potrebbe ridurre i rapporti di scambio respiratorio e promuovere l'utilizzo dei grassi aumentando l'ossidazione dei grassi negli esseri umani.

Lo zenzero e i suoi costituenti bioattivi, tra cui gingerenone A, 6-shogaol e 6-gingerolo, hanno mostrato attività antiobesità, con meccanismi principalmente legati all'inibizione dell'adipogenesi e al potenziamento del catabolismo degli acidi grassi.

1. Attività antidiabetica

Il diabete mellito è noto come una grave malattia metabolica causata da carenza di insulina e/o insulino-resistenza, con conseguente aumento anormale della glicemia. L'iperglicemia prolungata potrebbe accelerare la glicazione proteica e la formazione di prodotti finali di glicazione avanzata (AGE). Molti lavori di ricerca hanno valutato l'effetto antidiabetico dello zenzero e dei suoi principali costituenti attivi.

Un esperimento in vitro ha portato sia al 6-shogaol che al 6-gingerolo che previene la progressione delle complicanze diabetiche e ha inibito la produzione di AGE intrappolando il metilgliosale (MGO), il precursore degli AGE. Inoltre, il 6-gingerolo ha ridotto i livelli di glucosio plasmatico e insulina nei topi con obesità indotta da dieta ricca di grassi. La N ϵ -carbrossimetil-lisina (LMC), un marker di AGE, è stata diminuita di 6-gingerolo attraverso l'attivazione di Nrf2. Negli adipociti 3T3-L1 e nei miotubi C2C12, 6-paradol e 6-shogaol hanno promosso l'utilizzo del glucosio aumentando la fosforilazione dell'AMPK. Inoltre, in un modello murino alimentato con una dieta ricca di grassi, il 6-paradolo ha ridotto significativamente il livello di glucosio nel sangue. In un altro studio, il 6-gingerolo ha facilitato la secrezione di insulina stimolata dal glucosio e migliorato la tolleranza al glucosio nei topi diabetici di tipo 2 aumentando il peptide glucagone-simile 1 (GLP-1). Inoltre, il trattamento con 6-gingerolo ha attivato la glicogeno sintasi 1 e aumentato la presentazione della membrana cellulare del trasportatore del glucosio di tipo 4 (GLUT4), che ha aumentato l'accumulo di glicogeno nei muscoli scheletrici.

Inoltre, il consumo di zenzero potrebbe ridurre i livelli di glucosio plasmatico a digiuno, emoglobina glicata A (HbA_{1c}), insulina, TG e TC in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2). Inoltre, il trattamento con estratto di zenzero ha migliorato la sensibilità all'insulina nei ratti con sindrome metabolica, che potrebbe essere stata rilevante per il miglioramento del metabolismo energetico indotto dal 6-gingerolo. Inoltre, l'estratto di zenzero ha alleviato i cambiamenti microvascolari retinici nei ratti che avevano il diabete indotto dalla streptozotocina. L'estratto di zenzero potrebbe ridurre i livelli di NF- κ B, TNF- α e fattore di crescita endoteliale vascolare nel tessuto retinico. In uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, l'ingestione di zenzero ha diminuito i livelli di insulina, colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) e TG; diminuito l'indice di valutazione del modello di omeostasi; e aumentato l'indice quantitativo di controllo della sensibilità all'insulina nei pazienti con DM2.

Gli studi hanno dimostrato che lo zenzero e i suoi composti bioattivi potrebbero proteggere dal diabete mellito e dalle sue complicanze, probabilmente diminuendo il livello di insulina, ma aumentando la sensibilità dell'insulina.

1. *Attività antinausea e antiemetica*

Lo zenzero è stato tradizionalmente usato per trattare i sintomi gastrointestinali e recenti ricerche hanno dimostrato che lo zenzero potrebbe alleviare efficacemente la nausea e l'emesi [11,94,95].

In uno studio clinico, l'inalazione di essenza di zenzero potrebbe attenuare l'intensità della nausea e ridurre gli episodi di emesi due e sei ore dopo una nefrectomia nei pazienti. Inoltre, il trattamento con polvere di zenzero essiccato ha ridotto gli episodi di nausea intraoperatoria nei pazienti con taglio cesareo elettivo. Inoltre, nausea ed emesi sono aspetti collaterali comuni della chemioterapia. L'attivazione di un ferente vagale mediata dalla serotonina (5-HT) è cruciale nel meccanismo dell'emesi. Un esperimento in vitro ha rivelato che 6-shogaol, 6-gingerolo e zingerone hanno inibito la trasmissione del segnale emetico nei neuroni vagali sopprimendo il recettore 5-HT, e 6-shogaol aveva la più forte inibitoria efficacy. Inoltre, l'estratto di zenzero ha alleviato la nausea e l'emesi indotte dalla chemioterapia sopprimendo l'attivazione dei recettori 5-HT nei neuroni enterici. In uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, l'integrazione con zenzero potrebbe migliorare la qualità della vita correlata alla nausea nei pazienti dopo la chemioterapia. Inoltre, lo zenzero ha alleviato la nausea indotta dai farmaci antitubercolari e dalla terapia antiretrovirale e ha ridotto la frequenza di episodi lievi, moderati e gravi di nausea nei pazienti.

Risultati precedenti hanno dimostrato che lo zenzero potrebbe attenuare la nausea e l'emesi indotte dalla gravidanza e la cinetosi, mentre studi recenti si sono concentrati sull'efficacia preventiva dello zenzero sulla nausea e l'emesi postoperatorie e indotte dalla chemioterapia.

1. *Effetti protettivi contro i disturbi respiratori*

Le medicine naturali a base di erbe hanno una lunga storia di applicazione nel trattamento di disturbi respiratori come l'asma e lo zenzero è uno di questi rimedi. Lo zenzero e i suoi composti bioattivi hanno mostrato attività broncodilatatrice e anti iperattività in diversi studi.

Lo zenzero ha indotto un rilassamento significativo e rapido nella muscolatura liscia delle vie aeree umane isolata. Nei risultati dei modelli di porcellino d'India e trachee umane, il 6-gingerolo, l'8-gingerolo e il 6-shogaolo potrebbero portare al rapido rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree precontratta. La nebulizzazione dell'8-gingerolo ha attenuato la resistenza delle vie aeree attraverso una riduzione dell'afflusso di Ca^{2+} nei topi. In un altro studio, 6-gingerolo, 8-gingerolo e 6-shogaolo hanno promosso il rilassamento indotto da β -agonista nella muscolatura liscia delle vie aeree umane attraverso la soppressione della

fosfodiesterasi 4D . Inoltre, lo zenzero ha migliorato l'asma allergico riducendo l'infiammazione allergica delle vie aeree e sopprimendo le risposte immunitarie mediate da Th2 nei topi con asma allergico indotta da ovalbumina. Inoltre, i polisaccaridi estratti dall'acqua dello zenzero potrebbero ridurre i tempi di tosse, che è stata indotta attraverso l'acido citrico nelle cavie . Inoltre, l'olio di zenzero e i suoi composti bioattivi, tra cui citrale ed eucaliptolo, hanno inibito la contrazione tracheale del ratto indotta dal carbacholo nei ratti. Inoltre, nei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), una dieta enterale con zenzero ricco ha contribuito allo scambio di gas e ridotto la durata della ventilazione meccanica .

I risultati di cui sopra indicano che lo zenzero e i suoi costituenti bioattivi, tra cui 6-gingerolo, 8-gingerolo, 6-shogaolo, citrale ed eucaliptolo, hanno effetti protettivi contro i disturbi respiratori, almeno mediandoli attraverso l'induzione del rilassamento nella muscolatura liscia delle vie aeree e l'attenuazione della resistenza e dell'infiammazione delle vie aeree.

1. *Altre bioattività dello zenzero*

Oltre alle bioattività sopra menzionate, lo zenzero ha altri effetti benefici, come gli effetti epatoprotettivi e antiallergici[108,109].

In un modello di nefropatia di ratto indotta da gentamicina, il gingerolo dose-dipendente ha migliorato la funzionalità renale e ridotto la perossidazione lipidica e lo stress nitrosativo. Il gingerolo ha anche aumentato i livelli di GSH e l'attività della superossido dismutasi (SOD) [. Inoltre, l'estratto di zenzero ha migliorato le alterazioni istologiche e biochimiche nel danno renale indotto dalle radiazioni dei ratti attraverso attività antiossidanti e antinfiammatorie. Inoltre, i risultati istologici del fegato hanno mostrato che l'olio essenziale di zenzero ha ridotto gli accumuli lipidici nel fegato dei topi obesi alimentati con una dieta ricca di grassi. L'olio essenziale di zenzero potrebbe proteggere dalla steatoepatite migliorando la capacità antiossidante e riducendo le risposte infiammatorie nel fegato. In un altro studio con topi alimentati con una dieta liquida contenente alcol, l'olio essenziale di zenzero ha migliorato la steatosi epatica alcolica diminuendo i livelli di AST, ALT, TG e TC e aumentando l'attività degli enzimi antiossidanti del fegato, come la catalasi e la SOD. Per quanto ne sappiamo, non c'è stata letteratura che riporti la tossicità epatica dello zenzero fino ad ora. Inoltre, in un modello murino di rinite allergica indotta da ovoalbumina (OVA), una dieta a base di zenzero ha attenuato la gravità degli starnuti e dello sfregamento nasale e ha inibito l'infiltrazione dei mastociti nella mucosa nasale e la secrezione di immunoglobuline E sieriche . Lo studio in vitro ha indicato che il 6-gingerolo potrebbe alleviare la rinite allergica riducendo la produzione di citochine per l'attivazione delle cellule T e inibendo l'attivazione delle cellule B e mastociti. Inoltre, il trattamento con zenzero potrebbe ridurre la perdita di sangue nelle donne con sanguinamento mestruale pesante. In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, il trattamento con polvere di zenzero ha alleviato un comune attacco di emicrania e ha avuto meno effetti avversi clinici rispetto al Medicina clinica Sumatriptan .

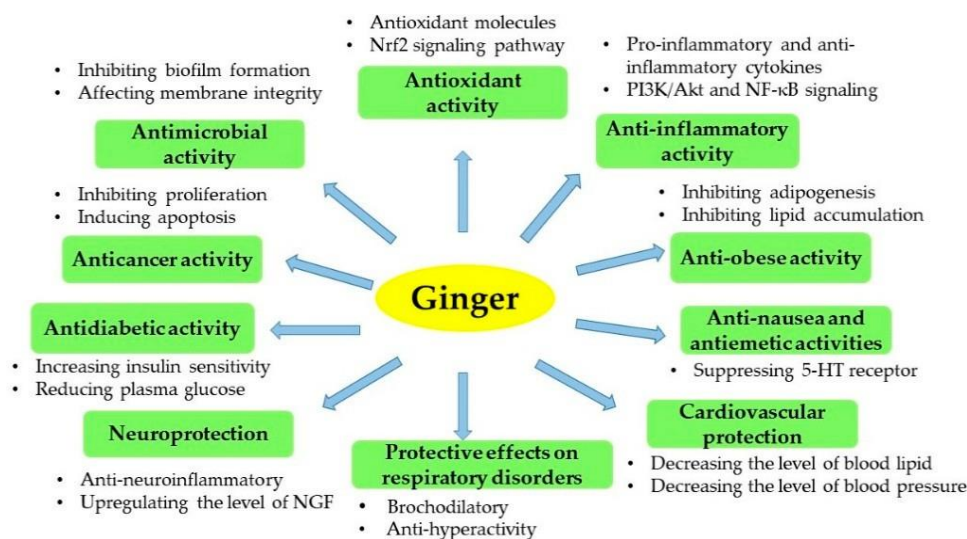


Figura 3. Una panoramica delle bioattività dello zenzero.

È interessante notare che anche diverse piante nelle Zingiberaceae hanno attirato una crescente attenzione, come *la Curcuma longa* L. (curcuma), *Zingiber officinale* Roscoe (zenzero) e *Alpinia zerumbet* (zenzero guscio) [115]. In un precedente articolo, abbiamo esaminato le bioattività della curcumina (principale componente attivo della *Curcuma longa*) [116], e un confronto tra zenzero e zenzero guscio è dato nella Tabella 5. Lo zenzero Shell ha mostrato attività biologiche simili allo zenzero, tra cui attività antiossidanti, antinfiammatorie, antimicrobiche, antitumorali, protettive cardiovascolari, antiobesità e antidiabetiche [115]. Di fatto, lo zenzero è stato anche segnalato per avere attività neuroprotettive, protettive respiratorie, antinausea e antiemetiche, mentre lo zenzero guscio potrebbe contribuire alla longevità. In particolare, è stato scoperto che lo zenzero a guscio svolge un importante ruolo che contribuisce alla longevità delle persone a Okinawa [115].

Table 5. The comparison between ginger and shell ginger.

Items	Ginger	Shell Ginger	Ref.
Scientific name	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm.	[115,117]
Family and genus	Zingiberaceae family and <i>Zingiber</i> genus	Zingiberaceae family and <i>Alpinia</i> genus	[115,117]
Edible parts	Rhizomes	Leaves and rhizomes	[8,115]
Bioactive compounds	Gingerols, shogaols, paradols, and essential oils	Dihydro-5,6-dehydrokawain, 5,6-dehydrokawain, essential oils, and flavonoids	[2,44,115]
Biological activities	Antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, anticancer, cardiovascular protective, antiobesity, antidiabetic, neuroprotective, respiratory protective, antinausea, and antiemetic activities	Antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, anticancer, cardiovascular protective, antiobesity, antidiabetic activities, longevity	[3–12,115]

BIBLIOGRAFIA

Author Contributions: Conceptualization, Q.-Q.M., R.-Y.G., and H.-B.L.; writing—original draft preparation, Q.-Q.M. and X.-Y.X.; writing—review and editing, X.-Y.X., S.-Y.C., R.-Y.G., H.C., T.B., and H.-B.L.; supervision, R.-Y.G. and H.-B.L.; funding acquisition, R.-Y.G., H.C., and H.-B.L.

Funding: This study was supported by the National Key R&D Program of China (2017YFC1600100), the Shanghai Basic and Key Program (18JC1410800), the Agri-X Interdisciplinary Fund of Shanghai Jiao Tong University (Agri-X2017004), and the Key Project of the Guangdong Provincial Science and Technology Program (2014B020205002).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Han, Y.A.; Song, C.W.; Koh, W.S.; Yon, G.H.; Kim, Y.S.; Ryu, S.Y.; Kwon, H.J.; Lee, K.H. Anti-inflammatory effects of the *Zingiber officinale* Roscoe constituent 12-dehydrogingerdione in lipopolysaccharide-stimulated raw 264.7 cells. *Phytother. Res.* **2013**, *27*, 1200–1205. [[CrossRef](#)]
2. Stoner, G.D. Ginger: Is it ready for prime time? *Cancer Prev. Res.* **2013**, *6*, 257–262. [[CrossRef](#)]
3. Nile, S.H.; Park, S.W. Chromatographic analysis, antioxidant, anti-inflammatory, and xanthine oxidase inhibitory activities of ginger extracts and its reference compounds. *Ind. Crop. Prod.* **2015**, *70*, 238–244. [[CrossRef](#)]
4. Zhang, M.; Viennois, E.; Prasad, M.; Zhang, Y.; Wang, L.; Zhang, Z.; Han, M.K.; Xiao, B.; Xu, C.; Srinivasan, S.; et al. Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Biomaterials* **2016**, *101*, 321–340. [[CrossRef](#)]
5. Kumar, N.V.; Murthy, P.S.; Manjunatha, J.R.; Bettadaiah, B.K. Synthesis and quorum sensing inhibitory activity of key phenolic compounds of ginger and their derivatives. *Food Chem.* **2014**, *159*, 451–457. [[CrossRef](#)]
6. Citronberg, J.; Bostick, R.; Ahearn, T.; Turgeon, D.K.; Ruffin, M.T.; Djuric, Z.; Sen, A.; Brenner, D.E.; Zick, S.M. Effects of ginger supplementation on cell-cycle biomarkers in the normal-appearing colonic mucosa of patients at increased risk for colorectal cancer: Results from a pilot, randomized, and controlled trial. *Cancer Prev. Res.* **2013**, *6*, 271–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Ho, S.; Chang, K.; Lin, C. Anti-neuroinflammatory capacity of fresh ginger is attributed mainly to 10-gingerol. *Food Chem.* **2013**, *141*, 3183–3191. [[CrossRef](#)]
8. Akinyemi, A.J.; Thome, G.R.; Morsch, V.M.; Stefanello, N.; Goularte, J.F.; Bello-Klein, A.; Obboh, G.; Chitolina Schetinger, M.R. Effect of dietary supplementation of ginger and turmeric rhizomes on angiotensin-1 converting enzyme (ACE) and arginase activities in L-NAME induced hypertensive rats. *J. Funct. Foods* **2015**, *17*, 792–801. [[CrossRef](#)]
9. Suk, S.; Kwon, G.T.; Lee, E.; Jang, W.J.; Yang, H.; Kim, J.H.; Thimmegowda, N.R.; Chung, M.; Kwon, J.Y.; Yang, S.; et al. Gingerenone A, a polyphenol present in ginger, suppresses obesity and adipose tissue inflammation in high-fat diet-fed mice. *Mol. Nutr. Food Res.* **2017**, *61*, 1700139. [[CrossRef](#)]

10. Wei, C.; Tsai, Y.; Korinek, M.; Hung, P.; El-Shazly, M.; Cheng, Y.; Wu, Y.; Hsieh, T.; Chang, F. 6-Paradol and 6-shogaol, the pungent compounds of ginger, promote glucose utilization in adipocytes and myotubes, and 6-paradol reduces blood glucose in high-fat diet-fed mice. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 168. [[CrossRef](#)]
11. Walstab, J.; Krueger, D.; Stark, T.; Hofmann, T.; Demir, I.E.; Ceyhan, G.O.; Feistel, B.; Schemann, M.; Niesler, B. Ginger and its pungent constituents non-competitively inhibit activation of human recombinant and native 5-HT₃ receptors of enteric neurons. *Neurogastroent. Motil.* **2013**, *25*, 439–447. [[CrossRef](#)]
12. Townsend, E.A.; Siviski, M.E.; Zhang, Y.; Xu, C.; Hoonjan, B.; Emala, C.W. Effects of ginger and its constituents on airway smooth muscle relaxation and calcium regulation. *Am. J. Resp. Cell Mol.* **2013**, *48*, 157–163. [[CrossRef](#)]
13. Prasad, S.; Tyagi, A.K. Ginger and its constituents: role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. *Gastroent. Res. Pract.* **2015**, *2015*, 142979. [[CrossRef](#)]
14. Ji, K.; Fang, L.; Zhao, H.; Li, Q.; Shi, Y.; Xu, C.; Wang, Y.; Du, L.; Wang, J.; Liu, Q. Ginger oleoresin alleviated gamma-ray irradiation-induced reactive oxygen species via the Nrf2 protective response in human mesenchymal stem cells. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2017**, *2017*, 1480294. [[CrossRef](#)]
15. Schadich, E.; Hlavac, J.; Volna, T.; Varanasi, L.; Hajduch, M.; Dzubak, P. Effects of ginger phenylpropanoids and quercetin on Nrf2-ARE pathway in human BJ fibroblasts and HaCaT keratinocytes. *Biomed Res. Int.* **2016**, *2016*, 2173275. [[CrossRef](#)]
16. Yeh, H.; Chuang, C.; Chen, H.; Wan, C.; Chen, T.; Lin, L. Bioactive components analysis of two various gingers (*Zingiber officinale* Roscoe) and antioxidant effect of ginger extracts. *LWT-Food Sci. Technol.* **2014**, *55*, 329–334. [[CrossRef](#)]
17. Poprac, P.; Jomova, K.; Simunkova, M.; Kollar, V.; Rhodes, C.J.; Valko, M. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends Pharmacol. Sci.* **2017**, *38*, 592–607. [[CrossRef](#)]
18. Li, S.; Li, S.; Gan, R.; Song, F.; Kuang, L.; Li, H. Antioxidant capacities and total phenolic contents of infusions from 223 medicinal plants. *Ind. Crop. Prod.* **2013**, *51*, 289–298. [[CrossRef](#)]
19. Deng, G.; Lin, X.; Xu, X.; Gao, L.; Xie, J.; Li, H. Antioxidant capacities and total phenolic contents of 56 vegetables. *J. Funct. Foods* **2013**, *5*, 260–266. [[CrossRef](#)]
20. Deng, G.; Xu, X.; Guo, Y.; Xia, E.; Li, S.; Wu, S.; Chen, F.; Ling, W.; Li, H. Determination of antioxidant property and their lipophilic and hydrophilic phenolic contents in cereal grains. *J. Funct. Foods* **2012**, *4*, 906–914. [[CrossRef](#)]
21. Fu, L.; Xu, B.; Gan, R.; Zhang, Y.; Xu, X.; Xia, E.; Li, H. Total phenolic contents and antioxidant capacities of herbal and tea infusions. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 2112–2124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Fu, L.; Xu, B.; Xu, X.; Gan, R.; Zhang, Y.; Xia, E.; Li, H. Antioxidant capacities and total phenolic contents of 62 fruits. *Food Chem.* **2011**, *129*, 345–350. [[CrossRef](#)]
23. Guo, Y.; Deng, G.; Xu, X.; Wu, S.; Li, S.; Xia, E.; Li, F.; Chen, F.; Ling, W.; Li, H. Antioxidant capacities, phenolic compounds and polysaccharide contents of 49 edible macro-fungi. *Food Funct.* **2012**, *3*, 1195–1205. [[CrossRef](#)]
24. Song, F.; Gan, R.; Zhang, Y.; Xiao, Q.; Kuang, L.; Li, H. Total phenolic contents and antioxidant capacities of selected chinese medicinal plants. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11*, 2362–2372. [[CrossRef](#)]
25. Abolaji, A.O.; Ojo, M.; Afolabi, T.T.; Arowoogun, M.D.; Nwawolor, D.; Farombi, E.O. Protective properties of 6-gingerol-rich fraction from *Zingiber officinale* (ginger) on chlorpyrifos-induced oxidative damage and inflammation in the brain, ovary and uterus of rats. *Chem. Biol. Interact.* **2017**, *270*, 15–23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

26. Li, Y.; Hong, Y.; Han, Y.; Wang, Y.; Xia, L. Chemical characterization and antioxidant activities comparison in fresh, dried, stir-frying and carbonized ginger. *J. Chromatogr. B* **2016**, *1011*, 223–232. [[CrossRef](#)]
27. Sakulnarmrat, K.; Srzednicki, G.; Konczak, I. Antioxidant, enzyme inhibitory and antiproliferative activity of polyphenolic-rich fraction of commercial dry ginger powder. *Int. J. Food Sci. Tech.* **2015**, *50*, 2229–2235. [[CrossRef](#)]
28. Gunathilake, K.D.P.P.; Rupasinghe, H.P.V. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation in vitro by ginger extracts. *J. Med. Food* **2014**, *17*, 424–431. [[CrossRef](#)]
29. Akinyemi, A.J.; Ademiluyi, A.O.; Oboh, G. Aqueous extracts of two varieties of ginger (*Zingiber officinale*) inhibit angiotensin I-converting enzyme, iron(II), and sodium nitroprusside-induced lipid peroxidation in the rat heart *in vitro*. *J. Med. Food* **2013**, *16*, 641–646. [[CrossRef](#)]
30. Hosseinzadeh, A.; Juybari, K.B.; Fatemi, M.J.; Kamarul, T.; Bagheri, A.; Tekiyehmaroof, N.; Sharifi, A.M. Protective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) extract against oxidative stress and mitochondrial apoptosis induced by interleukin-1 beta in cultured chondrocytes. *Cells Tissues Organs* **2017**, *204*, 241–250. [[CrossRef](#)]
31. Romero, A.; Forero, M.; Sequeda-Castaneda, L.G.; Grismaldo, A.; Iglesias, J.; Celis-Zambrano, C.A.; Schuler, I.; Morales, L. Effects of ginger extract on membrane potential changes and AKT activation on a peroxide-induced oxidative stress cell model. *J. King Saud Univ. Sci.* **2018**, *30*, 263–269. [[CrossRef](#)]
32. Peng, S.; Yao, J.; Liu, Y.; Duan, D.; Zhang, X.; Fang, J. Activation of Nrf2 target enzymes conferring protection against oxidative stress in PC12 cells by ginger principal constituent 6-shogaol. *Food Funct.* **2015**, *6*, 2813–2823. [[CrossRef](#)]
33. Chen, H.; Fu, J.; Chen, H.; Hu, Y.; Soroka, D.N.; Prigge, J.R.; Schmidt, E.E.; Yan, F.; Major, M.B.; Chen, X.; et al. Ginger compound [6]-shogaol and its cysteine-conjugated metabolite (M2) activate Nrf2 in colon epithelial cells in vitro and in vivo. *Chem. Res. Toxicol.* **2014**, *27*, 1575–1585. [[CrossRef](#)]
34. Saiah, W.; Halzoune, H.; Djaziri, R.; Tabani, K.; Koceir, E.A.; Omari, N. Antioxidant and gastroprotective actions of butanol fraction of *Zingiber officinale* against diclofenac sodium-induced gastric damage in rats. *J. Food Biochem.* **2018**, *42*, e12456. [[CrossRef](#)]
35. Mohammadi, F.; Nikzad, H.; Taghizadeh, M.; Taherian, A.; Azami-Tameh, A.; Hosseini, S.M.; Moravveji, A. Protective effect of *Zingiber officinale* extract on rat testis after cyclophosphamide treatment. *Andrologia* **2014**, *46*, 680–686. [[CrossRef](#)]
36. Zhang, G.; Nitteranon, V.; Chan, L.Y.; Parkin, K.L. Glutathione conjugation attenuates biological activities of 6-dehydroshogaol from ginger. *Food Chem.* **2013**, *140*, 1–8. [[CrossRef](#)]
37. Luettig, J.; Rosenthal, R.; Lee, I.M.; Krug, S.M.; Schulzke, J.D. The ginger component 6-shogaol prevents TNF-alpha-induced barrier loss via inhibition of PI3K/Akt and NF-kappa B signaling. *Mol. Nutr. Food Res.* **2016**, *60*, 2576–2586. [[CrossRef](#)]
38. Hsiang, C.; Lo, H.; Huang, H.; Li, C.; Wu, S.; Ho, T. Ginger extract and zingerone ameliorated trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in mice via modulation of nuclear factor-kappa B activity and interleukin-1 beta signalling pathway. *Food Chem.* **2013**, *136*, 170–177. [[CrossRef](#)]
39. Ueno, N.; Hasebe, T.; Kaneko, A.; Yamamoto, M.; Fujiya, M.; Kohgo, Y.; Kono, T.; Wang, C.; Yuan, C.; Bissonnette, M.; et al. TU-100 (Daikenchuto) and ginger ameliorate anti-CD3 antibody induced T cell-mediated murine enteritis: microbe-independent effects involving Akt and Nf-kappa b suppression. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e97456. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Zhang, M.; Xu, C.; Liu, D.; Han, M.K.; Wang, L.; Merlin, D. Oral delivery of nanoparticles loaded with ginger active compound, 6-shogaol, attenuates ulcerative colitis and promotes wound healing in a murine model of ulcerative colitis. *J. Crohns Colitis.* **2018**, *12*, 217–229. [[CrossRef](#)]

41. Teng, Y.; Ren, Y.; Sayed, M.; Hu, X.; Lei, C.; Kumar, A.; Hutchins, E.; Mu, J.; Deng, Z.; Luo, C.; et al. Plant-derived exosomal micrnas shape the gut microbiota. *Cell Host Microbe* **2018**, *24*, 637–652. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Zehsaz, F.; Farhangi, N.; Mirheidari, L. The effect of *Zingiber officinale* R. rhizomes (ginger) on plasma pro-inflammatory cytokine levels in well-trained male endurance runners. *Cent. Eur. J. Immunol.* **2014**, *39*, 174–180. [[CrossRef](#)]
43. Awan, U.A.; Ali, S.; Shah Nawaz, A.M.; Shafique, I.; Zafar, A.; Khan, M.A.R.; Ghous, T.; Saleem, A.; Andleeb, S. Biological activities of *Allium sativum* and *Zingiber officinale* extracts on clinically important bacterial pathogens, their phytochemical and FT-IR spectroscopic analysis. *Pak. J. Pharm. Sci.* **2017**, *30*, 729–745.
44. Moon, Y.; Lee, H.; Lee, S. Inhibitory effects of three monoterpenes from ginger essential oil on growth and aflatoxin production of *Aspergillus flavus* and their gene regulation in aflatoxin biosynthesis. *Appl. Biol. Chem.* **2018**, *61*, 243–250. [[CrossRef](#)]
45. Nassan, M.A.; Mohamed, E.H. Immunopathological and antimicrobial effect of black pepper, ginger and thyme extracts on experimental model of acute hematogenous pyelonephritis in albino rats. *Int. J. Immunopath. Ph.* **2014**, *27*, 531–541. [[CrossRef](#)]
46. Chakotiya, A.S.; Tanwar, A.; Narula, A.; Sharma, R.K. *Zingiber officinale*: Its antibacterial activity on *Pseudomonas aeruginosa* and mode of action evaluated by flow cytometry. *Microb. Pathogenesis.* **2017**, *107*, 254–260. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Kim, H.; Park, H. Ginger extract inhibits biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* PA14. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e76106. [[CrossRef](#)]
48. Hasan, S.; Danishuddin, M.; Khan, A.U. Inhibitory effect of *Zingiber officinale* towards *Streptococcus mutans* virulence and caries development: in vitro and in vivo studies. *BMC Microbiol.* **2015**, *15*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Rampogu, S.; Baek, A.; Gajula, R.G.; Zeb, A.; Bavi, R.S.; Kumar, R.; Kim, Y.; Kwon, Y.J.; Lee, K.W. Ginger (*Zingiber officinale*) phytochemicals-gingerenone-A and shogaol inhibit SaHPPK: molecular docking, molecular dynamics simulations and in vitro approaches. *Ann. Clin. Microb. Anti.* **2018**, *17*, 16. [[CrossRef](#)]
50. Nerilo, S.B.; Rocha, G.H.O.; Tomoike, C.; Mossini, S.A.G.; Grespan, R.; Mikcha, J.M.G.; Machinski, M., Jr. Antifungal properties and inhibitory effects upon aflatoxin production by *Zingiber officinale* essential oil in *Aspergillus flavus*. *Int. J. Food Sci. Tech.* **2016**, *51*, 286–292. [[CrossRef](#)]
51. Garcia Yamamoto-Ribeiro, M.M.; Grespan, R.; Kohiyama, C.Y.; Ferreira, F.D.; Galerani Mossini, S.A.; Silva, E.L.; de Abreu Filho, B.A.; Graton Mikcha, J.M.; Machinski Junior, M. effect of *Zingiber officinale* essential oil on *Fusarium verticillioides* and fumonisin production. *Food Chem.* **2013**, *141*, 3147–3152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Chang, J.S.; Wang, K.C.; Yeh, C.F.; Shieh, D.E.; Chiang, L.C. Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J. Ethnopharmacol.* **2013**, *145*, 146–151. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Abdel-Moneim, A.; Morsy, B.M.; Mahmoud, A.M.; Abo-Seif, M.A.; Zanaty, M.I. Beneficial therapeutic effects of *Nigella sativa* and/or *Zingiber officinale* in HCV patients in Egypt. *Excli J.* **2013**, *12*, 943–955. [[PubMed](#)]
54. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* **2018**, *68*, 394–424. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Li, F.; Li, S.; Li, H.; Deng, G.; Ling, W.; Wu, S.; Xu, X.; Chen, F. Antiproliferative activity of peels, pulps and seeds of 61 fruits. *J. Funct. Foods* **2013**, *5*, 1298–1309. [[CrossRef](#)]

56. Li, F.; Li, S.; Li, H.; Deng, G.; Ling, W.; Xu, X. Antiproliferative activities of tea and herbal infusions. *Food Funct.* **2013**, *4*, 530–538. [[CrossRef](#)]
57. Saha, A.; Blando, J.; Silver, E.; Beltran, L.; Sessler, J.; DiGiovanni, J. 6-Shogaol from dried ginger inhibits growth of prostate cancer cells both in vitro and in vivo through inhibition of STAT3 and NF-kappa B signaling. *Cancer Prev. Res.* **2014**, *7*, 627–638. [[CrossRef](#)]
58. El-Ashmawy, N.E.; Khedr, N.F.; El-Bahrawy, H.A.; Mansour, H.E.A. Ginger extract adjuvant to doxorubicin in mammary carcinoma: study of some molecular mechanisms. *Eur. J. Nutr.* **2018**, *57*, 981–989. [[CrossRef](#)]
59. Liu, C.; Kao, C.; Tseng, Y.; Lo, Y.; Chen, C. Ginger phytochemicals inhibit cell growth and modulate drug resistance factors in docetaxel resistant prostate cancer cell. *Molecules* **2017**, *22*, 1477. [[CrossRef](#)]
60. Tahir, A.A.; Sani, N.F.A.; Murad, N.A.; Makpol, S.; Ngah, W.Z.W.; Yusof, Y.A.M. Combined ginger extract & Gelam honey modulate Ras/ERK and PI3K/AKT pathway genes in colon cancer HT29 cells. *Nutr. J.* **2015**, *14*, 31.
61. Deol, P.K.; Kaur, I.P. Improving the therapeutic efficiency of ginger extract for treatment of colon cancer using a suitably designed multiparticulate system. *J. Drug Target* **2013**, *21*, 855–865. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Jiang, Y.; Turgeon, D.K.; Wright, B.D.; Sidahmed, E.; Ruffin, M.T.; Brenner, D.E.; Sen, A.; Zick, S.M. Effect of ginger root on cyclooxygenase-1 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression in colonic mucosa of humans at normal and increased risk for colorectal cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* **2013**, *22*, 455–460. [[CrossRef](#)]
63. Brahmabhatt, M.; Gundala, S.R.; Asif, G.; Shamsi, S.A.; Aneja, R. Ginger phytochemicals exhibit synergy to inhibit prostate cancer cell proliferation. *Nutr. Cancer* **2013**, *65*, 263–272. [[CrossRef](#)]
64. Gundala, S.R.; Mukkavilli, R.; Yang, C.; Yadav, P.; Tandon, V.; Vangala, S.; Prakash, S.; Aneja, R. Enterohepatic recirculation of bioactive ginger phytochemicals is associated with enhanced tumor growth-inhibitory activity of ginger extract. *Carcinogenesis* **2014**, *35*, 1320–1329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Zhang, F.; Zhang, J.; Qu, J.; Zhang, Q.; Prasad, C.; Wei, Z. Assessment of anti-cancerous potential of 6-gingerol (Tongling white ginger) and its synergy with drugs on human cervical adenocarcinoma cells. *Food Chem. Toxicol.* **2017**, *109*, 910–922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Bernard, M.M.; McConnery, J.R.; Hoskin, D.W. [10]-Gingerol, a major phenolic constituent of ginger root, induces cell cycle arrest and apoptosis in triple-negative breast cancer cells. *Exp. Mol. Pathol.* **2017**, *102*, 370–376. [[CrossRef](#)]
67. Li, C.; Ou, C.; Huang, C.; Wu, W.; Chen, Y.; Lin, T.; Ho, L.; Wang, C.; Shih, C.; Zhou, H.; et al. Carbon dots prepared from ginger exhibiting efficient inhibition of human hepatocellular carcinoma cells. *J. Mater. Chem. B* **2014**, *2*, 4564–4571. [[CrossRef](#)]
68. Akimoto, M.; Iizuka, M.; Kanematsu, R.; Yoshida, M.; Takenaga, K. Anticancer effect of ginger extract against pancreatic cancer cells mainly through reactive oxygen species-mediated autotic cell death. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0126605. [[CrossRef](#)]
69. Lim, S.; Moon, M.; Oh, H.; Kim, H.G.; Kim, S.Y.; Oh, M.S. Ginger improves cognitive function via NGF-induced ERK/CREB activation in the hippocampus of the mouse. *J. Nutr. Biochem.* **2014**, *25*, 1058–1065. [[CrossRef](#)]
70. Park, G.; Kim, H.G.; Ju, M.S.; Ha, S.K.; Park, Y.; Kim, S.Y.; Oh, M.S. 6-Shogaol, an active compound of ginger, protects dopaminergic neurons in Parkinson's disease models via anti-neuroinflammation. *Acta Pharmacol. Sin.* **2013**, *34*, 1131–1139. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

71. Huh, E.; Lim, S.; Kim, H.G.; Ha, S.K.; Park, H.; Huh, Y.; Oh, M.S. Ginger fermented with *Schizosaccharomyces pombe* alleviates memory impairment via protecting hippocampal neuronal cells in amyloid beta(1-42) plaque injected mice. *Food Funct.* **2018**, *9*, 171–178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Yao, J.; Ge, C.; Duan, D.; Zhang, B.; Cui, X.; Peng, S.; Liu, Y.; Fang, J. Activation of the phase II enzymes for neuroprotection by ginger active constituent 6-dehydrogingerdione in PC12 cells. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 5507–5518. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Zeng, G.; Zhang, Z.; Lu, L.; Xiao, D.; Zong, S.; He, J. Protective effects of ginger root extract on Alzheimer disease-induced behavioral dysfunction in rats. *Rejuven. Res.* **2013**, *16*, 124–133. [[CrossRef](#)]
74. Moon, M.; Kim, H.; Choi, J.G.; Oh, H.; Lee, P.K.J.; Ha, S.K.; Kim, S.Y.; Park, Y.; Huh, Y.; Oh, M.S. 6-Shogaol, an active constituent of ginger, attenuates neuroinflammation and cognitive deficits in animal models of dementia. *Biochem. Bioph. Res. Co.* **2014**, *449*, 8–13. [[CrossRef](#)]
75. Du, H.; Li, L.; Bennett, D.; Guo, Y.; Key, T.J.; Bian, Z.; Sherliker, P.; Gao, H.; Chen, Y.; Yang, L.; et al. Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China. *New Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 1332–1343. [[CrossRef](#)]
76. Khosravani, M.; Azarbayjani, M.A.; Abolmaesoomi, M.; Yusof, A.; Abidin, N.Z.; Rahimi, E.; Feizolahi, F.; Akbari, M.; Seyedjalali, S.; Dehghan, F. Ginger extract and aerobic training reduces lipid profile in high-fat fed diet rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol.* **2016**, *20*, 1617–1622.
77. Akinyemi, A.J.; Thome, G.R.; Morsch, V.M.; Bottari, N.B.; Baldissarelli, J.; de Oliveira, L.S.; Goularte, J.F.; Bello-Klein, A.; Oboh, G.; Chitolina Schetinger, M.R. Dietary supplementation of ginger and turmeric rhizomes modulates platelets ectonucleotidase and adenosine deaminase activities in normotensive and hypertensive rats. *Phytother. Res.* **2016**, *30*, 1156–1163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. De Las Heras, N.; Valero-Munoz, M.; Martin-Fernandez, B.; Ballesteros, S.; Lopez-Farre, A.; Ruiz-Roso, B.; Lahera, V. Molecular factors involved in the hypolipidemic and insulin-sensitizing effects of a ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) extract in rats fed a high-fat diet. *Appl. Physiol. Nutr. Me.* **2017**, *42*, 209–215. [[CrossRef](#)]
79. Oh, S.; Lee, M.; Jung, S.; Kim, S.; Park, H.; Park, S.; Kim, S.; Kim, C.; Jo, Y.; Kim, I.; et al. Ginger extract increases muscle mitochondrial biogenesis and serum HDL-cholesterol level in high-fat diet-fed rats. *J. Funct. Foods* **2017**, *29*, 193–200. [[CrossRef](#)]
80. Liu, R.; Heiss, E.H.; Sider, N.; Schinkovitz, A.; Groblacher, B.; Guo, D.; Bucar, F.; Bauer, R.; Dirsch, V.M.; Atanasov, A.G. Identification and characterization of [6]-shogaol from ginger as inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation. *Mol. Nutr. Food Res.* **2015**, *59*, 843–852. [[CrossRef](#)]
81. Wu, H.; Horng, C.; Tsai, S.; Lee, Y.; Hsu, S.; Tsai, Y.; Tsai, F.; Chiang, J.; Kuo, D.; Yang, J. Relaxant and vasoprotective effects of ginger extracts on porcine coronary arteries. *Int. J. Mol. Med.* **2018**, *41*, 2420–2428. [[CrossRef](#)]
82. Wang, Y.; Yu, H.; Zhang, X.; Feng, Q.; Guo, X.; Li, S.; Li, R.; Chu, D.; Ma, Y. Evaluation of daily ginger consumption for the prevention of chronic diseases in adults: A cross-sectional study. *Nutrition* **2017**, *36*, 79–84. [[CrossRef](#)]
83. Misawa, K.; Hashizume, K.; Yamamoto, M.; Minegishi, Y.; Hase, T.; Shimotoyodome, A. Ginger extract prevents high-fat diet-induced obesity in mice via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor delta pathway. *J. Nutr. Biochem.* **2015**, *26*, 1058–1067. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Mahmoud, R.H.; Elnour, W.A. Comparative evaluation of the efficacy of ginger and orlistat on

- obesity management, pancreatic lipase and liver peroxisomal catalase enzyme in male albino rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol.* **2013**, *17*, 75–83.
85. Attari, V.E.; Ostadrahimi, A.; Jafarabadi, M.A.; Mehralizadeh, S.; Mahluji, S. Changes of serum adipocytokines and body weight following *Zingiber officinale* supplementation in obese women: A RCT. *Eur. J. Nutr.* **2016**, *55*, 2129–2136. [[CrossRef](#)]
 86. Miyamoto, M.; Matsuzaki, K.; Katakura, M.; Hara, T.; Tanabe, Y.; Shido, O. Oral intake of encapsulated dried ginger root powder hardly affects human thermoregulatory function, but appears to facilitate fat utilization. *Int. J. Biometeorol.* **2015**, *59*, 1461–1474. [[CrossRef](#)]
 87. Zhu, Y.; Zhao, Y.; Wang, P.; Ahmedna, M.; Sang, S. Bioactive ginger constituents alleviate protein glycation by trapping methylglyoxal. *Chem. Res. Toxicol.* **2015**, *28*, 1842–1849. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 88. Sampath, C.; Rashid, M.R.; Sang, S.; Ahmedna, M. Specific bioactive compounds in ginger and apple alleviate hyperglycemia in mice with high fat diet-induced obesity via Nrf2 mediated pathway. *Food Chem.* **2017**, *226*, 79–88. [[CrossRef](#)]
 89. Bin Samad, M.; Bin Mohsin, M.N.A.; Razu, B.A.; Hossain, M.T.; Mahzabeen, S.; Unnoor, N.; Muna, I.A.; Akhter, F.; Ul Kabir, A.; Hannan, J.M.A. [6]-Gingerol, from *Zingiber officinale*, potentiates GLP-1 mediated glucose-stimulated insulin secretion pathway in pancreatic beta-cells and increases RAB8/RAB10-regulated membrane presentation of GLUT4 transporters in skeletal muscle to improve hyperglycemia in Lepr(db/db) type 2 diabetic mice. *BMC Complement. Altern. M.* **2017**, *17*, 395.
 90. Arablou, T.; Aryaeian, N.; Valizadeh, M.; Sharifi, F.; Hosseini, A.; Djalali, M. The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2014**, *65*, 515–520. [[CrossRef](#)]
 91. Li, Y.; Tran, V.H.; Kota, B.P.; Nammi, S.; Duke, C.C.; Roufogalis, B.D. Preventative effect of *Zingiber officinale* on insulin resistance in a high-fat high-carbohydrate diet-fed rat model and its mechanism of action. *Basic Clin. Pharmacol.* **2014**, *115*, 209–215. [[CrossRef](#)]
 92. Dongare, S.; Gupta, S.K.; Mathur, R.; Saxena, R.; Mathur, S.; Agarwal, R.; Nag, T.C.; Srivastava, S.; Kumar, P. *Zingiber officinale* attenuates retinal microvascular changes in diabetic rats via anti-inflammatory and antiangiogenic mechanisms. *Mol. Vis.* **2016**, *22*, 599–609.
 93. Mahluji, S.; Attari, V.E.; Mobasser, M.; Payahoo, L.; Ostadrahimi, A.; Golzari, S.E.J. Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on plasma glucose level, HbA1c and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2013**, *64*, 682–686. [[CrossRef](#)]
 94. Marx, W.; McCarthy, A.L.; Ried, K.; McKavanagh, D.; Vitetta, L.; Sali, A.; Lohning, A.; Isenring, E. The effects of a standardized ginger extract on chemotherapy-induced nausea-related quality of life in patients undergoing moderately or highly emetogenic chemotherapy: A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Nutrients* **2017**, *9*, 867. [[CrossRef](#)]
 95. Bossi, P.; Cortinovis, D.; Fatigoni, S.; Rocca, M.C.; Fabi, A.; Seminara, P.; Ripamonti, C.; Alfieri, S.; Granata, R.; Bergamini, C.; et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of a ginger extract in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving high-dose cisplatin. *Ann. Oncol.* **2017**, *28*, 2547–2551. [[CrossRef](#)]
 96. Adib-Hajbaghery, M.; Hosseini, F.S. Investigating the effects of inhaling ginger essence on post-nephrectomy nausea and vomiting. *Complement. Ther. Med.* **2015**, *23*, 827–831. [[CrossRef](#)]
 97. Kalava, A.; Darji, S.J.; Kalstein, A.; Yarmush, J.M.; SchianodiCola, J.; Weinberg, J. Efficacy of ginger on intraoperative and postoperative nausea and vomiting in elective cesarean section patients. *Eur. J. Obstet. Gyn. R. B.* **2013**, *169*, 184–188. [[CrossRef](#)]
 98. Marx, W.M.; Teleni, L.; McCarthy, A.L.; Vitetta, L.; McKavanagh, D.; Thomson, D.; Isenring, E. Ginger (*Zingiber officinale*) and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic literature review. *Nutr. Rev.* **2013**, *71*, 245–254. [[CrossRef](#)]
 99. Jin, Z.; Lee, G.; Kim, S.; Park, C.; Park, Y.S.; Jin, Y. Ginger and its pungent constituents non-competitively inhibit serotonin currents on visceral afferent neurons. *Korean J. Physiol. Pha.* **2014**, *18*, 149–153. [[CrossRef](#)]

100. Dabaghzadeh, F.; Khalili, H.; Dashti-Khavidaki, S.; Abbasian, L.; Moeinifard, A. Ginger for prevention of antiretroviral-induced nausea and vomiting: a randomized clinical trial. *Expert Opin. Drug Saf.* **2014**, *13*, 859–866. [[CrossRef](#)]
101. Emrani, Z.; Shojaei, E.; Khalili, H. Ginger for prevention of antituberculosis-induced gastrointestinal adverse reactions including hepatotoxicity: A randomized pilot clinical trial. *Phytother. Res.* **2016**, *30*, 1003–1009. [[CrossRef](#)]
102. Palatty, P.L.; Haniadka, R.; Valder, B.; Arora, R.; Baliga, M.S. Ginger in the prevention of nausea and vomiting: A review. *Crit. Rev. Food Sci.* **2013**, *53*, 659–669. [[CrossRef](#)]
103. Townsend, E.A.; Zhang, Y.; Xu, C.; Wakita, R.; Emala, C.W. Active components of ginger potentiate beta-agonist-induced relaxation of airway smooth muscle by modulating cytoskeletal regulatory proteins. *Am. J. Resp. Cell Mol.* **2014**, *50*, 115–124.
104. Mangprayool, T.; Kupittayanant, S.; Chudapongse, N. Participation of citral in the bronchodilatory effect of ginger oil and possible mechanism of action. *Fitoterapia* **2013**, *89*, 68–73. [[CrossRef](#)]
105. Khan, A.M.; Shahzad, M.; Asim, M.B.R.; Imran, M.; Shabbir, A. *Zingiber officinale* ameliorates allergic asthma via suppression of Th2-mediated immune response. *Pharm. Biol.* **2015**, *53*, 359–367. [[CrossRef](#)]
106. Bera, K.; Nosalova, G.; Sivova, V.; Ray, B. Structural elements and cough suppressing activity of polysaccharides from *Zingiber officinale* rhizome. *Phytother. Res.* **2016**, *30*, 105–111. [[CrossRef](#)]
107. Shariatpanahi, Z.V.; Mokhtari, M.; Taleban, F.A.; Alavi, F.; Surmaghi, M.H.S.; Mehrabi, Y.; Shahbazi, S. Effect of enteral feeding with ginger extract in acute respiratory distress syndrome. *J. Crit. Care.* **2013**, *28*, 217.e6. [[CrossRef](#)]
108. Kawamoto, Y.; Ueno, Y.; Nakahashi, E.; Obayashi, M.; Sugihara, K.; Qiao, S.; Iida, M.; Kumasaka, M.Y.; Yajima, I.; Goto, Y.; et al. Prevention of allergic rhinitis by ginger and the molecular basis of immunosuppression by 6-gingerol through T cell inactivation. *J. Nutr. Biochem.* **2016**, *27*, 112–122. [[CrossRef](#)]
109. Lai, Y.; Lee, W.; Lin, Y.; Ho, C.; Lu, K.; Lin, S.; Panyod, S.; Chu, Y.; Sheen, L. Ginger essential oil ameliorates hepatic injury and lipid accumulation in high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 2062–2071. [[CrossRef](#)]
110. Rodrigues, F.A.P.; Prata, M.M.G.; Oliveira, I.C.M.; Alves, N.T.Q.; Freitas, R.E.M.; Monteiro, H.S.A.; Silva, J.A.; Vieira, P.C.; Viana, D.A.; Liborio, A.B.; et al. Gingerol fraction from *Zingiber officinale* protects against gentamicin-induced nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents Ch.* **2014**, *58*, 1872–1878. [[CrossRef](#)]
111. Saberi, H.; Keshavarzi, B.; Shirpoor, A.; Gharalari, F.H.; Rasmi, Y. Rescue effects of ginger extract on dose dependent radiation-induced histological and biochemical changes in the kidneys of male Wistar rats. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *94*, 569–576. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
112. Liu, C.; Raghu, R.; Lin, S.; Wang, S.; Kuo, C.; Tseng, Y.J.; Sheen, L. Metabolomics of ginger essential oil against alcoholic fatty liver in mice. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 11231–11240. [[CrossRef](#)]
113. Kashefi, F.; Khajehei, M.; Alavinia, M.; Golmakani, E.; Asili, J. Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on heavy menstrual bleeding: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Phytother. Res.* **2015**, *29*, 114–119. [[CrossRef](#)]
114. Maghbooli, M.; Golipour, F.; Esfandabadi, A.M.; Yousefi, M. Comparison between the efficacy of ginger and sumatriptan in the ablative treatment of the common migraine. *Phytother. Res.* **2014**, *28*, 412–415. [[CrossRef](#)]
115. Teschke, R.; Xuan, T.D. Viewpoint: A contributory role of shell ginger (*Alpinia zerumbet*) for human longevity in Okinawa, Japan? *Nutrients* **2018**, *10*, 166. [[CrossRef](#)]

116. Xiao-Yu, X.; Xiao, M.; Sha, L.; Ren-You, G.; Ya, L.; Hua-Bin, L. Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: Current progress, challenges, and perspectives. *Nutrients* **2018**, *10*, 1553.
117. Li, H.L.; Huang, M.J.; Tan, D.Q.; Liao, Q.H.; Zou, Y.; Jiang, Y.S. Effects of soil moisture content on the growth and physiological status of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Acta Physiol. Plant.* **2018**, *40*, 125. [[CrossRef](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative).

END