

花色苷生物学功能的研究进展

梁 敏, 包怡红*

东北林业大学林学院, 哈尔滨 150040

摘要: 花色苷是广泛存在于植物中的一种活性成分, 具有抗氧化、抗衰老、抗癌、心血管保护等生物活性, 是一种潜在的功能性着色剂。本文系统性地阐述了花色苷的结构与种类及近年来国内外学者在花色苷生物学功能方面的工作和研究进展, 为花色苷在食品添加剂和制药行业的进一步研究和应用提供依据和参考。

关键词: 花色苷; 活性物质; 生物学功能; 研究进展

中图分类号: Q946.83

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.10.025

Research Progress of Biological Functions of Anthocyanins

LIANG Min, BAO Yi-hong*

School of Forestry, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China

Abstract: Anthocyanin, with biological activities such as antioxidant, anti-aging, anti-cancer and cardiovascular protection and so on, is a kind of active substance widely found in plants and is a potential functional pigment. In this study, the structure and species of anthocyanins and the work and research progress of anthocyanin's biological functions in domestic and foreign scholars were systematically elaborated in order to provide a basis and reference for further research and application of anthocyanins in food additives and pharmaceutical industry.

Key words: anthocyanins; active substance; biological function; research progress

花色苷 (anthocyanin) 一词是 1835 年由 Marguart 初次提出的, 用来命名矢车菊花朵中的提取物^[1]。随着研究的逐渐深入, 发现花色苷广泛存在于被子植物的根、茎、花等器官的细胞液中, 浆果、花瓣、薯类、蔬菜及一些谷物的种皮中含量尤为丰富, 从而使其呈现出不同的色彩^[2]。由于其安全无毒、色彩鲜艳、着色效果佳, 受到了研究者的广泛关注。如今, 花色苷已经被应用于食品添加剂、化妆品、保健食品和医药领域。

近些年来, 研究者对不同来源的植物花色苷进行了大量研究。结果表明: 植物花色苷对人体具有多种保健功效, 如抗氧化、抗丙烯酰胺诱导的多样性毒性、保护心脏、抗肿瘤、保护肝脏、降血糖、降脂减肥、改善记忆力、治疗胃溃疡、预防和治疗哮喘、保护视力、抗衰老、保护心血管等疾病等。本文对花色苷的结构与种类及近几年国内外研究者对各种来源的花色苷生物活性的研究现状进行了归纳整理, 以期为

花色苷在食品和药品领域的进一步研究和开发提供有益参考与帮助。

1 花色苷的种类与结构

花色苷是花青素与糖通过糖苷键形成的类黄酮类化合物, 是 2-苯并吡或黄烊盐离子的多羟基以及甲氧基衍生物, 基本结构为 C6-C3-C6, 即两个芳香环和一个含氧杂环, 随着 C6-C3-C6 核上取代基、形成共振结构的能力及所处的环境因素, 而呈现出千差万别的色泽^[3,4]。目前已知的花色苷有 22 大类, 食品中最常见的有 6 大类, 即矢车菊素 (Cyanidin)、天竺葵素 (Pelargonidin)、飞燕草素 (Delphinidin)、牵牛素 (Petunidin)、芍药素 (Peonidin) 和锦葵素 (Malvidin)^[5], 结构^[6]见表 1。

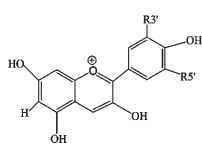
2 花色苷的生物活性

2.1 抗氧化作用

研究发现: 长期摄入含有人工合成的抗氧化剂的食物会危害人体健康, 因此, 来自于植物的天然抗氧化剂受到研究者的广泛关注^[7]。众多研究表明, 来自于植物中的花色苷具有良好的抗氧化作用, 有

表 1 六种常见花色苷的基本结构

Table 1 The basic structure of six common anthocyanins

基本结构 Structure	花色苷 Anthocyanidin	R3'	R5'
	飞燕草素 Delphinidin	-OH	-OH
	矢车菊素 Cyanidin	-OH	-H
	天竺葵素 Pelargonidin	-H	-H
	锦葵素 Malvidin	-OCH ₃	-OCH ₃
	芍药素 Peonidin	-OCH ₃	-H
	牵牛素 Pentunidin	-OH	-OCH ₃

望取代合成抗氧化剂而应用于食品中。蔡宁晨等^[7]发现紫苏叶花色苷对 1,1-二苯基-2-苦基肼基自由基(1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl radical, DPPH)和羟基自由基具有较好的清除效果,且具有较强的三价铁离子还原力。此外,研究发现树莓、蓝莓、蓝莓果、黑加仑、紫薯、玫瑰茄等众多植物中的花色苷均具有一定的抗氧化能力。

2.2 保护心脏

心脏疾病如心肌梗死或局部缺血性心力衰竭是发达国家死亡的主要原因,且这些疾病的死亡率仍在上升^[8]。流行病学研究表明含花色苷的果实、浆果提取物或纯的单体花色苷在心脏保护方面具有巨大潜力。通常认为花色苷的心脏保护作用与花色苷的抗氧化性质相关。但是,最近有报道称,某些花色苷可以通过激活信号转导途径和线粒体功能来保护心脏免受缺血/再灌注诱导的损伤,而不是仅仅作为抗氧化剂来保护心脏^[6]。心脏线粒体中缺血/再灌注导致细胞死亡的流程^[6]见图 1,心脏中缺血/再灌注抑制复合物 I、ATP 合成酶的形成,导致线粒体通透性转换孔的开放(mPTP)和细胞色素 C 的释放。随之 ATP 耗尽,细胞凋亡,最后使得细胞死亡。

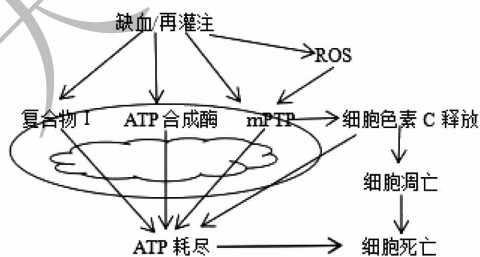


图 1 心脏线粒体中缺血/再灌注导致细胞死亡

Fig. 1 Cardiac mitochondrial ischemia/reperfusion leads to cell death

研究发现花色苷对细胞代谢工程,细胞内信号传导和氧化应激发挥着多重作用,这对于局部缺血/再灌注后的心肌细胞存活可能是很重要的^[6]。Chen 等^[9]研究发现紫米花色苷降低了糖尿病的作用,且心脏肥大和纤维化的程度明显降低,这说明了花色苷可以减轻糖尿病大鼠心脏功能的恶化。Scarabelli 等^[10]通过心肌细胞缺氧复氧和心脏灌注的试验研究了杨梅黄素、花翠素和槲皮素对局部缺血/再灌注损伤心脏的保护机制,结果表明花翠素和杨梅黄素比槲皮素对心脏具有更显著的保护作用,其机理在于这些类黄酮类物质抑制了信号转导和转录激活因子 1 的活化,从而对局部缺血/再灌注诱导的心脏损伤起到了有效的保护作用。许多研究数据表明,低或中等浓度的花色苷或富含花色苷的果实或浆果提取物可以保护由于氧化应激或线粒体毒素引起的线粒体功能障碍。但是,Ziberna 等^[11]研究发现较高浓度的花色苷对缺血/再灌注的心脏具有毒性。因此,花色苷保护心脏的机理仍然需要进一步深入研究。

2.3 抗肿瘤

肿瘤分为两种类型:良性肿瘤和恶性肿瘤,而恶性肿瘤即是人们常说的癌症。癌症一直是医学上难以攻克疾病之一。流行病学分析表明,日常饮食中摄入水果蔬菜可以降低非传染性疾病的发生,如癌症。Bontempo 等^[12]采用酸性乙醇提取紫色马铃薯花色苷,通过 U937、MDA-MB-231(人)和 3T3-L1(小鼠)细胞系进行细胞试验,发现花色苷提取物在癌细胞的周期中起到了调节作用,除诱导细胞凋亡外,还可以抑制 Art-mTOR 信号,从而诱导急性骨髓白细胞的成熟。方芳^[13]研究了紫色马铃薯花色苷提取物对前列腺癌细胞 Du145、PC-3 的增殖抑制作用,并研究了抑制增殖的机理,结果表明紫色马铃薯

花色苷明显抑制了这两种细胞的增殖。这是因为花色苷可以阻滞癌细胞的细胞周期,影响 DNA 的合成和复制,从而抑制了细胞的分裂和增殖,此外,花色苷还可诱导癌细胞凋亡。

肿瘤区域具有独特的环境特征,如丰富的活性氧、低 pH。如今,pH 敏感性聚合物药物载体和 ROS 敏感性药物载体已经被指定为有希望治疗肿瘤的药物。Jeong 等^[14]采用人类结肠癌细胞 HCT-16 试验研究了硫酸软骨素(CS)、花色苷(ATC)和盐酸多柔比星(DOX)的纳米复合物对肿瘤细胞的作用,结果表明与 CS-DOX 相比,含有花色苷的纳米复合物释放 DOX 的速度更快,可以清除 66.7% 的 ROS,且可以有效抑制肿瘤细胞的生长,其示意图见图 2^[14]。ROS 是 CS-ATC-DOX 纳米复合物的药物释放触发分子,ATC 清除 ROS 后立即降解为水溶性物质,随着纳米复合物破坏,DOX 被释放。

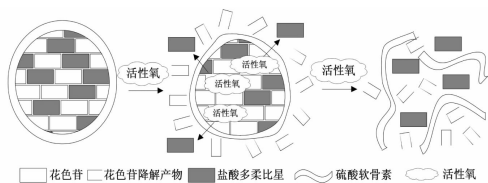


图 2 CS-ATC-DOX 纳米复合物在 ROS 触发下的示意图

Fig. 2 Schematic diagram of CS-ATC-DOX nanocomposites under ROS triggering

2.4 保护肝脏

肝脏疾病仍然是一种严重的健康问题^[15]。在现代药物治疗中缺乏可靠的肝保护性药物,研究者将目光转向从植物中提取的活性成分如水飞蓟素、花色苷等用于对肝病的预防和治疗^[16]。Wang 等^[16]研究发现紫薯花色苷提取物通过有效控制肝重的增加对 CCl₄ 诱导的肝损伤具有良好的肝保护活性,同时花色苷降低了血液中 AST(天冬氨酸氨基转移酶)和 ALT(丙氨酸氨基转移酶)的含量,且有效增加还原物质的含量和活力来防止 CCl₄ 诱导的肝损伤。Popovi C 等^[17]通过监测氧化应激和细胞凋亡的参数,及进行组织病理学和形态学分析研究了越橘花色苷提取物对 CCl₄ 诱发的肝损伤的肝保护作用。他们采用多氧甲醇在室温下对越橘进行磁力搅拌萃取,经过滤、液氮洗涤、旋转浓缩、减压蒸发,获得无甲醇的越橘花色苷提取物,经小鼠试验,发现越橘花色苷提取物具有强的抗自由基和抗氧化作用,显著降低了四氯化碳的毒性。

2.5 降血糖

随着生活质量的提高,糖尿病的发病率在全世界迅速增加。由于药物的不良作用,来自水果和蔬菜中的天然活性物质已经受到广泛关注,并用于代谢综合征的预防和治疗干预中^[18]。Yan 等^[19]采用体外体内试验研究了在桑葚花色苷提取物的作用下,由高糖和棕榈酸诱导的 HepG2 细胞中抗胰岛素性的改善和 II 型糖尿病小鼠的糖尿病相关代谢的变化。体外试验结果表明,花色苷提取物减轻了 HepG2 细胞中的抗胰岛素性,且增加了葡萄糖的消耗、吸收和糖原的含量;体内试验结果表明,桑葚花色苷提取物活化了胰岛素敏感组织中的蛋白激酶 B 磷酸化和下游靶标,这与 II 型糖尿病小鼠代谢变化有关。Castro-Acosta 等^[20]采用富含花色苷的黑加仑提取物的饮料,在男性和绝经后的妇女中进行试验,研究其对体内餐后血糖,胰岛素和肠降血糖素浓度的影响,结果表明约 100 g 黑加仑提取物的摄入可以降低餐后血糖、胰岛素血症和肠降血糖素分泌。鲍诚^[21]研究发现紫甘薯花色苷可能通过抑制体内 α-糖苷酶的活性,有效抑制其对糖的分解,进而有效控制正常小鼠餐后血糖的升高,且花色苷有助于过氧化损伤胰岛细胞的恢复,促进其分泌胰岛素,来控制体内血糖的升高。

2.6 治疗胃溃疡

Kim 等^[22]经体外和体内试验研究了黑米糠中花色苷对于萘普生诱导的胃溃疡的愈合作用。研究表明,服用萘普生后产生的活性氧在花色苷的作用下可以被消除,从而缓解了氧化应激作用,且花色苷的作用还显著降低了硫代巴比妥酸的水平,增加了抗氧化酶、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的水平。此外,黑米糠花色苷还增加了 Nrf2 和 GI-GPx 活性,从而促进了胃溃疡的愈合。

2.7 保护视力

Song 等^[23]发现蓝莓花色苷可以提高视网膜的抗氧化能力,增加 GSH 和 GSH-Px 活性,降低丙二醛和活性氧(ROS)的水平,还可增加 Nrf2、HO-1 的 mRNA 水平,Nrf2 的细胞核定位和 HO-1 的蛋白水平,这些结果表明蓝莓花色苷可以保护视网膜免受糖尿病诱导的氧化应激和炎症的影响。何敏菲^[24]研究了四种花色苷(C3G、越橘提取物、黑米提取物、桑葚提取物)对视网膜神经节细胞生长的影响,发现低浓度的 C3G 和越橘提取物促进细胞的生长,但

在高浓度下,会抑制细胞生长。而来自黑米和桑葚的花色苷提取物在低浓度时对细胞的生长无明显影响,当浓度较高时,同样会抑制细胞生长。这说明不同来源的花色苷对于视网膜神经节细胞生长的作用存在差异,需要进一步去探索和研究。

2.8 抗衰老

Wang 等^[25]通过研究蔓越莓花色苷提取物与老化相关基因的相互作用:包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、玛士撒拉基因(MTH)、胰岛素受体(InR)、雷帕霉素的靶标(TOR)、肝素(Hep)和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK),来确定蔓越莓花色苷对果蝇寿命的影响,结果表明饮食中含 20 mg/mL 蔓越莓花色苷可以使果蝇的平均寿命延长 10%,这可能是通过调节 SOD1、MTH、InR、TOR 和 PEPCK 的基因来进行调控的。宋德群^[26]运用 D-半乳糖致衰老的小鼠研究了蓝莓花色苷的抗衰老功能,发现蓝莓花色苷显著提高了衰老小鼠的负重游泳时间和在常压耐缺氧状态下的存活时间,这表明蓝莓果中的花色苷具有抗衰老作用。

2.9 改善记忆力

阿尔兹海默症(AD)是由多因素病因导致的破坏性疾病,可使患者丧失记忆、认知衰退。从分子角度看,AD 的特征在于 β -淀粉样肽在细胞外斑块中的积累和高度磷酸化的 tau 蛋白在脑内神经元内缠结。最近流行病学和临床研究表明摄入富含花色苷的食物可以降低 AD 的发病率^[27-30]。Cristina 等^[31]采用人神经母细胞 SH-SY5Y 研究了富含花色苷的营养制剂 Medox 胶囊对由复合体 I 抑制诱导的线粒体缺陷和/或 β -淀粉样肽诱导的毒性的降低能力。细胞经 APP^{swe}K670N/M671L 双突变或空病毒稳定转染,并用鱼藤酮处理,将 Medox 作为治疗剂,研究其对细胞系代谢活动的改善和维持,并研究其对 APP^{swe} 和鱼藤酮诱导的线粒体缺陷的抵消作用,结果表明虽然 Medox 胶囊不能完全中和鱼藤酮对线粒体 ATP 水平和膜电位的影响,但它能够预防鱼藤酮诱导的细胞毒性,有助于线粒体融合/裂变的正常化。宋德群^[26]采用跳台法、Y-电迷宫法、明暗箱穿梭试验法等研究了蓝莓花色苷对 D-半乳糖所致的大鼠记忆力减退及衰老模型的学习记忆能力,结果表明蓝莓花色苷能够显著改善鼠的学习记忆障碍,提高迷宫实验鼠的学习能力和鼠的空间分辨能力缩短明暗箱中大鼠的潜伏期;此外,蓝莓花色苷使得大鼠脑海马 CA1 区的 P38 密度值显著升高。这些结果都证实了蓝莓花色苷确实具有改善衰老动

物学习记忆能力的作用。此外,Vepsäläinen 等^[32]报道称,口服富含越橘和黑加仑花色苷提取物的补充剂可以改善 APdE9 转基因小鼠(阿尔兹海默症模型)的记忆水平。近年来,植物花色苷已经被推荐作为 AD 预防和治疗药物。

2.10 神经保护

Herbenya 等^[33]研究了串珠埃塔棕的果实提取物在秀丽隐杆线虫中的神经保护作用,发现花色苷提取物改善了具有 $A\beta$ 神经元表达的突变体中的苯甲醛趋化性反应,并显著降低了 polyQ40::GFP 聚集体的水平和线虫蛋白氧化水平,这些结果表明花色苷提取物是通过加强蛋白质体内平衡来减弱神经毒性,抵消由 $A\beta$ 蛋白神经元表达控制的神经损伤。宋文婷^[34]通过建立氧糖剥夺/复氧细胞模型,研究了花青素对神经细胞的保护作用,结果显示花青素对脑缺血再灌注的小鼠的神经细胞具有一定保护作用。

2.11 抗血栓

人体中氧化剂的增加会诱导血栓的形成,包括血小板活动过度和血小板的聚集。Santhakumar 等^[35]在随机选择的 13 个健康参与者中,进行了富含花色苷的女王石榴李子果汁在氧化应激条件下减轻血栓风险的研究,研究表明该果汁的摄入具有靶向不同血小板活化通路和减轻纤维蛋白原与血小板表面受体结合的作用,从而减少血小板进一步的聚集和抑制血小板脱颗粒作用。

2.12 抗丙烯酰胺诱导的多样性毒性

丙烯酰胺(AA)是一种重要的工业化学品,具有神经毒性,对体细胞及生殖细胞具有致突变的作用,广泛应用于工业制造等许多领域^[36-38]。自 2002 年以来,一系列油炸和烤制食品中存在丙烯酰胺的报道引起了全世界的关注^[39]。因此,对于抗丙烯酰胺毒性干预的研究变得特别重要。Zhao 等^[40]在小鼠模型中研究了蓝莓花色苷提取物(BAE)对丙烯酰胺(AA)诱导的一般毒性、遗传毒性和生殖毒性的干预作用,结果显示,与 AA 组相比,BAE 恢复了 AA 诱导的在血液学和血清化学上的改变,显著降低了淋巴细胞和肝细胞中 DNA 的损伤以及骨髓细胞中微核的形成。且 BAE 提高了精子活力水平,降低了异常精子率。此外,BAE 抑制了 AA 诱导的活性氧的积累和谷胱甘肽(GSH)的消耗,改善了谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和谷胱甘肽-S-转移酶(GST)的活性,及 GPx、GST 和 γ -谷氨酰半胱氨酸合酶(γ -GCS)的蛋白表达,抑制了细胞色素 P450E1(CYP2E1)蛋

白的表达。这些结果说明蓝莓花色苷可以有效地预防小鼠肝脏中 AA 诱导的一般毒性,遗传毒性和生殖毒性。

2.13 降脂减肥作用

近年来,我国肥胖症的发病率逐年升高,且低龄化趋势明显,防治肥胖已刻不容缓。吴奇辉^[41]采用大鼠试验研究了紫马铃薯花色苷对大鼠体重、体脂及体脂指数的影响,在喂养四周后,发现三个指标均有不同程度的降低。Kima 等^[42]以 3T3-L1 细胞株为研究对象,发现采用黑豆花色苷处理细胞可以抑制未分化脂肪细胞的增殖和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的表达,减少完全分化的脂肪细胞的活细胞数和脂质的累积。

2.14 心血管保护作用及其他

流行病学研究表明,含有丰富植物多酚的果蔬的摄入可以降低患心血管疾病的风险。Miyazaki 等^[43]的研究表明,紫甘薯花色苷能够有效地延缓低密度脂蛋白(LDL)的氧化,显著降低动脉粥样硬化斑块的面积、肝脏中氧化应激标志物的硫代巴比妥酸及血浆中可溶性血管细胞粘附分子-1 的水平。此外,花色苷还具有抗炎、抑菌及抗哮喘^[44]等作用。

3 前景与展望

我国拥有丰富的花色苷资源,如蓝靛果、蓝莓、玫瑰茄、黑米、紫甘薯等。其作为一种安全无毒的水溶性色素,近年来受到了国内外广大研究者的关注。花色苷不但色泽鲜艳、安全无毒,而且具有抗肿瘤、改善视力、抗血栓、保护心脏、保护肝脏、降血糖、降脂减肥作用等保健功效,是一种潜在的保健色素。但是由于其稳定性差、易降解,极大地限制了它在工业生产中的应用。近年来,国内外研究者针对来源不同的花色苷的稳定性及生物学功能进行了大量研究,但是由于技术水平的限制,关于花色苷稳定性提高的实用性手段还比较欠缺,此外,花色苷对预防和治疗疾病的调控机理和来源不同的花色苷的功能特性存在差异的原因等尚未明确,需要进一步地研究。

参考文献

- 1 Renaand S, *et al.* Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 1992, 33: 1523-1526.
- 2 Sun JX (孙建霞), *et al.* Summary of resource distribution and qualitative and quantitative analysis methods of anthocyanin. *Food Sci* (食品科学), 2009, 30: 263-268.

- 3 Li YC (李颖畅). Plant anthocyanins (植物花色苷). Beijing: Chemical Industry Press (化学工业出版社), 2013: 1-2.
- 4 Sonia de Pascual-Teresa. Molecular mechanisms involved in the cardiovascular and neuroprotective effects of anthocyanins. *Arch of Biochem Biophys*, 2014, 559: 68-74.
- 5 Clifford MN. Anthocyanins-nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric*, 2000, 80: 1063-1072.
- 6 Liobikas J, *et al.* Anthocyanins in cardioprotection: A path through mitochondria. *Pharmacol Res*, 2016, 113: 808-815.
- 7 Cai NC (蔡宁晨), *et al.* Study on antioxidant activity of anthocyanins from leaves of *Perilla frutescens*. *J Chin Instit Food Sci Technol* (中国食品学报), 2012, 12(11): 32-36.
- 8 David MC, *et al.* Trends in social inequalities for premature coronary heart disease mortality in Great Britain, 1994-2008: a time trend ecological study. *BMJ Open*, 2012, 2: 1-8.
- 9 Chen YF, *et al.* Purple rice anthocyanin extract protects cardiac function in STZ-induced diabetes rat hearts by inhibiting cardiac hypertrophy and fibrosis. *J Nutr Biochem*, 2016, 31: 98-105.
- 10 Scarabelli TM, *et al.* Targeting STAT1 by myricetin and delphinidin provides efficient protection of the heart from ischemia/reperfusion-induced injury. *FEBS Lett*, 2009, 583: 531-541.
- 11 Ziberna L, *et al.* Acute cardioprotective and cardiotoxic effects of bilberry anthocyanins in ischemia-reperfusion injury: beyond concentration-dependent antioxidant activity. *Cardiovasc Toxicol*, 2010, 10(4): 283-294.
- 12 Bontempo P, *et al.* Anticancer activities of anthocyanin extract from genotyped *Solanum tuberosum* L. "Vitelotte". *J Funct Foods*, 2015, 19: 584-593.
- 13 Fang F (方芳). Anti-prostate cancer effect of anthocyanin extracts from Purple Potato (*Solanum tuberosum* L.) *in vitro*. Hangzhou: Zhejiang University (浙江大学), MSc, 2014.
- 14 Jeong D, *et al.* Reactive oxygen species responsive drug releasing nanoparticle based on chondroitin sulfate-anthocyanin nanocomplex for efficient tumor therapy. *J Control Release*, 2016, 222: 78-85.
- 15 Raju RW, *et al.* Screening of roots of *Baliospermum montanum* for hepatoprotective activity against paracetamol induced liver damage in albino rats. *Int J Green Pharm*, 2008, 2: 220-223.
- 16 Wang L, *et al.* Characterization and hepatoprotective activity of anthocyanins from purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L. cultivar Eshu No. 8). *J Food Anal*, 2016: 1-12.
- 17 Popovic D, *et al.* Antioxidant and proapoptotic effects of anthocyanins from bilberry extract in rats exposed to hepatotoxic effects of carbon tetrachloride. *Life Sci*, 2016, 157: 168-

- 177.
- 18 Wild S, *et al.* Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1047-1053.
- 19 Yan FJ, *et al.* Mulberry anthocyanin extract ameliorates insulin resistance by regulating PI3K/AKT pathway in HepG2 cells and db/db mice. *J Nutr Biochem*, 2016, 36: 68-80.
- 20 Castro-Acosta ML, *et al.* Drinks containing anthocyanin-rich blackcurrant extract decrease postprandial blood glucose, insulin and incretin concentrations. *J Nutr Biochem*, 2016, 38: 154-161.
- 21 Bao C (鲍诚). Study on the double enzymatic extraction and purification of purple sweet potato anthocyanins and hypoglycemic activity and mechanism. Yantai: Yantai University (烟台大学), MSc. 2012.
- 22 Kim SJ, *et al.* Anthocyanins accelerate the healing of naproxen-induced gastric ulcer in rats by activating antioxidant enzymes via modulation of Nrf2. *J Funct Foods*, 2014, 7: 569-579.
- 23 Song Y, *et al.* Effects of blueberry anthocyanins on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes through Nrf2/HO-1 signaling. *J Neuroimmunol*, 2016, 301: 1-6.
- 24 He MF (何敏菲). The synergistic protective activity on visual impairment by anthocyanins and TEA natural products. Hangzhou: Zhejiang Gongshang University (浙江工商大学), MSc. 2014.
- 25 Wang LJ, *et al.* Cranberry anthocyanin extract prolongs lifespan of fruit flies. *Exp Gerontol*, 2015, 69: 189-195.
- 26 Song DQ (宋德群). Effects of anthocyanins from blueberry on the protection of cyclophosphamide-induced viscera damage and anti-aging function. Shenyang: Shenyang Agriculture University (沈阳农业大学), PhD. 2013.
- 27 Beking K, *et al.* Flavonoid intake and disability-adjusted life years due to Alzheimer's and related dementias: a population-based study involving twenty three developed countries. *Public Health Nutr*, 2010, 13: 1403-1409.
- 28 Subash S, *et al.* Neuroprotective effects of berry fruits on neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*, 2014, 16: 1557-1566.
- 29 Singh M, *et al.* Challenges for research on polyphenols from foods in Alzheimer's disease: bioavailability, metabolism, and cellular and molecular mechanisms. *J Agric Food Chem*, 2008, 56: 4855-4873.
- 30 Li D, *et al.* Health benefits of anthocyanins and molecular mechanisms: update from recent decade. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57: 1729-1741.
- 31 Cristina PF, *et al.* Anthocyanins protect from complex I inhibition and APPswe mutation through modulation of the mitochondrial fission/fusion pathways. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862: 2110-2118.
- 32 Vepsäläinen S, *et al.* Anthocyanin-enriched bilberry and blackcurrant extracts modulate amyloid precursor protein processing and alleviate behavioral abnormalities in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem*, 2013, 24: 360-370.
- 33 Peixoto H, *et al.* Anthocyanin-rich extract of Acai (*Euterpe precatoria* Mart.) mediates neuroprotective activities in *Caenorhabditis elegans*. *J Funct Foods*, 2016, 26: 385-393.
- 34 Song WT (宋文婷). Neuro-protective effects of anthocyanins on cerebral ischemia reperfusion injury. Dalian: Dalian University of Technology (大连理工大学), MSc. 2013.
- 35 Santhakumar AB, *et al.* The potential of anthocyanin-rich Queen Garnet plum juice supplementation in alleviating thrombotic risk under induced oxidative stress conditions. *J Funct Foods*, 2015, 14: 747-757.
- 36 Doergea DR, *et al.* DNA adducts derived from administration of acrylamide and glycidamide to mice and rats. *Mutation Res*, 2005, 580: 131-141.
- 37 Gamboa da Costa G, *et al.* DNA adduct formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. *Chem Res Toxicol*, 2003, 16: 1328-1337.
- 38 Beland FA, *et al.* Carcinogenicity of acrylamide in B6C3F(1) mice and F344/N rats from a 2-year drinking water exposure. *Food Chem Toxicol*, 2013, 51: 149-159.
- 39 Tareke E, *et al.* Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem*, 2002, 50: 4998-5006.
- 40 Zhao MY, *et al.* Blueberry anthocyanins extract in E1 activation. *J Funct Foods*, 2015, 14: 95-101.
- 41 Wu QH (吴奇辉). Separation, lipid-lowering and anti-obesity activity of anthocyanins from purple potato. Hangzhou: Zhejiang University (浙江大学), PhD. 2014.
- 42 Kima HK, *et al.* Black soybean anthocyanins inhibit adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Nutr Res*, 2012, 32: 770-777.
- 43 Miyazak Ki, *et al.* Anthocyanins from purple sweet potato *Ipomoea batatas* cultivar ayamurasaki suppress the development of atherosclerotic lesions and both enhancements of oxidative stress and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in apolipoprotein E-deficient mice. *J Agric Food Chem*, 2008, 56: 11485-11492.
- 44 Niu HF (牛海峰). The effect of black rice anthocyanins on antasthmatic purpose. Yanbian: Yanbian University (延边大学), MSc. 2012.