

花青素药用价值研究进展

朱玉磊¹, 汪正鑫¹, 于文博¹, 盛文静¹, 汪余松¹, 王雪¹, 刘佳铭¹, 徐琤^{2*}, 宋有洪^{1*}

(1. 安徽农业大学农学院, 合肥 230036; 2. 景德镇学院经济管理学院, 景德镇 333400)

摘要: 为高效利用花青素资源、探索花青素新的利用途径、开发花青素新产品, 对 2000—2022 年间不同有关作物花青素含量、药用机制以及相关产品开发等进展, 进行系统地文献梳理。文献报道了花青素具有抗癌、抗炎症、抗肥胖和改善器官疾病等药用价值; 并且花青素也广泛存在于作物中, 其资源丰富、经济回报率高, 具有开发利用价值。但目前花青素药理机制尚未明晰, 产品开发力度还不够。因此在乡村振兴背景下, 现阶段需要应用包括作物学、药理学等多学科交叉研究手段, 深入阐明其药用价值机理。通过加大花青素相关产品与产业链开发, 助力乡村产业兴旺。

关键词: 花青素; 药用价值; 花青素产品; 乡村产业振兴; 农产品开发

中图分类号: Q946; R285 文献标识码: A 文章编号: 1672-352X (2023)06-1082-10

Research progress on medicinal values of anthocyanins

ZHU Yulei¹, WANG Zhengxin¹, YU Wenbo¹, SHENG Wenjing¹, WANG Yusong¹,
WANG Xue¹, LIU Jiaming¹, XU Cheng², SONG Youhong¹

(1. School of Agronomy, Anhui Agricultural University, Hefei 230036;

2. School of Economics and Management, Jingdezhen University, Jingdezhen 333400)

Abstract: In order to efficiently utilize anthocyanin resources, explore new ways of utilizing anthocyanin and developing anthocyanin products, we reviewed the literature on anthocyanin content, medicinal mechanism and development of anthocyanin products in different crops from 2000 to 2022. Anthocyanins have been shown to have anti-cancer, anti-inflammatory, anti-obesity, improvement of organ diseases and other medicinal values, and has a great industrial development value; interestingly, anthocyanins are widely found in crops, which are rich in resources and have a high economic rate of return. However, the mechanism of anthocyanins for pharmacological roles has not been elucidated. In addition, there are lack of valuable products. Therefore, it is necessary to combine crop science, pharmacology and other interdisciplinary research methods to clarify the mechanism of its medicinal value. Increasing the development of the industrial chain of anthocyanin-related products in rural revitalization will help provide employment opportunities, increase farmers' income and help rural industries flourish.

Key words: anthocyanin; medicinal value; anthocyanin products; revitalize rural industries; agricultural products development

花青素(anthocyanin)也称花色素, 属类黄酮类化合物, 是植物源水溶性天然色素, 广泛存在于被子植物与裸子植物中, 是许多植物果实、花朵和叶子呈色的原因^[1]。目前在自然界已鉴定出 600 多种花青素^[2], 常见的花青素衍生物有 6 种, 即天竺葵色素(pelargonidin)、矢车菊色素(cyanidin)、飞燕草色素(delphinidin)、芍药色素(peonidin)、牵牛花色素(petunidin)和锦葵色素(malvidin), 它们常与一个或

者多个单糖结合形成较为稳定的花色苷。花青素因其天然、抗氧化特性而被广泛应用于化妆品、食品与纺织着色等行业。近年来, 大量研究表明花青素具有相当不错的药用价值和保健作用, 如抗癌、抗炎症、抗衰老、抗肥胖、改善器官疾病和保护视力等^[3-4], 且花青素具有无毒、不致敏、不致畸和不致癌等特性, 这也是花青素优势所在^[5-6]。而我国首次确定健康成人花青素每天摄入量为 50 mg, 对于亚

收稿日期: 2022-10-31

基金项目: 安徽省自然科学基金(2208085MC59)资助。

作者简介: 朱玉磊, 博士, 讲师。E-mail: zhuyulei2011@126.com 汪正鑫, 硕士研究生。E-mail: aauwang@163.com

* 通信作者: 徐琤, 副教授。E-mail: jgzxc_2005@163.com 宋有洪, 博士, 教授。E-mail: uqysong@163.com

健康人群每天摄入 100 ~ 150 mg 为宜^[7]。作为重要的抗氧化剂,从生物活性、毒理学、生物利用度方面来看,花青素均是一种食用安全级的物质^[8]。但目前花青素资源相当丰富的农村地区,其开发利用程度不高,存在着一定的资源浪费。相信随着人们对于身体健康意识的提高,与服用药物相比,通过摄入花青素来预防疾病更容易被大众所接受。因此,未来花青素的应用前景将会十分广阔。同时,利用农副产品提取花青素也将会有利于农民增收。本文综合了 2000—2022 年的花青素研究相关文献,系统阐述了不同作物的花青素含量及药用机制,并分析目前花青素产品研发现状以及对未来花青素产业发展提出新的展望,以期对开发花青素新型可加工产品提供参考,并为乡村振兴提供创业新思路。

1 不同作物中的花青素含量比较

花青素虽来源广泛,但在不同作物中其含量不一(表 1),除受自身遗传因素影响外,花青素在合成过程中会受温度、光照强度及类型、养分和生长激素等影响^[9]。此外,由于花青素结构的不稳定性,其在加工和储存过程中也受到温度、pH、金属离子和光照等因素的影响而受到一定的损失^[10]。更为重

表 1 不同农产品中的花青素含量

Table 1 Anthocyanin contents in different agricultural products			
农产品分类	花青素含量/(mg·100 g ⁻¹)	参考文献	
粮食	紫玉米	50.7 ~ 2 630.0 FW	[18-19]
	黑米	10.0 ~ 493.0 FW	[20]
	紫色马铃薯	63.9 ~ 296.0 FW	[21-22]
	紫甘薯	51.5 ~ 174.7 FW	[23]
	黑豆	24.1 ~ 44.5 FW	[24-25]
水果	野樱莓	410.0 ~ 1 480.0 FW	[25-26]
	越橘	77.5 ~ 1 017.0 FW	[26-27]
	蓝莓	74.0 ~ 438.0 FW	[27-28]
	葡萄	45.9 ~ 325.8 FW	[29]
	蔓越莓	67.0 ~ 140.0 FW	[25-26]
	樱桃	66.4 ~ 122.0 FW	[25-26]
	覆盆子	39.4 ~ 68.0 FW	[25,30]
	草莓	9.2 ~ 63.4 FW	[31]
	李子	2.0 ~ 25.0 FW	[32]
	红醋栗	14.3 ~ 21.7 FW	[25-26]
	苹果	1.7 ~ 13.2 FW	[26]
	西柚	5.9 FW	[26]
	黑桑葚	1 130.0 DW	[32]
黑果枸杞	710.5 ~ 1 022.8 DW	[33]	
石榴	156.0 ~ 389.0 DW	[34]	
蔬菜	红心萝卜	32.0 ~ 100.1 FW	[25-26]
	茄子	7.5 ~ 85.7 FW	[25-26]
	紫甘蓝	39.0 ~ 75.1 FW	[26]
	紫洋葱	15.1 ~ 48.5 FW	[25-26]
	红菊苣	0.2 ~ 39.2 FW	[35-36]
	番茄	4.4 ~ 7.1 FW	[37]

注: 鲜重(fresh weight, FW), 干重(dry weight, DW)。

要的是,在农产品加工过程中,农业食品副产品大多是指农作物加工过程中留下的果皮、种子、果渣和叶子^[11],它们大多被加工成低附加值产品或直接丢弃,如加工成饲料和堆肥,这会造成一定的资源浪费和经济损失^[12]。尽管葡萄酒行业在该方面的研究比较成功,将其农副产品用来提取花青素、多酚和其他物质^[13],然而对于紫色玉米芯和苞叶、紫色茄子皮、紫色土豆皮和浆果皮/籽等副产品的开发和利用较少^[14-17]。因此,应加强该方面研究以促进开发农业食品副产品来获得高附加值的花青素,将会有利于农民增收。

2 花青素的药用机制

2.1 花青素的抗肿瘤作用

癌症是恶性肿瘤中最常见的一种,据统计 2020 年全球新发癌症病例数 1 929 万例,预测 2040 年将新发癌症病例相比较 2020 年会增加 900 多万例,增幅达 47%左右,将会对全球的公共卫生产生极大的挑战^[38]。研究发现从葡萄中提取的花青素可通过抑制核因子 K β (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)活化来阻碍下游分子参与癌症增殖、侵袭、粘连和血管生成^[39],同时还能够抑制其调控的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达(如 MMP-2、MMP-9 可破坏癌细胞侵袭的组织学屏障)来抑制结肠、胰腺和乳腺等部位的癌细胞侵袭与转移^[40-42]。此外,紫色马铃薯中的花青素可以通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导以及提高线粒体介导的细胞凋亡来减少结肠肿瘤干细胞数量,进而降低人体内肿瘤发生率^[43]。在食道癌方面,Peiffer 等^[44-45]通过动物试验发现覆盆子中的花青素能够显著抑制生物标志物的基因表达来缓解食道炎症,如环氧合酶 1(cyclooxygenase 1, COX-1)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、NF- κ B 和可溶性环氧化物水解酶(soluble epoxide hydrolase, sEH),以及改变白细胞介素(Interleukin, IL)中 IL1 β 、IL10、IL12 和正五聚蛋白 3(pentraxin 3, PTX3)的表达水平来缓解致癌物(N-亚硝基甲基苄胺)诱导的大鼠食管癌的发展;在甲状腺癌方面,Long 等^[46]研究发现桑葚中的花青素通过抑制蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)又称 Akt,哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)和核糖体蛋白 S6 的活化,进而抑制 Akt/mTOR 信号通路激活来诱导癌细胞凋亡和自噬依赖性细胞死亡,表明了花青素可用于辅助甲状腺癌患者治疗;在肝癌方面,蓝莓中的花青素在体内、外以剂量依赖性方式诱导人肝癌细胞(human

表 2 花青素药用机制
Table 2 Medicinal mechanism of anthocyanins

疾病	机制	参考文献
恶性肿瘤	乳腺癌	上调 <i>miR</i> -124 表达水平, 通过抑制 STAT3/VEGF 通路减弱血管生成 抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活化 [39] [40]
	胰腺癌	降低内源性生成的 ROS 水平, NF- κ B 以及下调 MMP-2、MMP-9 的 mRNA 表达水平 [41]
	结直肠癌	抑制 NF- κ B 通路来调控 MMP-2 和 MMP-9 表达进而抑制癌细胞侵袭抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导和提高线粒体介导的凋亡来减少结肠肿瘤干细胞数量 [42] [43]
	食道癌	调节 IL1 β 、IL10、IL12 表达, [44] 降低生物标志物 COX-2、iNOS、NF- κ B、sEH 和 PTX3 的表达 [45]
	甲状腺癌	抑制甲状腺癌细胞中的 Akt /mTOR 信号通路激活进而诱导细胞凋亡和自噬依赖性细胞死亡 [46]
	肝癌	下调 MALAT1 和 TUB γ 1 的 mRNA 表达水平, 上调 <i>miR</i> -125b 表达水平调节细胞周期蛋白, 损害细胞线粒体, 下调 MMP-2 和 MMP-9 表达水平 [47] [48]
	前列腺癌	下调 <i>Bax</i> 和 <i>Bcl-2</i> 基因表达水平, 刺激 ROS 的过度产生来诱导前列腺癌细胞凋亡减少人视网膜上皮细胞 ROS 生成, 增加线粒体氧化还原活性来减弱蓝光光导引起的线粒体氧化应激损伤; [51] 抑制 AP-1(c-fos/c-jun 亚基)的表达, 上调 NF- κ B(p65)表达和 I κ B- α 磷酸化, 以及降低 Caspase-1 表达 [52]
视觉系统疾病	视网膜损伤	抑制 AP-1(c-fos/c-jun 亚基)的表达, 上调 NF- κ B(p65)表达和 I κ B- α 磷酸化, 以及降低 Caspase-1 表达 [52]
	青光眼	有效降低患者眼压增加血清 ET-1 浓度 [53] [54]
	黄斑变性	减轻氧化损伤和上调五种结晶蛋白(α 晶 A 链、 β 晶 B2、 β 晶 A3、 α 晶 B 链和 γ 结晶蛋白 S)表达水平 [55]
循环系统疾病	高血压	抑制 MMP、血管紧张素转换酶活性, 激活内皮细胞中的层流剪切应激反应 [56] 降低了丙二醛含量, 调节脂质代谢异常, 增强抗氧化活性和减少动脉粥样硬化保护 NO 免受氧化破坏同时增强 NO 对血管平滑肌细胞增殖的抑制作用 [57] [58]
	冠状动脉疾病	降低了血清和心脏组织中 LDH、CK、TNF- α 、NO 和 TMAO 水平 [59] 通过稳定 HSF1 来下调 IGF-IIR 水平 [60]
消化系统疾病	心力衰竭	增加了 PINK1 表达, 并促进 PINK1 介导的线粒体自噬; [61] 抑制 NLRP3 炎症小体活化和 NF- κ B 的脱乙酰化 [63]
	肝脏疾病	抑制 NLRP3 炎症小体活化和 NF- κ B 的脱乙酰化 [63]
	溃疡性结肠炎	抑制 IL-6 和 IL-17 表达、结肠 MPO 活性和特定致病菌的相对丰度 [64] 胃溃疡 上调 COX-1 基因表达水平、提高 CAT、SOD 和 GSH-Px 活性, 并减少了 MMP-9 表达 [65]
内分泌系统疾病	糖尿病	激活 PI3K / AKT 信号通路来减轻 HepG2 细胞的胰岛素抵抗 [66]
	肥胖病	下调 TNF- α 、IL-6 和 NF- κ B 基因的表达水平 [67]
神经系统疾病	阿兹尔海默病	调节 PI3K / Akt / GSK3 通路, 从而激活下游内源性抗氧化剂 Nrf2 / HO-1 通路及其靶基因来减轻 A β O 诱导的神经毒性 [69] 抑制 ROS 和 NO 产生, 调节 Bcl-2 和 Bax 的表达 [70]
	帕金森病	降低炎症标志物(p-NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β)水平来预防神经炎症, 并通过降低 Bax、细胞色素 c、半胱天冬酶-3 和 PARP-1 的表达来减少神经元凋亡 [72]
	多发性硬化症	缓解脑桥白细胞介素诱导的炎症, 抑制 ROS 产生, 降低离子泵活性 [74]
免疫系统疾病	过敏性疾病	减少 IL-4、IL-5、IL-13 产生, 抑制炎症细胞浸润抑制 IL-6 和 TNF- α 等炎性细胞因子的分泌, 抑制 NF- κ B 磷酸化 [76] [77]
	自身免疫性疾病	通过减轻氧化应激来抑制 iNF- κ B 信号传导进而减少 IL-17 的表达 [78]

注: 核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B), 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP), 环氧合酶 1(cyclooxygenase1, COX-1), 诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS), 正五聚蛋白 3(pentraxin3, PTX3), 活性氧(reactive oxygen species, ROS), 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB), 哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR), 人肝癌细胞(human hepatocellular carcinomas, HepG2), Bcl-2 相关 X 蛋白(BCL2-associated X, Bax), B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2), 血清内皮素-1(endothelin-1, ET-1), 丙二醛(malondialdehyde, MDA), 内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS), 阿霉素(doxorubicin, DOX), 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH), 肌酸激酶(creatine kinase, CK), 热休克因子(heat shock factor 1, HSF1), 胰岛素样生长因子 II 受体(insulin-like growth factor-II receptor, IGF-IIR), 线粒体外膜蛋白 PINK1 (PTEN induced putative kinase 1), 结肠髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO), 聚酮合成酶(polyketide synthase, pks), 过氧化氢酶(catalase, CAT), 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px), 糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β), 糖原合酶 2(glycogen synthase 2, GYS2), 细胞辅助型 T 细胞(T helper cell, Th)。

hepatoellular carcinomas, HepG2) 凋亡。但抑制机制可能与多种途径有关, 例如线粒体凋亡途径、ROS/MAPK 信号传导途径、PTEN/AKT 信号传导途径和 VEGF/MMP 信号通路, 从而导致癌细胞周期、增殖和迁移发生变化^[47-48]; 在前列腺癌方面, 枸杞中的花青素可通过调节 Bcl-2 相关 X 蛋白 (BCL2-Associated X, Bax) 和 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达来改变线粒体膜通透性, 进而减弱癌细胞对于凋亡的抵抗性。同时还能够激活 PTEN 基因, 刺激 ROS 的过度产生来诱导 DU-145 细胞的凋亡。因此植物源花青素也被认为是预防或治疗前列腺癌的潜在抗增殖剂^[49]。

2.2 花青素在视觉系统疾病中的作用

《柳叶刀—全球健康》发表题为“全球眼健康特邀重大报告”中指出: 截至 2020 年, 全球已有 11 亿人患有视力损伤, 若不加以控制, 至 2050 年将会高达 18 亿^[50]。其中视网膜光化学损伤是由光氧化应激诱导感光细胞发生凋亡而引起的视力损伤。而花青素可减少 ROS 生成和保持线粒体氧化还原活性的能力, 减弱蓝光介导引起的线粒体氧化应激损伤, 这在 Yacout^[51]和 Jia^[52]等的动物试验中得到证明; 青光眼是导致人类失明的三大致盲眼病之一, 病理性眼压增高、视神经供血不足是其发病的原发危险因素。Ohguro 等^[53]研究发现相比较对照组, 服用花青素(50 mg·d⁻¹) 4 周后的受试者眼压平均水平有所降低, 表明黑醋栗中的花青素对病理性眼压增高具有一定的缓解作用。同时还发现黑醋栗中的花青素可通过调节血清内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)浓度来缓解视神经供血不足的问题, 进而减少发病率^[54]。年龄相关性黄斑变性是老年人群失明的主要原因之一, 其致病因素与视网膜色素上皮氧化损伤以及视网膜神经系统受损有关。Xing 等^[55]通过动物试验发现喂食花青素的大鼠视网膜中的丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平显著降低, 且蛋白质组学分析显示保护视网膜神经节细胞的 5 种结晶蛋白(α 晶 A 链、 β 晶 B2、 β 晶 A3、 α 晶 B 链和 γ 结晶蛋白 S)的表达量分别增加了 7.38、7.74、15.30、4.86 和 9.14 倍, 结果表明樱桃中的花青素可通过减轻氧化损伤和上调结晶蛋白来保护其神经系统进而缓解大鼠视网膜损伤。

2.3 花青素在循环系统疾病中的作用

循环系统疾病多指由于高脂血症、血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压等所导致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病, 具有高患病率、高致残率和高死亡率的特点。在高血压方面, 花青素改善内皮功能作用与内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶

(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和 Akt 有关, 可通过提高 NO 生物利用率来改善血管舒张和血液循环以及影响蛋白激酶来抵消血管炎症和氧化应激。此外花青素还能够抑制 MMP 和血管紧张素转换酶的活性来改善患者的收缩压和舒张压^[56]。在冠状动脉疾病方面, Jiang 等^[57]通过动物试验研究发现喂食花青素组其总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白-胆固醇水平以及动脉粥样硬化指数显著降低, 结果表明黑桑葚中的花青素通过调节异常脂质代谢来减弱胆固醇、脂肪沉积在动脉中形成以及保护 NO 免受氧化破坏, 提高 NO 生物利用率来减少动脉粥样硬化病变^[58]; 在心脏衰竭方面, Tang 等^[59]研究发现花青素在体外实验中可减少阿霉素(doxorubicin, DOX)诱导的 NO 和 TNF- α 的过度释放, 以及心肌损伤引起的氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和肌酸激酶(creatine kinase, CK)的分泌。在体内实验中, 花青素可显著降低心脏组织中 NO 和 MDA 水平来缓解 DOX 的心脏毒性, 提示紫薯中的花青素具有对心脏病理变化的保护作用。此外, 研究发现 DOX 诱导的 IGF-IIR 积累也可引起心肌细胞凋亡, 花青素可通过稳定热休克因子(heat shock factor 1, HSF1)来降低胰岛素样生长因子 II 受体(insulin-like growth factor-II receptor, IGF-IIR)表达以减少心肌细胞凋亡, 研究结果表明花青素可保护心肌母细胞免受 DOX 诱导损伤^[60]。因此, 植物源花青素可作为心力衰竭潜在的另一种治疗方法。

2.4 花青素在消化系统疾病中的作用

非酒精性脂肪性肝病是全球肝病的主要原因, 可发展为非酒精性脂肪性肝炎和肝硬化, 或直接发展为肝细胞癌, 目前尚无有效药物治疗, 其标志组织学特征是肝脂肪变性和肝细胞中脂质的相应过剩继而导致的氧化应激和炎症。研究发现花青素可促进线粒体外膜蛋白 PINK1 (PTEN induced putative kinase 1)与 parkin (E3 ubiquitin-protein ligase parkin)表达来增加 PINK1 介导的线粒体自噬来清除受损的线粒体, 进而缓解肝脏脂肪变性, 降低肝脏氧化应激和 NLRP3 炎症小体活化, 以发挥治疗非酒精性脂肪性肝病的作用^[61]; 酒精性脂肪肝是由长期酗酒引起的, 是全球肝病的主要原因。各种形式的酒精性肝病多与肝脏炎症有关^[62]。研究发现日常膳食水平下, 花青素可使 NLRP3 炎症小体失活和 NF- κ B 的乙酰化来缓解酒精引起的肝脏炎症, 提示摄入花青素可减轻由过量摄入酒精和饮酒引起的肝损伤^[63]。溃疡性结肠炎是炎症性肠病的一种主要形式, 在全

球范围内呈上升趋势,目前治疗方式具有一定副作用,如抗击感染的能力下降。Li等^[64]研究发现花青素可抑制IL-6和IL-17的表达,降低结肠髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性以及减少大肠杆菌(*Escherichia Coli*, *E.coli*)和携带聚酮合成酶(polyketide synthase, PKS)大肠杆菌等特定致病菌的相对丰度。紫色马铃薯中的花青素可以通过调节肠道微生物组、减轻氧化应激和减少炎症标志物等途径来缓解溃疡性结肠炎;炎症细胞浸润和氧化应激是胃溃疡发生的重要原因,花青素可通过上调COX-1基因表达水平,并降低MMP-9表达来缓解炎症,同时增加抗氧化酶系统中的过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性来减轻氧化应激,提示花青素具有治疗或预防胃溃疡作用^[65]。

2.5 花青素在内分泌系统疾病中的作用

糖尿病主要是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损,或两者兼有引起。其发病率在全球范围内迅速增加,已成为21世纪的主要健康负担。Yan等^[66]研究发现在体外试验中花青素能够使HepG2中Akt和糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)的磷酸化,导致糖原合酶2(glycogen synthase 2, GYS2)的上调,同时葡萄糖消耗、葡萄糖摄取和糖原含量显著增加。在体内,花青素可显著降低空腹血糖、血清胰岛素、瘦素、甘油三酯和胆固醇水平。有研究结果表明桑葚中的花青素可以通过激活PI3K/AKT途径减轻HepG2细胞的胰岛素抵抗能力来改善二型糖尿病。世界卫生组织已将肥胖认定为全球成年人最大的慢性疾病,将其列为世界四大医学社会问题之一。目前应用于治疗肥胖的药物效果不明显且副作用较多,为此寻找并开发一种新型药物来治疗肥胖具有重要意义。Wu等^[67]发现覆盆子花青素显著降低了血清SOD和GSH-PX活性和粪便丁酸水平,显著降低了血清和肝脏脂质谱,并显著下调了TNF α 、IL-6和NF- κ B基因表达水平,这表明覆盆子中的花青素可以通过减轻氧化应激和调节脂质代谢来改善饮食诱导的肥胖。

2.6 花青素在神经系统疾病中的作用

阿尔茨海默病是最常见的年龄相关性神经退行性疾病,其神经病理学特征包括老年斑块、神经原纤维缠结、突触功能障碍和大脑神经变性^[68]。研究发现膳食中的花青素可调节PI3K/Akt/GSK3途径,从而激活下游内源性抗氧化剂Nrf2/HO-1途径及其靶基因来降低A β O诱导的氧化应激。在体外,花青

素作为有效的抗氧化剂神经保护剂,通过PI3K/Akt/Nrf2依赖性途径预防神经变性。此外,花青素还具有改善与记忆相关的突触蛋白标记物的作用,可预防进行性神经退行性的疾病^[69]。帕金森病(parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统变性疾病,在老年人中多见,最主要的病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元的变性死亡,研究发现遗传因素、环境因素、年龄老化和氧化应激等均可能参与PD多巴胺能神经元的变性死亡过程^[70]。花青素通过抗氧化和抗凋亡作用来缓解多巴胺能神经元损伤,如抑制ROS和NO产生,调节Bcl-2和Bax的表达^[71],此外还可抑制神经炎症和神经变性来预防PD,如降低炎症标志物(p-NF- κ B, TNF- α 和IL-1 β)的水平来预防神经炎症,并通过降低Bax、细胞色素c、半胱天冬酶-3和PARP-1的表达来减少神经元凋亡^[72]。多发性硬化症是最常见的一种中枢神经脱髓鞘疾病,由于髓鞘的丧失和少突胶质细胞的死亡导致轴突的神经传递受损,同时增加轴突氧化应激和炎症损伤的易感性^[73]。Carvalho等^[74]通过动物试验发现喂食花青素后可减少炎症细胞浸润,降低促炎因子水平,恢复离子泵活性并保护细胞成分免受脱髓鞘引起的炎症和氧化损伤。过敏性哮喘是一种慢性炎症性气道疾病,其特征为炎症性嗜酸性粒细胞浸润增加、黏液分泌过多、气道反应性过高以及多种促炎性辅助型T细胞2(T Helper Cell 2, Th2)相关细胞因子的过度生成^[75]。Jeon等^[76]研究发现五味子中的花青素抑制了炎症细胞浸润和肺组织中黏液的过度产生,同时减少了IL-4、IL-5和IL-13的产生来缓解过敏性气道炎症。此外还发现花青素通过抑制IL-6和TNF- α 等炎性细胞因子的分泌以及NF- κ B的磷酸化来改善特异性皮炎^[77]。在自身免疫性疾病中,类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)最为常见,致病因子主要与氧化应激和炎症反应有关,其中辅助型T细胞17(T helper cell 17, Th17)是参与RA发病机制和进展的主要辅助性T细胞之一。Min等^[78]研究发现口服黑豆中的花青素在体内显示出抗关节炎作用,且在体外相关活性也很明显。花青素在体外和体内减少了Th17细胞数量,并通过抑制NF- κ B通路信号传导来下调相关促炎细胞因子的表达。此外花青素还抑制了破骨细胞生成并降低了氧化应激水平。因此,口服花青素用于治疗炎症性关节炎(包括RA)的同时可能会提供附加的有益效果。

3 花青素产品

目前,花青素产品在全球的销售额已达58亿美

元且呈上升态势。在 2000—2022 年间我国关于植物领域花青素专利申请共 1 750 条(图 1), 2000—2009 年为缓慢增长期, 2009 年仅有 18 条。2010—2018 年为快速增长期, 由 2010 年的 14 条增至 2017 年的 166 条, 这说明花青素已受到广泛关注。2018—2020 年期间, 专利数量有所下降, 由 2018 年的 204 条降至 2020 年的 183 条, 但 2022 年又为 213 条(不完全统计), 总体呈现为缓慢增长。虽然我国对于花青素的研究开发较晚, 多以粗制品为主, 或作为原料销往海外, 但随着人民生活水平日益提高, 以及对于

绿色、健康意识的增强, 花青素的应用前景将会十分广阔。本研究收集整理近年来有关花青素的产品及专利, 进行了初步的分类。按照其用途大致可分为产品冲泡茶饮、药用保健、即食饮料、美体护肤、着色剂、养殖物资以及其他(表 3)。不难看出, 目前市场上有关花青素产品多为茶饮、养殖物资等低附加值产品, 在医药方面开发相应的产品还具有很大空间。日后, 对于花青素的研究将更加深入。花青素相关产品所涉及的范围将会更广, 花青素产品的开发也将会更具有深度。

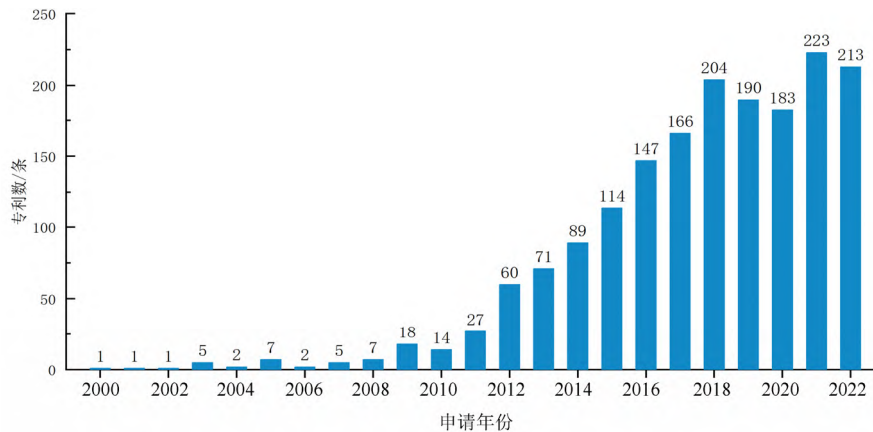


图 1 植物花青素专利年度申请趋势

Figure 1 Annual patent application trends for plant anthocyanins

表 3 花青素产品开发详细信息

Table 3 Details on anthocyanin products, patents and inventor at different years

用途	产品及专利号	发明人	公开年份
冲泡茶饮料	速溶黑枸杞饮料 1710301327.6	谢晓亮等 ^[79]	2017
	菊粉花青素饮料 1810107971.4	周文婷等 ^[80]	2018
	果蔬杂粮固体饮料 1910351079.5	洪佳敏等 ^[81]	2019
	花青素玉米芯茶 2010480610.1	李志伟等 ^[82]	2020
药用保健	蓝莓花青素苷元口服液 1610160610.7	刘静波等 ^[83]	2016
	纯蜂蜜花青素酵素营养液 1711200080.5	周人等 ^[84]	2018
	护眼软糖 1910065219.2	程彦等 ^[85]	2019
	功能性益生菌剂 2110683535.3	肖宏等 ^[86]	2021
即食饮料	抗疲劳饮料 1410680218.6	王慎君 ^[87]	2016
	紫薯花青素饮料 1710632267.6	徐飞等 ^[88]	2017
	航天员专用天然苏打水 1710955425.1	王振宇等 ^[89]	2018
	粉色复合果味饮料 1910247488.0	宁崇等 ^[90]	2019
美体护肤	花青素悦颜片 1310443925.9	彭桂华等 ^[91]	2014
	花青素保湿霜 1610018756.8	尹卫群等 ^[92]	2016
	越橘花青素配方眼贴 2110359388.4	彭亮宇等 ^[93]	2021
	蓝莓花青素防晒泥膏 2110420201.7	孙云起 ^[94]	2021
着色剂	彩色保健藕粉 1310013201.0	童晓青等 ^[95]	2013
	植物彩色盐制品 1910286454.2	刘焯等 ^[96]	2019
养殖物资	无墨喷印技术制备的可变色智能感应面料 1910144851.6	林佳 ^[97]	2019
	花青素抗病鳖饲料 1510691399.7	樊德喜 ^[98]	2016
其他	降低猪肉胆固醇的饲料预制剂 1910654484.4	李同刚等 ^[99]	2019
	花青素马卡龙 1711214414.4	苏婷婷 ^[100]	2019
	花青素抑菌洗手液 1910978470.8	李伟等 ^[101]	2020
	蓝莓花青素可食性复合膜 2110283825.9	王利强等 ^[102]	2021

4 总结与展望

通过众多学者对花青素抗病机制研究,提示花青素具有很好的治疗和预防疾病的作用,使得花青素在医药与食品等行业上有着巨大的开发潜力与应用价值。同时花青素因其天然、无毒等特性受到制药和食品行业的青睐,消费者愿意以更高的价格购买。但研究发现花青素自身的稳定性会影响其药代动力学特性中的生物利用度,进而影响花青素的生物活性。有趣的是,近年来花青素封装技术和偶联反应研究的兴起被认为是提高花青素稳定性和生物利用度的有效策略,并取得了很好的效果。

此外花青素已作为食物中的一部分参与日常饮食当中,与治疗疾病的药物相比,花青素服用起来不痛苦且作用明显,更容易被患者接受。目前,对花青素药用价值的研究已经从药理作用、动物体外实验等方面延伸到了作用机制、信号通路及医药卫生等领域,但是在体内及临床试验较少,需进一步地研究,以期在医药、食品行业上有更大的创新。

虽然花青素来源广泛,但在农产品加工过程当中,许多副产品多半作为废物丢弃或者作为低价值的饲料加工,存在着巨大的花青素资源浪费,如紫玉米穗轴、苞叶、紫甘薯皮、茄子皮、浆果皮和籽等。且大众对于花青素利用价值认识不足,花青素产品对于产业的贡献度不高。为此,加大花青素产品的开发力度,不但有助于农民增收,还将有助于乡村产业创新。花青素药用价值、保健作用的开发利用可从以下3个方面着手:

第一,重点探索花青素保健药用机理、挖掘花青素新功效、研发新型花青素产品、推进花青素临床应用等,以花青素价值综合利用为依据,选育具有高附加值的新品种;

第二,优化花青素提取方法、纯化工艺,使得花青素产业化生产安全、高效,开发、优化花青素测量方法,能够高效快速估算出花青素的含量;

第三,促进基因工程在作物育种上的应用,改良作物的同时选育优质品种,以提高作物花青素含量及种类供人们使用。

总之,在国家乡村振兴战略下,花青素药用价值开发将会更具潜力,也将有利于农民增收与乡村建设。

参考文献:

- [1] GLOVER B J, MARTIN C. Anthocyanins[J]. *Curr Biol*, 2012, 22(5): R147-R150.
- [2] SMERIGLIO A, BARRECA D, BELLOCCO E, et al. Chemistry, pharmacology and health benefits of anthocyanins[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(8): 1265-1286.
- [3] 田野, 殷中琼, 唐茜. 紫嫣茶中花青素水提工艺及其提取物抗癌活性[J]. *安徽农业大学学报*, 2019, 46(1): 1-7.
- [4] KHOO H E, AZLAN A, TANG S T, et al. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits[J]. *Food Nutr Res*, 2017, 61(1): 1361779.
- [5] 梁婕, 张颖, 俞萍, 等. 杨梅花青素的安全性评价研究[J]. *环境与健康杂志*, 2016, 33(9): 820-823.
- [6] 谭壮生, 李芳, 张懿. 花青素遗传毒性初步研究[J]. *首都公共卫生*, 2012, 6(4): 178-181.
- [7] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量速查手册: 2013版[M]. 北京: 中国标准出版社, 2014.
- [8] 乔廷廷, 郭玲. 花青素来源、结构特性和生理功能的研究进展[J]. *中成药*, 2019, 41(2): 388-392.
- [9] ALAPPAT B, ALAPPAT J. Anthocyanin pigments: beyond aesthetics[J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5500.
- [10] YANG P, YUAN C L, WANG H, et al. Stability of anthocyanins and their degradation products from cabernet sauvignon red wine under gastrointestinal pH and temperature conditions[J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 354.
- [11] PANZELLA L, MOCCIA F, NASTI R, et al. Bioactive phenolic compounds from agri-food wastes: an update on green and sustainable extraction methodologies[J]. *Front Nutr*, 2020, 7: 60.
- [12] ZHANG H B, WANG L, DEROLES S, et al. New insight into the structures and formation of anthocyanic vacuolar inclusions in flower petals[J]. *BMC Plant Biol*, 2006, 6: 29.
- [13] FERMOSE F G, SERRANO A, ALONSO-FARIÑAS B, et al. Valuable compound extraction, anaerobic digestion, and composting: a leading biorefinery approach for agricultural wastes[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(32): 8451-8468.
- [14] PATARO G, BOBINAITĚ R, BOBINAS Ć, et al. Improving the extraction of juice and anthocyanins from blueberry fruits and their by-products by application of pulsed electric fields[J]. *Food Bioprocess Technol*, 2017, 10(9): 1595-1605.
- [15] CONDURACHE LAZĂR N N, CROITORU C, ENACHI E, et al. Eggplant peels as a valuable source of anthocyanins: extraction, thermal stability and biological activities[J]. *Plants (Basel)*, 2021, 10(3): 577.
- [16] FERNANDEZ-AULIS F, HERNANDEZ-VAZQUEZ L, AGUILAR-OSORIO G, et al. Extraction and identification of anthocyanins in corn cob and corn husk from cacahuacintle maize[J]. *J Food Sci*, 2019, 84(5): 954-962.
- [17] LAMANAUSKAS N, PATARO G, BOBINAS Ć, et al. Impact of pulsed electric field treatment on juice yield and recovery of bioactive compounds from raspberries and their by-products[J]. *Zemdirbyste-Agriculture*, 2016, 103(1): 83-90.
- [18] PAVEL S, DEEPAK K, VIJAY S. Techno-economic feasibility analysis of blue and purple corn processing for anthocyanin extraction and ethanol production using modified dry grind process[J]. *Ind Crops Prod*, 2018, 115: 78-87.
- [19] HONG H T, PHAN A D T, O'HARE T J. Temperature and

- maturity stages affect anthocyanin development and phenolic and sugar content of purple-pericarp supersweet sweetcorn during storage[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(3): 922-931.
- [20] RYU S N, PARK S Z, HO C T. High performance liquid chromatographic determination of anthocyanin pigments in some varieties of black rice[J]. *J Food Drug Anal*, 1998, 6(4): 729-736.
- [21] JANSEN G, FLAMME W. Coloured potatoes (*Solanum tuberosum* L.)-anthocyanin content and tuber quality[J]. *Genet Resour Crop Evol*, 2006, 53(7): 1321-1331.
- [22] PUÉRTOLAS E, CREGENZÁN O, LUENGO E, et al. Pulsed-electric-field-assisted extraction of anthocyanins from purple-fleshed potato[J]. *Food Chem*, 2013, 136(3/4): 1330-1336.
- [23] STEED L E, TRUONG V D. Anthocyanin content, antioxidant activity, and selected physical properties of flowable purple-fleshed sweet potato purees[J]. *J Food Sci*, 2008, 73(5): S215-S221.
- [24] MACZ-POP G A, RIVAS-GONZALO J C, PÉREZ-ALONSO J J, et al. Natural occurrence of free anthocyanin aglycones in beans (*Phaseolus vulgaris* L.)[J]. *Food Chem*, 2006, 94(3): 448-456.
- [25] WU X L, BEECHER G R, HOLDEN J M, et al. Concentrations of anthocyanins in common foods in the United States and estimation of normal consumption[J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(11): 4069-4075.
- [26] KOPONEN J M, HAPPONEN A M, MATTILA P H, et al. Contents of anthocyanins and ellagitannins in selected foods consumed in Finland[J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(4): 1612-1619.
- [27] MÜLLER D, SCHANTZ M, RICHLING E. High performance liquid chromatography analysis of anthocyanins in bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.), blueberries (*Vaccinium corymbosum* L.), and corresponding juices[J]. *J Food Sci*, 2012, 77(4): C340-C345.
- [28] SHIBATA Y, OHARA K, MATSUMOTO K, et al. Total anthocyanin content, total phenolic content, and antioxidant activity of various blueberry cultivars grown in togane, Chiba prefecture, Japan[J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2021, 67(3): 201-209.
- [29] KAPUSTA I, CEBULAK T, OSZMIAŃSKI J. The anthocyanins profile of red grape cultivars growing in south-east Poland (Subcarpathia region)[J]. *J Food Meas Charact*, 2017, 11(4): 1863-1873.
- [30] WANG S Y, LIN H S. Antioxidant activity in fruits and leaves of blackberry, raspberry, and strawberry varies with cultivar and developmental stage[J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48(2): 140-146.
- [31] KIM S K, KIM D S, KIM D Y, et al. Variation of bioactive compounds content of 14 oriental strawberry cultivars[J]. *Food Chem*, 2015, 184: 196-202.
- [32] CHEN H, YU W S, CHEN G, et al. Antinociceptive and antibacterial properties of anthocyanins and flavonols from fruits of black and non-black mulberries[J]. *Molecules*, 2017, 23(1): 4.
- [33] 董雨荷. 黑果枸杞花青素提取及抑菌、抗氧化机制的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [34] KHANAVI M, MOGHADDAM G, OVEISI M R, et al. Hyperoside and anthocyanin content of ten different pomegranate cultivars[J]. *Pak J Biol Sci*, 2013, 16(13): 636-641.
- [35] SINKOVIČ L, DEMŠAR L, ŽNIDARČIČ D, et al. Phenolic profiles in leaves of chicory cultivars (*Cichorium intybus* L.) as influenced by organic and mineral fertilizers[J]. *Food Chem*, 2015, 166: 507-513.
- [36] FROND A D, IUHAS C I, STIRBU I, et al. Phytochemical characterization of five edible purple-reddish vegetables: anthocyanins, flavonoids, and phenolic acid derivatives[J]. *Molecules*, 2019, 24(8): 1536.
- [37] BLANDO F, BERLAND H, MAIORANO G, et al. Nutraceutical characterization of anthocyanin-rich fruits produced by Sun black tomato line[J]. *Front Nutr*, 2019, 6: 133.
- [38] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2): 1-14.
- [39] MA X, NING S L. Cyanidin-3-glucoside attenuates the angiogenesis of breast cancer via inhibiting STAT3/VEGF pathway[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(1): 81-89.
- [40] PARAMANANTHAM A, KIM M J, JUNG E J, et al. Pretreatment of anthocyanin from the fruit of *Vitis coignetiae* pulliat acts as a potent inhibitor of TNF- α effect by inhibiting NF- κ B-regulated genes in human breast cancer cells[J]. *Molecules*, 2020, 25(10): 2396.
- [41] KUNTZ S, KUNZ C, RUDLOFF S. Inhibition of pancreatic cancer cell migration by plasma anthocyanins isolated from healthy volunteers receiving an anthocyanin-rich berry juice[J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56(1): 203-214.
- [42] YUN J W, LEE W S, KIM M J, et al. Characterization of a profile of the anthocyanins isolated from *Vitis coignetiae* Pulliat and their anti-invasive activity on HT-29 human colon cancer cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(3): 903-909.
- [43] CHAREPALLI V, REDDIVARI L, RADHAKRISHNAN S, et al. Anthocyanin-containing purple-fleshed potatoes suppress colon tumorigenesis via elimination of colon cancer stem cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(12): 1641-1649.
- [44] PEIFFER D S, WANG L S, ZIMMERMAN N P, et al. Dietary consumption of black raspberries or their anthocyanin constituents alters innate immune cell trafficking in esophageal cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(1): 72-82.
- [45] PEIFFER D S, ZIMMERMAN N P, WANG L S, et al. Chemoprevention of esophageal cancer with black raspberries, their component anthocyanins, and a major anthocyanin metabolite, protocatechuic acid[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014, 7(6): 574-584.
- [46] LONG H L, ZHANG F F, WANG H L, et al. Mulberry anthocyanins improves thyroid cancer progression mainly by inducing apoptosis and autophagy cell death[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2018, 34(5): 255-262.
- [47] MATBOLI M, HASANIN A H, HUSSEIN R, et al. Cyanidin 3-glucoside modulated cell cycle progression in liver precancerous lesion, *in vivo* study[J]. *World J Gastro*

- enterol, 2021, 27(14): 1435-1450.
- [48] WANG Y H, LIN J, TIAN J L, et al. Blueberry malvidin-3-galactoside suppresses hepatocellular carcinoma by regulating apoptosis, proliferation, and metastasis pathways *in vivo* and *in vitro*[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(2): 625-636.
- [49] LI Z L, MI J, LU L, et al. The main anthocyanin monomer of *Lycium ruthenicum* Murray induces apoptosis through the ROS/PTEN/PI3K/Akt/caspase 3 signaling pathway in prostate cancer DU-145 cells[J]. *Food Funct*, 2021, 12(4): 1818-1828.
- [50] 吕建中. 面对眼健康危机, 共生、共享、共荣的视光生态圈雏形已现[J]. *中国眼镜科技杂志*, 2021(4): 25-27.
- [51] YACOUT S M, GAILLARD E R. The anthocyanins, oenin and callistephin, protect RPE cells against oxidative stress[J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(2): 590-599.
- [52] JIA H, CHEN W, YU X P, et al. Black rice anthocyanidins prevent retinal photochemical damage via involvement of the AP-1/NF- κ B/Caspase-1 pathway in Sprague-Dawley rats[J]. *J Vet Sci*, 2013, 14(3): 345-353.
- [53] OHGURO H, OHGURO I, YAGI S. Effects of black currant anthocyanins on intraocular pressure in healthy volunteers and patients with glaucoma[J]. *J Ocular Pharmacol Ther*, 2013, 29(1): 61-67.
- [54] YOSHIDA K, OHGURO I, OHGURO H. Black currant anthocyanins normalized abnormal levels of serum concentrations of endothelin-1 in patients with glaucoma[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(5): 480-487.
- [55] XING Y, LIANG S, ZHAO Y Y, et al. Protection of *Aronia melanocarpa* fruit extract from sodium-iodate-induced damages in rat retina[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4411.
- [56] HÜGEL H M, JACKSON N, MAY B, et al. Polyphenol protection and treatment of hypertension[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(2): 220-231.
- [57] JIANG Y, DAI M, NIE W J, et al. Effects of the ethanol extract of black mulberry (*Morus nigra* L.) fruit on experimental atherosclerosis in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 200: 228-235.
- [58] IGNARRO L J, BYRNS R E, SUMI D, et al. Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide[J]. *Nitric Oxide*, 2006, 15(2): 93-102.
- [59] TANG S X, KAN J, SUN R, et al. Anthocyanins from purple sweet potato alleviate doxorubicin-induced cardiotoxicity *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(9): e13869.
- [60] HUANG P C, KUO W W, SHEN C Y, et al. Anthocyanin attenuates doxorubicin-induced cardiomyotoxicity via estrogen receptor- α/β and stabilizes HSF1 to inhibit the IGF-IIR apoptotic pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1588.
- [61] LI X W, SHI Z, ZHU Y W, et al. Cyanidin-3-O-glucoside improves non-alcoholic fatty liver disease by promoting PINK1-mediated mitophagy in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(15): 3591-3607.
- [62] CRABB D W, IM G Y, SZABO G, et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2020, 71(1): 306-333.
- [63] ZHOU Y J, WANG S F, WAN T, et al. Cyanidin-3-O- β -glucoside inactivates NLRP3 inflammasome and alleviates alcoholic steatohepatitis via SirT1/NF- κ B signaling pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 334-341.
- [64] LI S Y, WANG T M, WU B N, et al. Anthocyanin-containing purple potatoes ameliorate DSS-induced colitis in mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 93: 108616.
- [65] FAGUNDES F L, PEREIRA Q C, ZARRICUETA M L, et al. Malvidin protects against and repairs peptic ulcers in mice by alleviating oxidative stress and inflammation[J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3312.
- [66] YAN F J, DAI G H, ZHENG X D. Mulberry anthocyanin extract ameliorates insulin resistance by regulating PI3K/AKT pathway in HepG2 cells and db/db mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 36: 68-80.
- [67] WU T, YANG L, GUO X Q, et al. Raspberry anthocyanin consumption prevents diet-induced obesity by alleviating oxidative stress and modulating hepatic lipid metabolism[J]. *Food Funct*, 2018, 9(4): 2112-2120.
- [68] ROYCHAUDHURI R, YANG M F, HOSHI M M, et al. Amyloid beta-protein assembly and Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(8): 4749-4753.
- [69] ALI T, KIM T, REHMAN S U, et al. Natural dietary supplementation of anthocyanins via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 pathways mitigate oxidative stress, neurodegeneration, and memory impairment in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7): 6076-6093.
- [70] MANDEL S, GRÜNBLATT E, RIEDERER P, et al. Neuroprotective strategies in Parkinson's disease: an update on progress[J]. *CNS Drugs*, 2003, 17(10): 729-762.
- [71] KIM H G, JU M S, SHIM J S, et al. Mulberry fruit protects dopaminergic neurons in toxin-induced Parkinson's disease models[J]. *Br J Nutr*, 2010, 104(1): 8-16.
- [72] KHAN M S, ALI T, KIM M W, et al. Anthocyanins improve Hippocampus-dependent memory function and prevent neurodegeneration via JNK/Akt/GSK3 β signaling in LPS-treated adult mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(1): 671-687.
- [73] IRVINE K A, BLAKEMORE W F. Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 6): 1464-1477.
- [74] CARVALHO F B, GUTIERRES J M, BOHNERT C, et al. Anthocyanins suppress the secretion of proinflammatory mediators and oxidative stress, and restore ion pump activities in demyelination[J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(4): 378-390.
- [75] BARNES P J. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(7): 454-466.
- [76] JEON Y D, AYE A Y, SONG Y J, et al. Cyanidin 3-rutinoside, an anthocyanin pigment of *Schisandra chinensis* baill, inhibits allergic inflammation[J]. *J Med*

- Food, 2019, 22(7): 703-712.
- [77] MA B H, WU Y F, CHEN B L, et al. Cyanidin-3-O- β -glucoside attenuates allergic airway inflammation by modulating the IL-4R α -STAT6 signaling pathway in a murine asthma model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 1-10.
- [78] MIN H K, KIM S M, BAEK S Y, et al. Anthocyanin extracted from black soybean seed coats prevents autoimmune arthritis by suppressing the development of Th17 cells and synthesis of proinflammatory cytokines by such cells, via inhibition of NF- κ B[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0138201.
- [79] 谢晓亮, 贾东升, 温春秀, 等. 速溶黑枸杞固体饮料及其制备方法: CN107183464A[P]. 2017-09-22.
- [80] 周文婷, 陈伟, 潘颀, 等. 一种含有菊粉的花青素固体饮料及其制备方法: CN108056356A[P]. 2018-05-22.
- [81] 洪佳敏, 郑开斌, 邱珊莲, 等. 一种富含花青素的果蔬杂粮固体饮料及其制备方法: CN201910351079.5[P]. 2022-09-16.
- [82] 李志伟, 孙伟杰, 李志华, 等. 一种花青素玉米芯茶制作方法: CN111838367A[P]. 2020-10-30.
- [83] 刘静波, 陈晶晶, 王二雷, 等. 一种纯天然的蓝莓花青素苷元口服液及制备方法: CN105708795A[P]. 20160629.
- [84] 周人, 冯侠圣. 纯蜂蜜花青素酵素营养液及其制备方法: CN107744141A[P]. 2018-03-02.
- [85] 程彦, 邓颖妍. 一种护眼软糖及其制备方法: CN109619257A[P]. 2019-04-16.
- [86] 肖宏, 杨涛, 熊瑶. 一种功能性益生菌剂及其制备方法: CN202110683535.3[P]. 2022-06-14.
- [87] 游丽君, 赵谋明, 崔春, 等. 一种抗疲劳饮料及其制备方法: CN102342407B[P]. 2013-02-13.
- [88] 徐飞, 钮福祥, 朱红, 等. 一种紫薯花青素饮料的制备方法: CN107467441A[P]. 2017-12-15.
- [89] 王振宇, 张艳东, 王路, 等. 一种航天员专用花青素饮用天然苏打水制备方法: CN107712511A[P]. 2018-02-23.
- [90] 宁崇, 武昌, 李净羽, 等. 粉色复合果味饮料及其制备方法: CN109953230A[P]. 2019-07-02.
- [91] 彭桂华, 卢炜, 陈巧. 花青素悦颜片及其制备方法: CN103585362A[P]. 2014-02-19.
- [92] 尹卫群, 蔡光欣, 吴嫦颜, 等. 一种含有花青素的保湿霜及其制备方法: CN105534729A[P]. 2016-05-04.
- [93] 彭亮宇, 王丛香, 许茹诗. 一种越橘花青素配方眼贴及其制备方法: CN113069508A[P]. 2021-07-06.
- [94] 孙云起, 蒲艳, 魏瑞敬, 等. 一种蓝莓花青素防晒组合物, 防晒泥膏及其制备方法: CN113101247A[P]. 2021-07-13.
- [95] 童晓青, 钱华, 王衍彬, 等. 一种彩色保健藕粉的生产方法: CN103082231B[P]. 2014-07-02.
- [96] 刘焯, 彭建波, 荀春, 等. 一种植物彩色盐制品及其生产方法: CN109998083A[P]. 2019-07-12.
- [97] 林佳. 一种无墨喷印技术制备的可变色智能感应面料及其制备方法: CN201910144851.6[P]. 2021-08-13.
- [98] 樊德喜. 一种花青素抗病鳖饲料及其制备方法: CN105265830A[P]. 2016-01-27.
- [99] 李同刚, 周盛昌, 肖丽萍, 等. 一种降低猪肉胆固醇的饲料预制粉及其制备方法与应用: CN110235995A[P]. 2019-09-17.
- [100] 苏婷婷. 一种花青素马卡龙及其制备方法: CN109832315A[P]. 2019-06-04.
- [101] 李伟, 王华丽, 张巍巍, 等. 一种花青素抑菌洗手液及其制备方法: CN110840759A[P]. 2020-02-28.
- [102] 王利强, 封晴霞, 马淑凤, 等. 一种蓝莓花青素可食性复合膜及其制备方法: CN113045802A[P]. 2021-06-29.