

DOI: 10.13376/j.cblls/2015064

文章编号: 1004-0374(2015)04-0495-09

花色苷类植物化学物对心血管系统的保护作用

郭红辉¹, 凌文华^{2*}

(1 韶关学院英东食品科学与工程学院, 韶关 512005; 2 中山大学公共卫生学院, 广州 510080)

摘要: 花色苷是具有 2- 苯基苯并吡喃结构的一类糖苷衍生物, 在高等植物的深色部位广泛分布。除了赋予植物性食品鲜艳的色泽外, 现已明确花色苷类植物化学物还具有抗氧化、抗炎和调节脂质代谢等疾病预防功效。流行病学和临床试验研究表明, 花色苷可以改善心血管系统功能, 有助于降低心血管疾病的发病风险。综述了花色苷的食物来源及其对心血管系统的保护作用, 并提出了今后的研究展望。

关键词: 花色苷; 心血管疾病; 氧化应激; 炎症反应; 脂质代谢

中图分类号: Q946.83; R151.4 文献标志码: A

Protective role of anthocyanins on cardiovascular diseases

GUO Hong-Hui¹, LING Wen-Hua^{2*}

(1 Henry Fok School of Food Science and Engineering, Shaoguan University, Shaoguan 512005, China;
2 School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Anthocyanins are naturally occurring flavylum cation derivatives and widely distributed in the colored tissues of plants. Besides imparting color to plant foods, anthocyanins have an array of health-promoting properties, such as antiinflammatory and antioxidative activities, improving lipid metabolism, and these compounds are now recognized as a research focus in phytochemistry. Epidemiological and clinical studies suggest that increased consumption of anthocyanins improves the function of blood vessels and lowers the risk of cardiovascular disease. Here, we summarize the major food source of anthocyanin and its protective role on cardiovascular diseases, as well as research perspectives of anthocyanin.

Key words: anthocyanin; cardiovascular diseases; oxidative stress; inflammation; lipid metabolism

近些年来, 随着超重和肥胖的流行, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的发生率也在急剧上升, 以心肌梗塞和脑卒中为终点事件的致残致死已成为严重的公共卫生问题^[1]。高血压、血脂异常和动脉粥样硬化是 CVD 的主要慢性表现形式, 也是控制 CVD 病程进展的治疗目标。抽烟、不健康饮食和缺乏运动是 CVD 的已知危险因素。对于饮食因素, 高糖高脂食物会增加 CVD 的发病风险, 而新鲜果蔬谷物等植物性食品可以有效预防 CVD 的发生^[2]。这些作用一方面取决于植物性食物中的营养素, 包括蛋白质、脂类 (单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸)、碳水化合物 (膳食纤维)、维生素 (特别是抗氧化维生素 C 和 E) 以及矿物质。另一方面, 植物性食品中存在大量的非营养性生物活性物质

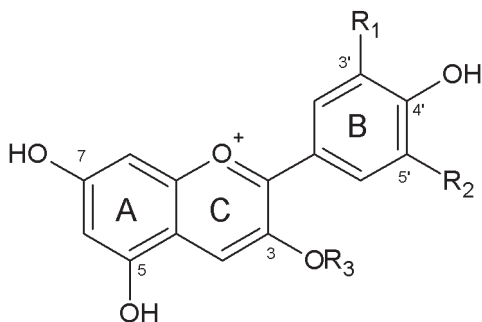
(non-nutritional bioactive compounds) 或称植物化学物质 (phytochemicals), 它们也具有广泛的生物活性和健康促进作用。近些年来, 由于化学药物的治疗局限性和毒副作用, 研究者在积极寻找一些多效的天然产物用于 CVD 的辅助治疗, 植物化学物质就引起了更为广泛的关注。

花色素 (anthocyanidin), 又称花青素, 是自然界分布广泛的植物多酚类植物化学物, 具有 2- 苯基苯并吡喃阳离子结构 (图 1, R₁ 和 R₂ 代表 -H 或者 -OH), 自然状态下常与各种单糖 (R₃) 形成糖苷,

收稿日期: 2014-11-06; 修回日期: 2014-11-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(81172655, 81372994)

*通信作者: E-mail: lingwh@mail.sysu.edu.cn



R_1 和 R_2 为-H或者-OH, R_3 通常为葡萄糖、阿拉伯糖、半乳糖等单糖。

图1 花色苷的基本分子结构

称作花色苷 (anthocyanin)。由于花色苷的基本骨架结构与 2-苯基色原酮 (2-phenyl-chromone) 的黄酮结构十分相似, 通常花色苷也被统称为黄酮类化合物 (flavonoids)。不过与黄酮相比, 花色苷还是具有一些独特的理化特性, 如花色苷碳环带有阳性氧离子, 极性较强, 很少以苷元形式存在, 在不同 pH 值条件下化学结构会发生变化等特征^[3]。这些均提示花色苷的生物学作用和功能与黄酮不尽相同。本文旨在对花色苷类植物化学物的食物来源和摄入量, 对心血管系统的保护效应及其作用机制进行综述, 为指导我国居民通过合理饮食增加花色苷的摄入, 促进身体健康提供参考依据。

1 花色苷的食物来源和摄入量

花色苷是高等植物体内最为主要的水溶性色素, 在大部分植物花瓣和果实种皮当中都不同程度的存在, 其中以深色浆果 (如葡萄、越橘、蓝莓、接骨木果和黑醋栗)、蔬菜 (如紫包菜、紫洋葱和紫苏)、有色薯类 (如马铃薯和紫番薯) 和谷物 (如高粱、紫玉米和黑米) 中含量尤为丰富, 提示日常生活中我们可以通过植物性膳食获得较高的花色苷摄入量^[3]。这些食物中花色苷的含量还会受到多种因素的影响, 包括产品的品种、栽培条件、成熟度、贮藏和加工工艺^[4]。如不同成熟度红葡萄 (*Vitis vinifera* L. cv Cabernet Sauvignon) 的花色苷的含量为 1.37~1.87 mg/g 鲜重, 采用不同的酵母、加糖量和陈酿方式加工成葡萄酒, 花色苷含量会介于 411~728 mg/L 之间^[5]。

由于缺乏系统的食物花色苷含量数据库, 人们一直难以对膳食花色苷摄入量进行准确的估算。直到 2003 年, 美国农业部公布了包括 225 种食物在

内的食物黄酮类化合物含量数据库。目前, 该数据库已经扩大到 506 种食物^[6]。法国 d'Auvergne 大学营养系也建立了一个包括 452 种食物的多酚类植物化学物含量数据库^[7]。但是, 除了这数据库中包含的天然食物, 花色苷提取物还被允许作为食用色素添加到各种食品当中, 这也是膳食花色苷的重要来源。

根据食物当中检测到的花色苷含量, 1976 年, Kuhnau^[8] 最先报道了美国居民的花色苷摄入量, 夏季约为 215 mg/d, 冬季约为 180 mg/d。但 Wu 等^[9] 通过检测 100 多种美国居民经常食用的食物中花色苷含量并结合美国疾病预防控制中心发布的营养调查报告 (National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002), 估算出的人均花色苷摄入量远远低于先前的报道, 仅为 12.5 mg/d。近期, 欧洲十国发起的营养与癌症流行病学研究 (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) 收集了 36 037 名居民的膳食调查资料, 估算出花色素苷元的摄入量为 19.8~64.9 mg/d^[10]。我国学者对广州地区居民的膳食调查结果显示, 花色素苷元的平均摄入量为 27.6 mg/d^[11], 这一数值与英国、德国和丹麦的调查结果比较接近^[12]。实际上, 花色苷的摄入量受到季节、食物供应和个人饮食习惯的影响非常大, 如在太平洋海岛国家斐济, 居民的花色苷摄入量仅有 0.04 mg/d^[13]。总的来讲, 混合膳食居民每天的花色苷摄入量可以达到数十毫克。

2 花色苷对心血管系统的保护作用

除了赋予植物性食品鲜艳的色彩, 提高人们的食欲, 花色苷还具有多种生物活性, 引起了医学界的广泛关注。其中, 最先引起研究者注意的是花色苷的抗氧化作用和自由基清除能力。围绕着花色苷的抗氧化作用, 人们利用化学法、生物化学法、细胞和动物模型以及人群干预试验开展了大量的研究, 充分证明花色苷是一种很好的抗氧化剂。随后, 研究者又陆续报道了花色苷具有抗炎、调节血脂和改善胰岛素抵抗等生物活性, 这些特性均有助于降低 2 型糖尿病和心血管疾病的发病风险。

2.1 流行病学研究

表 1 总结了近期几个关于膳食花色苷摄入量 and 心血管疾病发生的流行病学研究结果。McCullough 等^[14] 对参与美国营养与癌症发生 (Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort) 研究的 38 180 名老年男性和 60 289 名老年女性 7 年的追踪资料进行了分析,

表1 花色苷与心血管疾病发生风险的流行病学研究

研究对象	人数	平均年龄	追踪年限	校正因素	花色苷摄入量 (mg/d)	评估终点	主要结果
美国营养与癌症发 生研究队列 ^[14]	男性: 38 180 女性: 60 289	男性: 70 女性: 69	7	年龄、体质指数、吸 烟、饮酒	上五分位22.2 下五分位3.8	死于CVD	摄入量与HR呈负相关, 趋势分析 $P=0.04$; 上 五分位 $HR=0.86(95\% CI为0.76-0.97)$
美国爱荷华州妇女 健康研究队列 ^[15]	34 489	64	16	年龄、能量摄入	>0.2	冠心病 卒中	冠心病 $HR=0.81(95\% CI为0.73-0.91)$, $P<0.01$ 卒中 $HR=0.93(95\% CI为0.77-1.13)$, $P=0.481$
美国女性护士健康 研究II队列 ^[16]	93 600	36	18	年龄、体质指数、体力 活动水平和高血压史	上五分位25.1 下五分位5.0	心肌梗塞	摄入量与HR呈负相关, 趋势分析 $P=0.047$; 上 五分位 $HR=0.68(95\% CI为0.49-0.96)$
美国女性护士健康 研究I队列 ^[17]	46 672	55	14	年龄、体质指数、吸 烟、饮酒	上五分位16.2 下五分位5.7	高血压	摄入量与HR呈负相关, 趋势分析 $P=0.02$; 上 五分位 $HR=0.93(95\% CI为0.88-0.98)$
美国女性护士健康 研究II队列 ^[17]	87 242	36	14	年龄、体质指数、吸 烟、饮酒	上五分位18.0 下五分位6.7	高血压	摄入量与HR呈负相关, 趋势分析 $P<0.01$; 上 五分位 $HR=0.87(95\% CI为0.81-0.92)$
美国男性医务人员 健康研究队列 ^[17]	23 043	56	14	年龄、体质指数、吸 烟、饮酒	上五分位21.9 下五分位6.8	高血压	摄入量与HR无相关性; 上五分位 $HR=0.99$ (95% CI为0.90-1.09)
英国女性双胞胎胎研 究队列 ^[18]	1 898	46	横断面	年龄、体质指数、体力 活动水平和吸烟	上五分位21.9 下五分位6.8	收缩压; 平均 动脉压; 脉 搏波速度	三个指标上五分位均显著低于下五分位, P 值 分别为0.009、0.037和0.044
中国广州市社区人 群队列 ^[11]	男性: 446 女性: 947	男性: 58 女性: 56	横断面	年龄、体质指数、吸 烟、饮酒	上三分位31.1 下三分位20.0	血浆HDL-C	摄入量 and 血浆HDL-C水平呈正相关, 趋势分析 $P<0.01$

发现花色苷摄入量与死于心血管疾病的风险呈明显负相关。另一项为期 16 年针对 34 489 名绝经期妇女健康的前瞻性研究结果同样证实, 摄入较多的花色苷可以减少冠心病的发生^[15]。Cassidy 等^[16]对 93 600 名平均年龄 36 岁的女性护士进行了为期 18 年的追踪研究, 校正年龄、体质指数、体力活动水平和高血压史等因素后发现, 花色苷摄入量在上五分位 (25.1 mg/d) 的研究对象的心肌梗塞发病风险比 (hazards ratio, HR) 是下五分位 (5.0 mg/d) 研究对象的 0.68(95% 置信区间 CI 为 0.57~0.96, $P = 0.03$), 而其他黄酮类化合物的摄入量与心肌梗塞的风险比之间没有统计学意义。Cassidy 等^[17]对美国 1984~2008 年间 3 个大型膳食与健康流行病学前瞻性研究资料进行了汇总, 发现花色苷摄入量上五分位研究对象发生高血压的几率要比下五分位研究对象降低 8% ($P < 0.05$)。

横断面调查同样表明, 增加花色苷的膳食摄入有助于降低 CVD 的发病风险。Jennings 等^[18]对 1 898 名英国成年孪生姐妹的花色苷摄入量和动脉粥样硬化相关指标作了多元分析, 发现花色苷摄入量上五分位 (23.6 mg/d) 调查对象的收缩压和动脉脉搏的波速度 (pulse wave velocity, PWV) 显著低于下五分位 (8.4 mg/d) 调查对象。我国学者对广州地区 1 393 名常住居民膳食花色苷摄入量与血脂的相关性分析结果表明, 上三分位的花色苷摄入量 (31.1 mg/d) 的花色苷可以显著升高血浆高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 含量^[11], 而 HDL-C 是已知的 CVD 保护因子。

2.2 人群干预研究

对于 CVD 高危人群或患者, 食用富含花色苷的食物有助于改善患者的危险因素。代谢综合征患者每天冲服 50 g 蓝莓冻干粉 (含 742 mg 花色苷) 8 周后, 无论是与自身基线还是与对照组相比, 血液氧化应激水平和收缩压都有显著减低^[19]。CVD 高危人群在每天服用 500 mL 血橙果汁 (含 36 mg 花色苷) 7 d 后, 血管内皮依赖性舒张功能得到了明显改善, 同时血浆超敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白介素 -6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子的水平显著降低^[20]。Dohadwala 等^[21]招募 44 名冠心病患者开展了一项为期 4 周的随机交叉对照干预试验, 患者每天服用 480 mL 越橘果汁 (含 94 mg 花色苷), 试验结束时干预组患

者的颈 - 股动脉脉搏波速度比安慰剂组明显降低, 说明其动脉血管的硬度得到了有效改善。在一项由 60 名稳定型冠心病患者参加的随机对照试验中, 干预组每天补充 10 g 黑米皮 (含 231 mg 花色苷), 对照组给予白米皮安慰剂, 6 个月后发现, 干预组患者血浆中血管细胞黏附因子 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、可溶性 CD40 配体 (soluble CD40 ligand, sCD40L) 和 hs-CRP 等炎症因子的水平均显著低于对照组^[22]。

由于天然食物成分复杂, 即使是富含花色苷也难以明确该食物具体发挥抗 CVD 的功效成分。近年来, 陆续有研究者利用纯化的花色苷作为受试物开展了一系列人群干预试验。Qin 等^[23]利用从蓝莓和越橘纯化的花色苷 (160 mg \times 2/d) 提取物对 120 名血脂紊乱患者开展了一项为期 12 周的随机双盲对照试验, 进一步明确了花色苷具有升高血清 HDL-C 的效应, 该研究同时发现花色苷还可以降低血清低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 含量, 且血清 HDL-C 的变化值与血浆胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 的活性呈负相关, 与肝细胞胆固醇外流呈正相关, 提示花色苷可能是通过促进细胞胆固醇外流发挥血脂调节作用, 降低动脉粥样硬化斑块形成的风险。Zhu 等^[24]开展了进一步的研究, 利用同样的花色苷提取物胶囊 (160 mg \times 2/d), 分别对 12 名高胆固醇血症患者进行了短期交叉干预试验和对 150 名高胆固醇血症患者进行了短期干预试验 (4 h) 及长期随机对照干预试验 (24 周)。短期干预试验 (4 h) 结果表明, 患者服用花色苷后 1 h 和 2 h 时, 肱动脉血流介导的舒张功能 (brachial artery flow-mediated dilatation, FMD) 从基线的 8.3% 分别升高到 11.0% 和 10.1% ($P < 0.05$); 长期干预试验结果表明, 与干预前相比, 花色苷组高胆固醇血症患者的 FMD、血浆环磷酸鸟苷 (3'-5'-cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 和血清 HDL-C 水平分别升高了 28.4%、12.6% 和 11.8%, 血清 VCAM-1 和 LDL-C 水平则分别降低了 11.6% 和 10.0%。干预后两研究组间这些指标的差异具有统计学意义, 并且在花色苷组, cGMP 和 HDL-C 水平的变化都与 FMD 的变化呈正相关, 提示花色苷类植物化学物还可以直接改善血管内皮依赖性舒张功能^[25]。血小板活化会促进血栓形成和动脉粥样硬化。采用同样花色苷剂量对高胆固醇血症患者干预 24 周后, 与安慰剂组相比, 花色苷组

患者血浆血小板球蛋白和可溶性 P- 选择素水平显著减低, 提示花色苷可以抑制血小板的活化和 α 颗粒分泌^[26]。此外, 该干预试验还发现花色苷可以通过提高对氧磷酶 1 活性显著增加 HDL 的抗氧化能力, 降低血浆氧化应激水平^[27]。

虽然大多数研究支持花色苷有助于改善 CVD 危险因素, 但于对某些病理指标的作用效果, 各个研究报道并不一致(表 2), 如蓝莓冻干粉没有使代谢综合征患者的血浆炎症因子水平降低^[19]。Hassellund 等^[28]对 31 名男性前期高血压志愿者开展的为期 4 周的花色苷 (320 mg/d) 干预交叉对照试验, 发现花色苷虽然能显著提高血浆 HDL-C 的含量, 但对血压和包括 hs-CRP 和 IL-6 在内的多个炎症因子水平并没有显著影响。这些差异可能是由于受试物、研究对象病理特征和干预时间不同造成的。

2.3 可能的作用机制

为明确花色苷保护心血管系统的作用机制, 研究者利用花色苷提取物或者单体作为受试物, 在动物和细胞模型中针对花色苷对 CVD 病理基础的影响开展了研究, 主要集中在氧化应激、慢性炎症、脂质代谢和动脉粥样硬化斑块形成等方面。

2.3.1 抗氧化作用

在肥胖、代谢综合征和血脂异常等 CVD 高危人群体内, 往往伴有氧化应激水平的升高。代谢产生的自由基会直接氧化修饰各种生物大分子, 造成酶功能失调和信号转导功能障碍。花色苷分子结构上有多个酚羟基, 可以通过自身氧化释放电子, 直接清除各种自由基, 保持氧化还原系统与游离自由基之间的平衡。体外实验条件下, 花色苷对自由基的清除能力甚至大于常见的抗氧化剂, 包括丁化羟基茴香醚、维生素 E、儿茶素和槲皮素^[29]。多种花色苷都可以有效抑制氧化型 LDL 引起的血管内皮细胞损伤, 表现为抑制细胞内丙二醛氧化产物形成和一氧化氮释放, 其抗损伤能力与含有的 -OH 数量相关^[30]。Chiang 等^[31]发现饲喂黑米皮花色苷的小鼠肝脏的超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的表达有显著升高。而在自发型 *db/db* 糖尿病小鼠中, Zhu 等^[32]利用自然界分布最为广泛的花色苷矢车菊素-3-葡萄糖苷 (cyanidin 3-glucoside, Cy-3-G) 作为受试物, 干预 4 周, 发现 Cy-3-G 可以通过激活 cAMP 反应成分结合蛋白促进谷氨酰半胱氨酸连接酶表达, 从而增加还原性谷胱甘肽的合成。这些说明花色苷还可以间接通过调控氧化-还原酶系统的活性, 来减

表2 花色苷对CVD高危人群或患者的干预研究

研究对象	试验设计	人数	平均年龄	干预方式	干预时间	主要结果
代谢综合征患者 ^[19]	随机对照	男性: 4 女性: 44	50	蓝莓冻干粉50 g/d(含花色苷742 mg)	8周	收缩压↓; 舒张压↓; 血浆氧化型-LDL、丙二醛、羧基壬烯酸等氧化应激标志物↓
CVD高危人群 ^[20]	单盲、随机交叉对照	男性: 10 女性: 9	48	血橙果汁500 mL/d(含花色苷36 mg)	7 d	肱动脉血流介导的舒张功能↑; 血浆hs-CRP、IL-6和TNF- α 等炎症因子↓
冠心病患者 ^[21]	随机交叉对照	男性: 15 女性: 7	61	越橘果汁480 mL/d(含94 mg花色苷)	4周	肱动脉血流介导的舒张功能↑; 颈动脉搏波传导速度↓
冠心病患者 ^[22]	双盲、随机对照	男性: 18 女性: 12	64	黑米皮10 g/d(含231 mg花色苷)	6个月	血浆总抗氧化能力↑; 血浆炎症因子hs-CRP和sCD40L↓; 促血栓因子VCAM-1↓
血脂异常患者 ^[23]	双盲、随机对照	男性: 42 女性: 78	55	花色苷提取物320 mg/d	12周	血浆HDL-C↑; 血浆LDL-C血浆↓; 血浆胆固醇酯转运蛋白含量及酶活性↓
高胆固醇血症患者 ^[24-27]	双盲、随机对照	男性: 63 女性: 87	54	花色苷提取物320 mg/d	24周	肱动脉血流介导的舒张功能↑; 颈动脉搏波传导速度↓; 血浆HDL-C↑; 血浆对氧磷酶1活性↑; 血浆hs-CRP和VCAM-1↓; 血小板的活化和 α 颗粒分泌↓
前期高血压男性健康人群 ^[28]	双盲、随机交叉对照	31	41	花色苷提取物640 mg/d	4周	血浆HDL-C↑; 血压不变; 血浆hs-CRP和VCAM-1等多个炎症因子不变

轻氧化应激损伤。

2.3.2 抗炎作用

动脉粥样硬化可以被看作是发生在动脉壁的一种亚临床的慢性炎症形式，它是动脉壁内皮细胞及平滑肌细胞受到损伤后的一种炎性纤维组织增生性反应，在动脉粥样斑块的形成和发展中起着重要的作用^[33-34]。除减轻氧化应激损伤之外，花色苷还可以通过抑制炎症反应信号途径激活和炎症因子的表达来发挥抗炎作用。CD40-CD40L 是一对互补跨膜糖蛋白，可激活与 CVD 发病有关的细胞成分，包括内皮细胞、巨噬细胞及 T 淋巴细胞，这些细胞分泌产生大量的炎症因子。Xia 等^[35]发现花色苷 Cy-3-G 能够阻断人脐静脉内皮细胞 CD40 介导的炎症信号通路，降低黏附分子 (VCAM-1、ICAM-1) 和炎症因子 (IL-6、IL-8、TNF- α) 的合成和释放。Wang 等^[36]在脂多糖诱导的人 THP-1 样巨噬细胞炎症模型中观察到，50 $\mu\text{mol/L}$ Cy-3-G 还能够通过抑制细胞内核转录因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB) 活化，减少炎症因子 IL-6 和 TNF- α 合成和释放，提示花色苷能够抑制多种因素诱导的内皮细胞炎症反应，具有抗血管炎症作用。

在肥胖状态下，脂肪组织由于巨噬细胞的浸润也释放大量的炎症因子。对于高脂饮食诱导的小鼠，饲料添加 2.7% 的蓝莓冻干粉可以显著降低脂肪组织 IL-6、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白 -1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的基因表达水平^[37]。本课题组利用 Cy-3-G 花色苷单体分别对高脂饮食喂养肥胖小鼠和 *db/db* 糖尿病进行了干预试验，发现 Cy-3-G 不仅可以抑制脂肪组织 TNF α 、IL-6、MCP-1 的基因表达水平，还可以降低血浆中这些炎症因子的浓度^[38]。也有研究报道花色苷可以抑制卡拉胶注射引起的急性炎症反应^[39]。不过，对于正常饮食的健康大鼠，饲料中添加花色苷对免疫系统功能、脂肪组织炎症因子表达和血浆炎症标志物水平都没有显著影响^[40]。这些研究提示，花色苷能够抑制多种应激引起的炎症反应，尤其是代谢性应激，该效应至少部分是通过 NF- κB 信号通路实现的。

2.3.3 调节脂质代谢

血脂异常是 CVD 的一个重要危险因素。大量的流行病学研究和临床资料显示，血浆 HDL-C 水平降低和 LDL-C 水平升高与动脉粥样硬化的发生密切相关。在正常膳食情况下，载脂蛋白 E

(apolipoprotein E, Apo-E) 基因敲除的小鼠在生长至 4 月龄时，即可发生高胆固醇血症，以及随年龄增长而出现的自发性动脉粥样硬化和多种 CVD 的症状。饲料中添加了黑米皮或者花色苷提取物的 ApoE 基因敲除小鼠血清 LDL-C 水平、肝脏和冠状动脉的胆固醇含量和氧化型 LDL 抗体滴度都明显降低，同时 HDL-C 水平明显升高，动脉粥样硬化斑块面积减小^[41-42]。虽然 HDL 的抗动脉粥样硬化作用可涉及多种机制，如减轻脂蛋白的氧化等，但其最主要的作用机制在于参与胆固醇的逆向转运过程。Xia 等^[43]通过应用乙酰化低密度脂蛋白 (acetylated low density lipoprotein, AcLDL) 负载小鼠腹腔巨噬细胞，使细胞培养基中添加的胆固醇大量进入细胞内，以形成巨噬泡沫细胞模型。花色苷 Cy-3-G 能引起巨噬泡沫细胞内胆固醇的大量外流，并且增加调节胆固醇外流有关的调控子——过氧化物酶体增殖物激活受体 - γ (PPAR- γ) 基因的表达。在人和小鼠的原代脂肪细胞，Scazzocchio 等^[44]同样发现了 Cy-3-G 具有 PPAR- γ 配体样作用，从而促进脂联素和瘦素等脂质代谢相关细胞因子的表达与分泌。此外，Wang 等^[45-46]在给予 30 周龄 Apo E 基因缺陷小鼠 Cy-3-G 干预 2 周后，通过给小鼠腹腔注射氘 - 胆固醇标记的巨噬细胞，检测粪便中氘的含量来定量巨噬细胞胆固醇逆向转运的效率。结果发现花色苷可以下调巨噬细胞 miRNA-10b 表达，进而提高 miRNA-10b 靶基因 ABCA1 和 ABCG1 介导的巨噬细胞胆固醇外流，表明花色苷同样能够在整体水平促进胆固醇逆向转运，有助于清除血液中多余的胆固醇。

3 结语与展望

综上所述，花色苷类植物化学物有助于改善 CVD 相关的氧化应激、慢性炎症和脂质代谢紊乱等多种生物标志物病理指标 (图 2)，抑制动脉粥样硬化斑块的形成，延缓病程进展。人们可以通过食用深色植物性食品来增加花色苷的摄入量，促进心血管系统健康，预防 CVD 的发生。

然而，关于花色苷类植物化学物能否应用于 CVD 的防治，仍然有些科学问题尚未解决。首先是花色苷的有效剂量，流行病学研究表明，每天摄入约 20 mg 花色苷就可以降低 CVD 的发病风险 (表 1)；然而，现有的人群干预试验多选用了更高的剂量 (50~640 mg/d)，干预时间从 1 周到 24 周不等 (表 2)，剂量 - 效应和时间 - 效应关系不明确。其次是

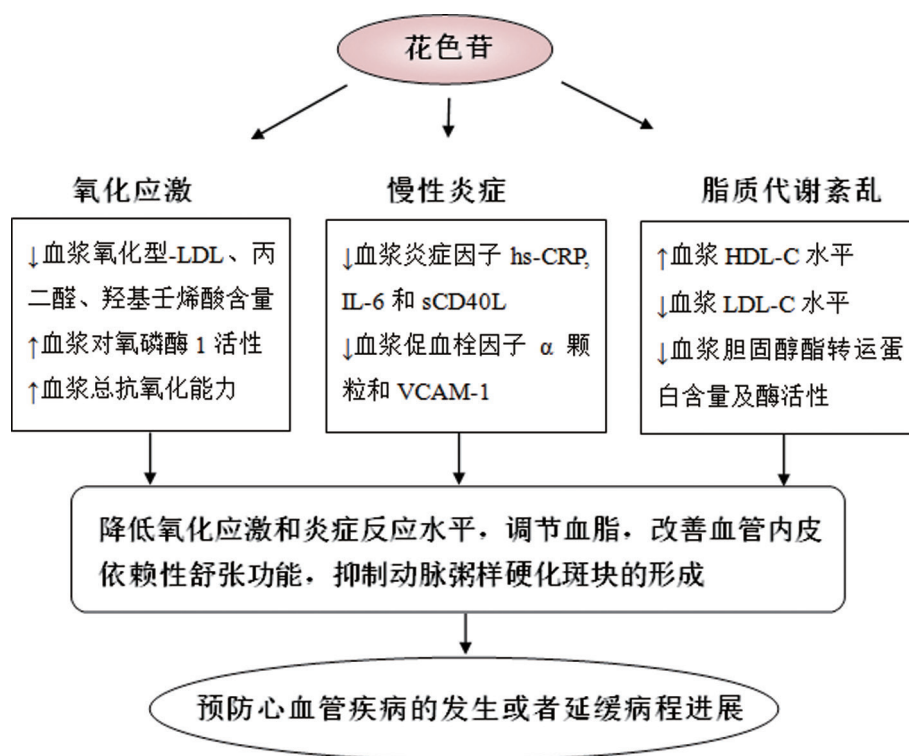


图2 花色苷对心血管系统的保护作用及其机制

花色苷的安全剂量，现在市场上已有多种花色苷膳食补充剂销售，与天然富含花色苷食物一起服用不会引起中毒，每天最多可以摄入多少毫克花色苷。花色苷广泛分布于植物性食品，极性大，容易通过尿液排出，其毒性应该很小。联合国 FAO/WHO 联合食品添加剂专家委员会把花色苷提取物归为实际无毒类食用色素，多个国家和地区也允许天然花色苷色素根据食品加工工艺需要量使用。迄今为止，尚未发现在普通膳食条件下人类出现花色苷中毒的安全问题。已有的人群干预试验结果表明，花色苷摄入量达到 640 mg/d，甚至更高也不会出现不良反应，说明通过正常饮食或者膳食补充剂摄入该剂量的花色苷对普通人群是安全的。但是，还需要开展更大规模的随机对照人群干预试验，来明确花色苷保护心血管系统的有效性和安全性。

[参 考 文 献]

- [1] Nascimento BR, Brant LC, Moraes DN, et al. Global health and cardiovascular disease. *Heart*, 2014, 100(22): 1743-9
- [2] Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*, 2014, 349: g4490
- [3] He J, Giusti MM. Anthocyanins: natural colorants with health-promoting properties. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2010, 1(1): 163-87
- [4] Wiczowski W, Szawara-Nowak D, Topolska J. Changes in the content and composition of anthocyanins in red cabbage and its antioxidant capacity during fermentation, storage and stewing. *Food Chem*, 2015, 167: 115-23
- [5] Bindon K, Varela C, Kennedy J, et al. Relationships between harvest time and wine composition in *Vitis vinifera* L. cv. Cabernet Sauvignon 1. *Grape and wine chemistry*. *Food Chem*, 2013, 138(2-3): 1696-705
- [6] Bhagwat S, Haytowitz DB, Wasswa-Kintu SI, et al. USDA develops a database for flavonoids to assess dietary intakes [C]. 36th National Nutrient Databank Conference, 2013, 2: 81-6
- [7] Perez-Jimenez J, Neveu V, Vos F, et al. Systematic analysis of the content of 502 polyphenols in 452 foods and beverages: an application of the phenol-explorer database. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(8): 4959-69
- [8] Kuhnau J. The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet*, 1976, 24: 117-91
- [9] Wu X, Beecher GR, Holden JM, et al. Concentrations of anthocyanins in common foods in the United States and estimation of normal consumption. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(11): 4069-75
- [10] Zamora-Ros R, Knaze V, Lujan-Barroso L, et al. Estimation of the intake of anthocyanidins and their food sources in the European Prospective Investigation into Cancer and

- Nutrition (EPIC) study. *Br J Nutr*, 2011, 106(7): 1090-9
- [11] Li G, Zhu Y, Zhang Y, et al. Estimated daily flavonoid and stilbene intake from fruits, vegetables, and nuts and associations with lipid profiles in Chinese adults. *J Acad Nutr Diet*, 2013, 113(6): 786-94
- [12] Drossard C, Alexy U, Bolzenius K, et al. Anthocyanins in the diet of infants and toddlers: intake, sources and trends. *Eur J Nutr*, 2011, 50(8): 705-11
- [13] Lako J, Wattanapenpaiboon N, Wahlqvist M, et al. Phytochemical intakes of the Fijian population. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2006, 15(2): 275-85
- [14] McCullough ML, Peterson JJ, Patel R, et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(2): 454-64
- [15] Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM, et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(3): 895-909
- [16] Cassidy A, Mukamal KJ, Liu L, et al. High anthocyanin intake is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young and middle-aged women. *Circulation*, 2013, 127(2): 188-96
- [17] Cassidy A, O'Reilly EJ, Kay C, et al. Habitual intake of flavonoid subclasses and incident hypertension in adults. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(2): 338-47
- [18] Jennings A, Welch AA, Fairweather-Tait SJ, et al. Higher anthocyanin intake is associated with lower arterial stiffness and central blood pressure in women. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(4): 781-8
- [19] Basu A, Du M, Leyva MJ, et al. Blueberries decrease cardiovascular risk factors in obese men and women with metabolic syndrome. *J Nutr*, 2010, 140(9): 1582-7
- [20] Buscemi S, Rosafio G, Arcoleo G, et al. Effects of red orange juice intake on endothelial function and inflammatory markers in adult subjects with increased cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(5): 1089-95
- [21] Dohadwala MM, Holbrook M, Hamburg NM, et al. Effects of cranberry juice consumption on vascular function in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(5): 934-40
- [22] Wang Q, Han P, Zhang M, et al. Supplementation of black rice pigment fraction improves antioxidant and anti-inflammatory status in patients with coronary heart disease. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2007, 16 (Suppl 1): 295-301
- [23] Qin Y, Xia M, Ma J, et al. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90(3): 485-92
- [24] Zhu Y, Ling W, Guo H, et al. Anti-inflammatory effect of purified dietary anthocyanin in adults with hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(9): 843-9
- [25] Zhu Y, Xia M, Yang Y, et al. Purified anthocyanin supplementation improves endothelial function via NO-cGMP activation in hypercholesterolemic individuals. *Clin Chem*, 2011, 57(11): 1524-33
- [26] Song F, Zhu Y, Shi Z, et al. Plant food anthocyanins inhibit platelet granule secretion in hypercholesterolaemia: Involving the signalling pathway of PI3K-Akt. *Thromb Haemost*, 2014, 112(5): 981
- [27] Zhu Y, Huang X, Zhang Y, et al. Anthocyanin supplementation improves HDL-associated paraoxonase 1 activity and enhances cholesterol efflux capacity in subjects with hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(2): 561-9
- [28] Hassellund SS, Flaa A, Kjeldsen SE, et al. Effects of anthocyanins on cardiovascular risk factors and inflammation in pre-hypertensive men: a double-blind randomized placebo-controlled crossover study. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(2): 100-6
- [29] Wang H, Cao GH, Prior RL. Oxygen radical absorbing capacity of anthocyanins. *J Agric Food Chem*, 1997, 45(2): 304-9
- [30] Yi L, Chen CY, Jin X, et al. Structural requirements of anthocyanins in relation to inhibition of endothelial injury induced by oxidized low-density lipoprotein and correlation with radical scavenging activity. *FEBS Lett*, 2010, 584(3): 583-90
- [31] Chiang AN, Wu HL, Yeh HI, et al. Antioxidant effects of black rice extract through the induction of superoxide dismutase and catalase activities. *Lipids*, 2006, 41(8): 797-803
- [32] Zhu W, Jia Q, Wang Y, et al. The anthocyanin cyanidin-3-O- β -glucoside, a flavonoid, increases hepatic glutathione synthesis and protects hepatocytes against reactive oxygen species during hyperglycemia: involvement of a cAMP-PKA-dependent signaling pathway. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(2): 314-27
- [33] Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*, 2000, 407(6801): 233-41
- [34] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-26
- [35] Xia M, Ling W, Zhu H, et al. Anthocyanin attenuates CD40-mediated endothelial cell activation and apoptosis by inhibiting CD40-induced MAPK activation. *Atherosclerosis*, 2009, 202(1): 41-7
- [36] Wang Q, Xia M, Liu C, et al. Cyanidin-3-O- β -glucoside inhibits iNOS and COX-2 expression by inducing liver X receptor α activation in THP-1 macrophages. *Life Sci*, 2008, 83(5-6): 176-84
- [37] DeFuria J, Bennett G, Strissel KJ, et al. Dietary blueberry attenuates whole-body insulin resistance in high fat-fed mice by reducing adipocyte death and its inflammatory sequelae. *J Nutr*, 2009, 139(8): 1510-6
- [38] Guo H, Xia M, Zou T, et al. Cyanidin 3-glucoside attenuates obesity-associated insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet-fed and db/db mice via the transcription factor FoxO1. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(4): 349-60
- [39] Hassimotto NM, Moreira V, do Nascimento NG, et al. Inhibition of carrageenan-induced acute inflammation in mice by oral administration of anthocyanin mixture from

- wild mulberry and cyanidin-3-glucoside. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 146716
- [40] Graf D, Seifert S, Bub A, et al. Anthocyanin-rich juice does not affect gut-associated immunity in Fischer rats. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(10): 1753-61
- [41] Xia M, Ling WH, Ma J, et al. Supplementation of diets with the black rice pigment fraction attenuates atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein e deficient mice. *J Nutr*, 2003, 133(3): 744-51
- [42] Xia X, Ling W, Ma J, et al. An anthocyanin-rich extract from black rice enhances atherosclerotic plaque stabilization in apolipoprotein E-deficient mice. *J Nutr*, 2006, 136(8): 2220-5
- [43] Xia M, Hou M, Zhu H, et al. Anthocyanins induce cholesterol efflux from mouse peritoneal macrophages: the role of the peroxisome proliferator-activated receptor γ -liver X receptor α -ABCA1 pathway. *J Biol Chem*, 2005, 280(44): 36792-801
- [44] Scazzocchio B, Vari R, Filesi C, et al. Cyanidin-3-O- β -glucoside and protocatechuic acid exert insulin-like effects by upregulating PPAR γ activity in human omental adipocytes. *Diabetes*, 2011, 60(9): 2234-44
- [45] Wang D, Xia M, Yan X, et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b. *Circ Res*, 2012, 111(8): 967-81
- [46] Wang D, Xia M, Gao S, et al. Cyanidin-3-O- β -glucoside upregulates hepatic cholesterol 7 α -hydroxylase expression and reduces hypercholesterolemia in mice. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(4): 610-21