

DOI: 10.13376/j.cbls/2019014

文章编号: 1004-0374(2019)01-0093-06

花青素抗消化道肿瘤的作用机制研究进展

董姜慧, 谢羽, 何刚, 伍春莲*

(西华师范大学生命科学学院, 西南野生动植物资源保护教育部重点实验室, 南充 637009)

摘要: 消化道恶性肿瘤的发病率和死亡率均居世界前列。花青素属于酚类化合物中的黄酮类化合物, 具有抗氧、抗炎、抗肿瘤、预防心血管疾病等活性。通过对花青素以往的研究, 从抗氧化、抗炎、阻滞细胞周期、促进肿瘤细胞凋亡及抑制肿瘤转移和血管生成等方面对其在抗肿瘤领域的进展进行综述。

关键词: 花青素; 抗肿瘤; 消化道

中图分类号: R735 文献标志码: A

Research progress of the mechanism of anthocyanins against digestive tract tumors

DONG Jiang-Hui, XIE Yu, HE Gang, WU Chun-Lian*

(Key Laboratory of Southwest China Wildlife Resource Conservation, Ministry of Education,
China West Normal University, College of Life Science, Nanchong 637009, China)

Abstract: The morbidity and mortality of digestive tract malignant tumors rank the highest in the world. Anthocyanins are a class of flavonoids which belong to the phenolic group and show some activities such as antioxidant, anti-inflammation, antitumor, and prevention of cardiovascular disease. Based on the previous studies of anthocyanins, the antitumor mechanisms of anthocyanins were reviewed from the aspects of antioxidant, anti-inflammation, inducing cell cycle arrest, stimulating apoptosis of tumor cells, inhibition of tumor metastasis and angiogenesis.

Key words: anthocyanins; antitumor; digestive tract

花青素是构成花瓣和果实颜色的主要色素之一, 常见于植物细胞液中, 当细胞液泡处于不同pH值时呈现红、蓝、紫等颜色。花青素的基本结构为2-苯基苯并吡喃阳离子(A环: 苯甲酰环, C环: 吡喃环, B环: 酚环), 根据B环R1和R2取代基的不同分为多种花青素^[1]。自然状态下, 花青素并不稳定, 通过糖苷键与葡萄糖、半乳糖、鼠李糖等结合形成不溶于水而溶于有机溶剂的花色苷^[2]。研究证实吸收的花青素以葡萄糖醛酸类化合物的形式进入人体循环^[3]。到目前为止发现了31种花色苷(苷元)及超过600种花青素^[4], 其中天竺葵色素、矢车菊色素、飞燕草色素、芍药色素、锦葵色素和矮牵牛花色苷等6种最常见。花青素的化学结构见图1。

恶性肿瘤的发生发展具有复杂性和多样性, 尽管近十年来在肿瘤筛查、诊断和治疗方面取得了很

大进步, 但是肿瘤的病因却不清楚。花青素安全且来源广泛, 具有抗肿瘤^[5-6]、抗血栓^[7]、提升免疫力^[8]、抗病毒^[9]等多种功能活性, 因此其药理机制得到国内外学者的大量研究。现就花青素对四种消化道恶性肿瘤——口腔、食管、胃及结肠癌的抗肿瘤机制作一综述。

1 花青素抗消化道肿瘤效应

1.1 花青素抗口腔癌

Xiao等^[10]对人血浆花青素及药代动力学分析发现, 未进餐时, 牛奶减少了天竺葵色素约50%

收稿日期: 2018-05-23; 修回日期: 2018-08-23

基金项目: 西华师范大学英才科研基金(17YC350); 四川省教育厅重大培育项目(13CZ0029)

*通信作者: E-mail: wclxj@163.com

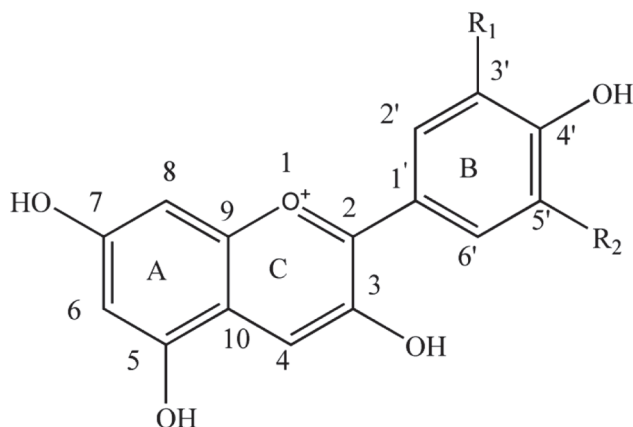


图1 花青素的化学结构

的口腔生物利用度,表明膳食中的营养物质如乳蛋白可能抑制花青素的口腔生物利用度。

膳食中添加 5% 和 10% 黑覆盆子 (black raspberries, BRBs) 可降低 4-硝基喹啉 1-氧化物 (4-nitroquinoline 1-oxide, 4NQO) (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 诱发的小鼠口腔病变的发病率 (39.3% 和 28.6%) 和多样性^[11]。喂食 200 mg/kg 蓝莓提取物的小鼠与对照组相比显著减少了 7,12-二甲基苯并 [a] 蒽 (7,12-dimethylbenz[a]anthracene, DMBA) 诱发的肿瘤负荷 (26.27 ± 2.82 , 78.09 ± 7.08) 和多样性 (0.87 ± 0.22 , 4.60 ± 0.38), 并使肿瘤生长延迟 68.22%^[12]。以上结果表明花青素富含物能抑制致癌物诱发的口腔癌。

1.2 花青素抗食管癌

花青素能有效地抑制致癌物质 N-硝基联苯胺 (NMBA) 的代谢,使 NMBA 诱发的癌细胞的增殖、炎症反应受到抑制。研究发现 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 BRBs 乙醇提取物和 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 矢车菊素-3-芸香糖苷 (cyanidin-3-rutinoside)、矢车菊素-3-葡萄糖苷 (cyanidin-3-glucoside, C3G) 对 NMBA 的抑制率分别为 11%、47% 和 23%^[13]。Peiffer 等^[14-15] 研究发现,与 NMBA 对照组相比, BRB、AC (anthocyanins, 花青素) 和 PCA (protocatechuic acid, 原儿茶酸) 饮食除了减少肿瘤多样性和负担 ($P < 0.05$), 还使高度异型增生的发生率分别降低 60%、70.4% 和 69.7% ($P < 0.05$)。他们还发现 6.1% BRBs、3.8 $\mu\text{mol}/\text{g}$ AC、0.05% PCA 都能抑制 NMBA 诱发的小鼠血浆和食管中白细胞介素 (IL)-1 β 表达, 增加抗炎细胞因子 IL-10 和 IL-12 表达, 降低巨噬细胞和中性粒细胞侵袭到食管, 并使微血管密度 (microvessel density, MVD) 分别减少了 43.1%、38.1% 和 34.0%。结果表明 BRBs、ACs 和 PCA 是通过改变细胞因子的表达和天然免

疫细胞向肿瘤组织的转运抑制 NMBA 诱导的食管肿瘤。

Shi 等^[16] 在 F344 小鼠膳食中添加 5% BRBs 较添加 0.03% Celecoxib (赛来考昔) + 0.005% PBIT [S,S'-1,4-苯基双(1,2-乙二基)双异硫脲, S,S'-1,4-phenylene-bis(1,2-ethanediy) bis-isothioureia] 更能减少食管癌的发生率和多样性 ($P < 0.05$), 使食管癌前病变的组织学分级明显降低。对其机理研究显示, BRBs 及其主要成分花青素呈剂量依赖方式抑制 KYSE-270 细胞增殖并抑制 ERK、AKT 致瘤信号, 说明 BRB 食品在食管癌防治中有潜在价值。

1.3 花青素抗胃癌

研究发现紫薯粗花青素提取物呈浓度和时间依赖性地抑制胃癌 SUN-1 细胞增殖, 并通过激活 caspase-3 诱导癌细胞凋亡, 说明食物中某些类型的黄酮类化合物, 尤其是花青素, 可以降低胃癌发生风险, 并有可能提高生存率^[17-18]。

顺铂 (cis-diaminedichloroplatinum, CDDP) 是用于治疗多种癌症的化疗药物, Lu 等^[19] 发现从 meoru 中提取的花青素 (AIMs) 通过抑制 CDDP 诱导的 Akt 磷酸化增强 CDDP 的抗癌作用, 并在 P53 突变型的 SNU-16 细胞中增强 CDDP 诱导的凋亡。这暗示着花青素与其他的抗癌药物联合使用可能为治疗相关癌症提供新的治疗策略。

1.4 花青素抗结肠癌

自然杀伤细胞 (NK 细胞) 在肿瘤免疫进程中起着重要的作用, 缺乏 NK 细胞的免疫监视能明显增加小鼠结肠息肉的数量和多样性, 进而促进结肠癌 (CRC) 进程。在 APC^{min/+}/DSS 和 AOM/DSS 模型中, 膳食添加 5% BRBs 显著抑制 CRC 进程, 并增加组织浸润的 NK 细胞数量和细胞毒性, 表明 BRBs 有促进 NK 细胞肿瘤浸润和增强肿瘤免疫监视的潜能, 有利于阻止和治疗 CRC^[20]。

研究证实, 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 AIM (anthocyanins isolated from *V. coignetiae* Pulliat, 分离自葡萄的花青素) 处理 HCT-116 细胞 48 h 后, 生长抑制率分别约为 43% 和 72%, 并呈浓度依赖的方式降低 HCT-116 细胞的活性^[21]。陈琦等^[22] 发现 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的蓝莓花青素剂量依赖地抑制 Lovo 细胞增殖, 并诱导细胞发生晚期凋亡, 分别使 P53 mRNA 水平上调 60.2%、69.7% 和 54.1%。也有研究显示, 富含花青素的黑扁豆、高粱和红葡萄在 1 mg/mL 时对 HCT116 细胞的增殖抑制率最高, 分别为 62.2%、52.9%、35.2%; 在 2.5

mg/mL 时, 对 HT-29 细胞的增殖抑制率最高, 分别为 87.5%、84.3%、83.3%^[23], 以上结果提示花青素富含物均能抑制肿瘤细胞增殖。

在 F344 小鼠中, 喂食富含 0.11% 花青素的功能性香肠组的小鼠血浆的抗氧化活性为 376.8 ± 38.3 , 显著高于对照组 254.2 ± 15.7 , 并减少结肠肿瘤的数量和重要的促炎症肠道菌群, 说明花青素通过抗氧化、抗炎症特性降低结肠癌的发生^[24]。

2 花青素抗消化道肿瘤作用的机制

2.1 抗氧化

花青素的抗氧化保护机制包括: 猝灭单线态氧 (1O_2), 清除活性氧 / 活性氮 (ROS/RNS), 抑制促进活性氧产生的酶, 螯合体内的金属离子, 如 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Ca^{2+} ^[25-26]。Alvarez-Suarez 等^[27] 推测富含花青素的提取物的抗氧化能力可能与花青素含量及花青素能保持细胞膜完整并减少自由基依赖的脂质过氧化作用相关。Sousa 等^[28] 的研究则显示, Gcp (guaiacylcatechinpyrylium) 有较高的自由基清除活性和还原活性, 可能与其有较高的疏水性, 增加脂质体表面亲和力, 抑制脂质来源的过氧自由基的链增长有关。也有报道显示花青素的抗氧化保护作用与激活抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号转导通路, 刺激 NF-E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor-2, Nrf 2)-ARE 相关的 II 期抗氧化酶的表达有关。

2.2 抗炎

炎症的发生是多酶、多细胞因子参与的反应, 是肿瘤发生过程中的重要步骤。多项研究发现花青素通过调节环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthases, iNOS)、核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子 (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 表达抑制肿瘤的炎症反应, 从而减少癌症的发生^[16,30-31]。有研究发现, BRBs 可以抑制 TNF- α /IL-1 β 诱导的 NF- κ B P65 核转位, 减少前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和 COX-2 的产生, 抑制细胞黏附因子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 以及白细胞的黏附, 从而发挥出抗炎特性^[32]。Sofia 等^[33] 研究显示 ARBE 通过调节 T 细胞的细胞因子信号并抑制 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 信号转导发挥抗炎作用, 使 IFN- γ 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 的数量减少, p65-NF- κ B、单核细胞趋化蛋

白 1 (monocytechemotactic protein 1, MCP-1) 的水平降低。

肠道菌群异常可能导致炎症的发生和肠上皮细胞的表现遗传改变, 长期的慢性炎症会大大增加结肠癌的发病率。有研究发现 BRB 花青素能改善肠道微生物菌群异常, 使益生菌增加, 致病菌减少, 并降低 IL-1 β 、IL-6、COX2 和 TNF- α 的表达水平, 发挥抗炎特征^[34]。

2.3 阻滞细胞周期

Baba 等^[35] 发现蓝莓和锦葵色素可以抑制 JAK/STAT-3 途径并调节下游影响细胞增殖和凋亡的靶基因, 使 SCC131 癌细胞周期阻滞在 G_1/S 期, 并增加 G_1 期细胞百分比, 减少细胞周期蛋白 cyclin D1 和细胞周期依赖性蛋白激酶 4 (cyclin-dependent kinases 4, CDK4) 的表达, 进而抑制细胞周期进程, 使癌细胞的生长受到抑制。

研究证实, 黑米花青素、蓝莓花青素可以使肿瘤细胞周期阻滞在 G_2/M 期, 并呈浓度依赖方式抑制细胞增殖^[36-37]。Wang 等^[38] 的研究显示, 与对照组相比, 25 mg/kg 和 125 mg/kg 的 C3G 对 SGC-7901 细胞移植瘤的生长抑制率分别为 30.4% 和 45.1%, 肿瘤体积分别减少 387.4 mm^3 和 495.5 mm^3 。进一步研究发现, C3G 显著增加抑癌基因 KLF6 (Krueppel-like factor 6) 和 p21 mRNA 和蛋白水平, 抑制 CDK4 和 cyclin D1 的表达而对 p53 蛋白表达无显著影响。这说明 C3G 对肿瘤生长的抑制作用可能是 KLF6 通过 p53 非依赖方式上调 p21, 从而阻断细胞周期。

2.4 促进肿瘤细胞凋亡

肿瘤细胞的无限生长是肿瘤细胞凋亡受抑制的结果, 因而凋亡障碍同肿瘤的发生、发展具有密切的关系。花青素能通过内部凋亡途径 (线粒体) 和外部死亡受体 (FAS) 途径诱导癌细胞凋亡。

2.4.1 线粒体途径

研究发现, 蓝莓和锦葵色素^[35]、蓝莓花青素^[36]、BRB^[33] 等能够通过上调细胞色素 C 及 Caspase-9 表达, 从而增加 Bax 表达和减少 Bcl-2 表达, 促进肿瘤细胞凋亡。RT-qPCR 实验结果显示, 经 BRB 处理后 Birc5 (baculoviral IAP repeat-containing 5) 基因表达下调, Caspase14 及裂解的 Caspase-3 增多, 表明 BRBs 通过抑制 Birc 5 基因的表达来靶向凋亡途径是 BRBs 的一种潜在的抗癌机制^[11]。也有研究显示, 蓝莓花青素^[39] 诱导的癌细胞凋亡是通过使 Caspase-8 蛋白表达下调、P73 蛋白表达上调发挥抗癌作用的。

Charepalli 等^[40-41]发现结肠 CSCs 接受 5.0 $\mu\text{g/mL}$ 紫色马铃薯提取物 PA 处理后, 细胞色素 c 水平和 Bax/Bcl-2 比率升高。TUNEL 和 Caspase3/7 实验数据证实, 30 $\mu\text{g/mL}$ 和 40 $\mu\text{g/mL}$ 的 *Eugenia jambolana* 浆果提取物 (JPE) 的促凋亡作用与线粒体介导的凋亡相关, 即随着线粒体细胞色素 c 释放, 半胱天冬酶逐步活化, 最终导致 DNA 断裂, 以上结果表明凋亡的诱导可能是通过线粒体介导的凋亡途径。

2.4.2 死亡受体途径

Huang 等^[42]证实桑葚花青素能够通过外部受体 p38/Fas/FasL/Caspase-8 途径诱导胃癌细胞凋亡。

2.5 抑制肿瘤转移和血管生成

肿瘤侵袭是转移的第一步。据报道, claudin-3、MMP-2、MMP-9 都是癌症侵袭的重要因素。研究发现 AIMS 通过调节紧密连接蛋白和 MMPs (matrix metalloproteinases) 活性发挥抗侵袭特性, 使 MMP-2、MMP-9 和紧密连接蛋白 3 的表达水平受到抑制^[21]。研究显示, 黑米花青素 BRAs 通过抑制 PI3K/Akt 途径和 NF- κ B 水平降低 MMP-2、MMP-9 及 NF- κ B p65 的表达, 抑制 CAL 27 细胞转移^[43]。也有研究报道用 BRB 处理肠癌细胞, 发现 BRB 降低 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT), 特别是 DNMT1 和 DNMT3B 的表达, 使抑癌基因去甲基化, 从而抑制结肠癌发生, 降低肠癌转移^[44]。

肿瘤转移是一个多步骤、多因子参与的主动过程。血管形成不但可以供给原发肿瘤充足的营养物质和氧气, 而且可以使肿瘤细胞通过新生的血管进入血液促进转移。研究发现富含花青素的红玉米提取物 RAW 显著减少血管生成标志物 Tie-2、PLG、ANGPT2、PECAM-1、IL-1 β ($p < 0.05$) 及 MMP-9 的表达 ($p < 0.05$), 抑制肿瘤转移和血管生成^[45]。也有研究表示, 富含花青素的膳食可以抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和低氧诱导因子 -1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α) 的表达, 抑制新生血管的形成^[46]。

另有研究证实, C3G 和飞燕草素葡萄糖苷 (delphinidin-3-O-glucoside, D3G) 呈剂量依赖的方式抑制表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) (IC 50 分别为 0.10 $\mu\text{mol/L}$ 和 2.37 $\mu\text{mol/L}$) 的表达, 且 C3G 与四种酪氨酸激酶 (ABL1、EGFR、TIE-2、VEGFR2) 的亲合力最高, 尤其是 ABL 1 (abelson tyrosine-protein kinase 1), 表明花青素可能通过抑制酪氨酸激酶抑制 CRC 存活和血管生成^[23]。综上所述, 花青素通过减少炎症因子、MMPs 和血

管生成相关标志物的表达, 减少肿瘤转移, 阻断营养供给, 达到抑制肿瘤细胞的生长。

3 结语

花青素参与了多条抗肿瘤信号途径, 如 PI3K/AKT、MAPK、JAK/STAT3、ERK 和 Wnt, 并通过抗氧化、抗炎、促进细胞凋亡、增强肿瘤细胞的免疫监视、抑制肿瘤细胞转移和血管生成发挥抗肿瘤效应。体外研究表明, 花青素可调节肠道微生物菌群, 增加益生菌的数量, 减少促炎症肠道菌群产生, 这对改善肠道菌群起着巨大的作用, 于消化系统肿瘤而言必不可少。此外, 花青素^[47]代谢产物如没食子酸 (gallic acid, Gal) 和 3-O-甲基没食子酸 (3-O-methylgallic acid, Megal) 可以通过调节多种信号途径, 尤其是 NF- κ B 发挥抗癌作用。花青素及其代谢产物均有抗癌特性, 但具体机制还需进一步研究。

花青素安全、来源广泛, 可与某些抗肿瘤药物如顺铂共用起到增强抗肿瘤的作用, 而如今花青素抗癌机制的研究大多集中在细胞水平和体外动物模型, 对于人体某一组织或器官的具体治疗机制还有待进一步考证。此外, 虽然花青素对多种癌细胞表现出了细胞毒性, 但其细胞毒性是有选择性的, 因此还需验证花青素在其他癌细胞系中的效果。

[参 考 文 献]

- [1] Wang LS, Stoner GD. Anthocyanins and their role in cancer prevention. *Cancer Lett*, 2008, 269: 281-90
- [2] 罗晓玲, 徐嘉红, 杨武斌, 等. 蓝莓花色苷抗氧化功能及稳定性研究进展. *食品工业科技*, 2018, 39: 312-7
- [3] Mueller D, Jung K, Winter M, et al. Human intervention study to investigate the intestinal accessibility and bioavailability of anthocyanins from bilberries. *Food Chem*, 2017, 231: 275-86
- [4] Wu X, Prior RL. Systematic identification and characterization of anthocyanins by HPLC-ESI-MS/MS in common foods in the United States: Fruits and berries. *J Agric Food Chem*, 2005, 53: 2589-99
- [5] He XQ, Han KQ. Key component of inflammatory microenvironment and tumor. *Int J Oncol*, 2014, 41: 169-72
- [6] Grolach S, Fichna J, Lewandowska U. Polyphenols as mitochondria-targeted anticancer drugs. *Cancer Lett*, 2015, 366: 141-9
- [7] Li D, Wang P, Luo Y, et al. Health benefits of anthocyanins and molecular mechanisms: update from recent decade. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57: 1729-41
- [8] Hariri BM, McMahon DB, Chen B, et al. Flavones modulate respiratory epithelial innate immunity: anti-inflammatory effects and activation of T2R14 receptor. *J*

- Biol Chem, 2017, 292: 8484-97
- [9] Fantini M, Benvenuto M, Masuelli L. *In vitro* and *in vivo* antitumoral effects of combinations of polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 9236-82
- [10] Xiao D, Sandhu A, Huang Y, et al. The effect of dietary factors on strawberry anthocyanins oral bioavailability. *Food Funct*, 2017, 8: 3970-9
- [11] Oghumu S, Casto BC, Ahn-Jarvis J, et al. Inhibition of Pro-inflammatory and anti-apoptotic biomarkers during experimental oral cancer chemoprevention by dietary black raspberries. *Front Immunol*, 2017, 8: 1325
- [12] Baba AB, Kowshik J, Krishnaraj J, et al. Blueberry inhibits invasion and angiogenesis in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced oral squamous cell carcinogenesis in hamsters via suppression of TGF- β and NF- κ B signaling pathways. *J Nutr Biochem*, 2016, 35: 37-47
- [13] Reen RK, Nines R, Stoner GD. Modulation of N-nitrosomethylbenzylamine metabolism by black raspberries in the esophagus and liver of Fischer 344 rats. *Nutr Cancer*, 2006, 54: 47-57
- [14] Peiffer DS, Zimmerman NP, Wang LS, et al. Chemoprevention of esophageal cancer with black raspberries, their component anthocyanins, and a major anthocyanin metabolite, protocatechuic acid. *Cancer Prev Res*, 2014, 7: 574-84
- [15] Peiffer DS, Wang LS, Zimmerman NP, et al. Dietary consumption of black raspberries or their anthocyanin constituents alters innate immune cell trafficking in esophageal cancer. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4: 72-82
- [16] Shi N, Riedl KM, Schwartz SJ, et al. Efficacy comparison of lyophilised black raspberries and combination of celecoxib and PBIT in prevention of carcinogen-induced oesophageal cancer in rats. *J Funct Foods*, 2016, 27: 84-94
- [17] Petrick JL, Steck SE, Bradshaw PT, et al. Dietary intake of flavonoids and oesophageal and gastric cancer: incidence and survival in the United States of America (USA). *Br J Cancer*, 2015, 112: 1291-300
- [18] Sugata M, Lin CY, Shih YC. Anti-inflammatory and anticancer activities of taiwanese purple-fleshed sweet potatoes (*Ipomoea batatas* L. Lam) extracts. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 768093
- [19] Lu JN, Lee WS, Nagappan A, et al. Anthocyanins from the fruit of *Viticoignetiae Pulliat* potentiate the cisplatin activity by inhibiting PI3K/Akt signaling pathways in human gastric cancer cells. *J Cancer Prev*, 2015, 20: 50-6
- [20] Pan P, Kang S, Wang Y, et al. Black raspberries enhance natural killer cell infiltration into the colon and suppress the progression of colorectal cancer. *Front Immunol*, 2017, 8: 997
- [21] Shin DY, Lu JN, Kim GY, et al. Anti-invasive activities of anthocyanins through modulation of tight junctions and suppression of matrix metalloproteinase activities in HCT-116 human colon carcinoma cells. *Oncol Rep*, 2011, 25: 567-72
- [22] 陈琦, 李少伟, 贾宇臣, 等. p53在蓝莓花青素诱导Lovo细胞凋亡中的作用. *生物技术*, 2014, 24: 34-8
- [23] Mazewski C, Liang K, Gonzalez EDM. Comparison of the effect of chemical composition of anthocyanin-rich plant extracts on colon cancer cell proliferation and their potential mechanism of action using *in vitro*, *in silico*, and biochemical assays. *Food Chem*, 2018, 242: 378-88
- [24] Fernández J, García L, Monte J, et al. Functional anthocyanin-rich sausages diminish colorectal cancer in an animal model and reduce pro-inflammatory bacteria in the intestinal microbiota. *Genes*, 2018, 9: 133
- [25] 徐春明, 庞高阳, 李婷. 花青素的生理活性研究进展. *中国食品添加剂*, 2013, 3: 205-10
- [26] Higgins JA, Zainol M, Brown K, et al. Anthocyanins as tertiary chemopreventive agents in bladder cancer: antioxidant mechanisms and interaction with mitomycin C. *Mutagenesis*, 2014, 29: 227-35
- [27] Alvarez-Suarez JM, Dragana D, Slavica R, et al. Strawberry polyphenols attenuate ethanol-induced gastric lesions in rats by activation of antioxidant enzymes and attenuation of MDA increase. *PLoS One*, 2011, 6: e25878
- [28] Sousa A, Araujo P, Azevedo J, et al. Antioxidant and antiproliferative properties of 3-deoxyanthocyanidins. *Food Chem*, 2016, 192: 142-8
- [29] Shih PH, Yeh CT, Yen GC. Anthocyanins induce the activation of phase II enzymes through the antioxidant response element pathway against oxidative stress-induced apoptosis. *J Agric Food Chem*, 2007, 55: 9427-35
- [30] Knobloch TJ, Uhrig LK, Pearl DK, et al. Suppression of pro-inflammatory and pro-survival biomarkers in oral cancer patients consuming a black raspberry phytochemical-rich troche. *Cancer Prev Res*, 2016, 9: 159-71
- [31] Kim JM, Kim KM, Park EH, et al. Anthocyanins from black soybean inhibit *Helicobacter pylori*-induced inflammation in human gastric epithelial AGS cells. *Microbiol Immunol*, 2013, 57: 366-73
- [32] Medda R, Lyros O, Schmidt JL, et al. Anti inflammatory and anti angiogenic effect of black raspberry extract on human esophageal and intestinal microvascular endothelial cells. *Microvasc Res*, 2015, 97: 167-80
- [33] Sofia R, Spalinger MR, Claudia G, et al. Bilberry-derived anthocyanins modulate cytokine expression in the intestine of patients with ulcerative colitis. *PLoS One*, 2016, 11: e0154817
- [34] Chen L, Jiang B, Zhong C, et al. Chemoprevention of colorectal cancer by black raspberry anthocyanins involved the modulation of gut microbiota and SFRP2 demethylation. *Carcinogenesis*, 2018, 39: 471-81
- [35] Baba AB, Nivetha R, Indranil C, et al. Blueberry and malvidin inhibit cell cycle progression and induce mitochondrial-mediated apoptosis by abrogating the JAK/STAT-3 signalling pathway. *Food Chem Toxicol*, 2017, 109: 534-43
- [36] 陈琦, 李少伟, 贾宇臣, 等. 蓝莓花青素通过下调p53基因DNA甲基化抑制口腔癌KB细胞增殖及诱导细胞凋亡. *遗传*, 2014, 36: 566-73
- [37] 刘春远, 赵豹猛, 蒋宏, 等. 黑米花青素对结肠癌细胞增殖、细胞周期及凋亡的影响. *中华结直肠疾病电子杂*

- 志, 2014, 3: 42-4
- [38] Wang Y, Zhang XN, Xie WH, et al. The growth of SGC-7901 tumor xenografts was suppressed by Chinese bayberry anthocyanin extract through upregulating KLF6 gene expression. *Nutrients*, 2016, 8: 599
- [39] 侯锐, 王利, 李少伟, 等. 蓝莓花青素诱导结肠癌LS174T细胞凋亡和抑制其增殖. *基础医学与临床*, 2016, 36: 1467-71
- [40] Charepalli V, Reddivari L, Radhakrishnan S, et al. Anthocyanin-containing purple-fleshed potatoes suppress colon tumorigenesis via elimination of colon cancer stem cells. *J Nutr Biochem*, 2015, 26: 1641-9
- [41] Charepalli V, Reddivari L, Vadde R, et al. *Eugenia jambolana* (Java Plum) fruit extract exhibits anti-cancer activity against early stage human HCT-116 colon cancer cells and colon cancer stem cells. *Cancers*, 2016, 8: 29
- [42] Huang HP, Chang YC, Wu CH, et al. Anthocyanin-rich Mulberry, extract inhibit the gastric cancer cell growth *in vitro*, and xenograft mice by inducing signals of p38/p53 and c-jun. *Food Chem*, 2011, 129: 1703-9
- [43] Fan MJ, Wang IC, Hsiao YT, et al. Anthocyanins from black rice (*Oryza sativa* L.) demonstrate antimetastatic properties by reducing MMPs and NF- κ B expressions in human oral cancer CAL 27 cells. *Nutr Cancer*, 2015, 67: 327-38
- [44] Wang LS, Kuo CT, Cho SJ, et al. black raspberry-derived anthocyanins demethylate tumor suppressor genes through the inhibition of DNMT1 and DNMT3B in colon cancer cells. *Nutr Cancer*, 2013, 65: 118-25
- [45] Mazewski C, Liang K, Mejia EGD. Inhibitory potential of anthocyanin-rich purple and red corn extracts on human colorectal cancer cell proliferation *in vitro*. *J Funct Foods*, 2017, 34: 254-65
- [46] Wang LS, Hecht SS, Carmella SG, et al. Anthocyanins in black raspberries prevent esophageal tumors in rats. *Cancer Prev Res*, 2009, 2: 84-93
- [47] Forester SC, Choy YY, Waterhouse AL, et al. The anthocyanin metabolites gallic acid, 3-O-methylgallic acid, and 2,4,6-trihydroxybenzaldehyde decrease human colon cancer cell viability by regulating pro-oncogenic signals. *Mol Carcinog*, 2014, 53: 432-9