

果蔬中的花色苷及其防治 2 型糖尿病 作用机制研究进展

Research progress on the mechanism of dietary anthocyanins on
preventing and treating type 2 diabetes mellitus

赖灯妮 江玉琴 田艳 吴艳阳 赵玲艳 邓放明

LAI Deng-ni JIANG Yu-qin TIAN Yan WU Yan-yang ZHAO Ling-yan DENG Fang-ming

(湖南农业大学食品科学技术学院, 湖南长沙 410128)

(College of Food Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha, Hunan 410128, China)

摘要:探讨了不同果蔬中花色苷主要成分及其防治 2 型糖尿病的作用, 阐述了花色苷通过减少氧化应激、改善胰岛素抵抗、促进胰岛素分泌和保护 β 细胞四方面防治 2 型糖尿病的作用机制, 以期为果蔬中多酚类化合物的综合利用提供一定的理论依据。

关键词: 果蔬; 花色苷; 2 型糖尿病

Abstract: The main components of anthocyanins in different fruits and vegetables were discussed. And the role of anthocyanins of prevention and treatment of type 2 diabetes were explored. The mechanism of anthocyanins in preventing and treating type 2 diabetes by reducing oxidative stress, improving insulin resistance, promoting insulin secretion and protecting β cells was discussed, and provided a theoretical basis for the comprehensive utilization of polyphenolic compounds in fruits and vegetables.

Keywords: vegetables; fruits anthocyanins; type 2 diabetes mellitus

花色苷属于类黄酮, 广泛存在于植物的花、叶、果实、茎等器官中。自然界中, 常见的花色苷为矮牵牛素、飞燕草素、矢车菊素、锦葵素、天竺葵素和芍药素 6 种。花色素苷元的基本骨架是 3,5,7-三羟基苯并吡喃, 由于花色素在自然界中不稳定, 所以 C-3,5 位上的羟基易被糖苷取代, 或进一步被有机酸酰化形成稳定的花色苷。根据糖苷化或酰化的数目、位置、种类不同, 形成了种类繁多的花色苷。根据流行病学

研究^[1-2]发现, 摄入一定量的花色苷可有效降低某些慢性病的发生, 其中包括糖尿病、心血管疾病和癌症等。

根据世界卫生组织的报告^[3], 至 2015 年全球糖尿病患者突破 4.22 亿。此外, 2012 年因糖尿病直接导致 150 万人死亡, 且由于高血糖等并发症导致 220 万人死亡^[4]。全球诊断和治疗糖尿病每年花费高达 825 亿美元。糖尿病给病人和家属带来巨大的经济负担, 且严重影响国家经济^[4]。因此, 糖尿病预防和疾病管理成为全球研究的热点。糖尿病主要分为 1 型、2 型以及妊娠糖尿病, 其中 2 型糖尿病占 90% 以上^[5]。而 2 型糖尿病与 β 细胞功能的损伤以及胰岛素抵抗有着密切的关系, 其中 β 细胞功能的损伤主要与遗传因素、脂毒性、糖毒性、胰淀素过度沉积、GLP-1 缺乏、增龄等因素有关^[6]。2 型糖尿病是多基因突变或多态性变化有关的疾病(图 1), 但是发病的确切机制尚未阐明。

目前治疗 2 型糖尿病的主要治疗方法为饮食治疗、运动疗法、口服抗糖尿病、胰岛素治疗, 由于服用或者注射胰岛素药物会对人体产生一定的并发症^[7], 如: 磺酰脲类、格列奈类不仅会导致低血糖的症状, 且经常发生低血糖反应是极其有害的, 而且会对中枢神经系统有不良影响和出现局部红斑等变态反应等。

近年来, 人们越来越关注植物中的生物活性物质及营养成分对慢性疾病的预防^[8-9]。花色苷作为一种天然植物多酚, 其在体外和动物模型中均能有效控制血糖和调控代谢^[10-12], 且摄入富含花色苷的蔓越莓防治 2 型糖尿病的试验已在临床上得以证实^[13-14]。本文系统地介绍了果蔬中花色苷类物质的主要成分及对 2 型糖尿病防治作用, 阐述了花色苷通过减少氧化应激、改善胰岛素抵抗、促进胰岛素分泌和保护 β 细胞四方面防治 2 型糖尿病的作用机制, 旨在为果蔬中多酚类化合物的综合利用提供理论依据。

基金项目: 国家特色蔬菜产业技术体系专项(编号: CARS-24-E-02); 国家自然科学基金青年科学基金项目(编号: 31101268); 湖南省重点研发计划项目(编号: 2016NK2110); 湖南省教育厅优秀青年项目(编号: 13B047); 湖南省研究生科研创新项目(编号: CX2017B353)

作者简介: 赖灯妮, 女, 工程师, 湖南农业大学在读博士研究生。

通信作者: 邓放明(1962—), 男, 湖南农业大学教授, 博士。

E-mail: fmdenghnan@sina.com

收稿日期: 2018-06-06

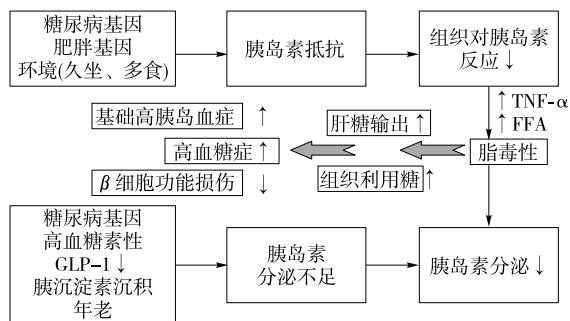


图1 2型糖尿病发病机制

Figure 1 The pathogenesis of type 2 diabetes

表1 果蔬中主要花色苷成分及其防治糖尿病的作用机理[†]

Table 1 The regulatory effect of typical anthocyanins on diabetes mellitus

果蔬	主要花色苷	模型	影响	作用机理	参考文献
桑葚	矢车菊素-3-芸香糖苷	体外: HepG2	↓胰岛素抗性 ↑葡萄糖消耗	↓PPAR γ /FOXO1/PEPCK/G6Pase ↑GYS2	[14-16]
	矢车菊素-3-葡萄糖苷	体内: db/db mice	↓空腹血糖、血清胰岛素 ↓瘦素、甘油三酯和胆固醇	↑PI3K / AKT/AMPK/GLUT4	
葡萄	矢车菊素糖苷	体外: HK2 cells	↓细胞凋亡	↓caspase-3/Bax/Bcl-2 ↑p38MAPK和ERK1/2	[17-18]
	飞燕草素糖苷	体内: BALB/c mice	↓脂质蛋白、HbA1c糖基化	尚未阐明	
紫色马铃薯	牵牛花素糖苷	体外: 硝基酚- β -葡萄糖苷法	↓ α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶	尚未阐明	[19-20]
	芍药素糖苷		↓麦芽糖酶活性		
蓝莓	飞燕草素糖苷	体内: -	-	-	[21-24]
	矮牵牛素阿拉伯糖苷	体外: INS832/13 β -cells	↓甘油三酯 ↑胰岛素分泌	尚未阐明	
	飞燕草素半乳糖苷	体内: diabetes rat/obese rats	↓体重、血糖	↑GSH/GPx/VEGF/IL-1 β	
	矢车菊素半乳糖苷		↓丙二醛和活性氧	↑Nrf2 / HO-1/PPAR	
越桔	锦葵素葡萄糖苷	体外: -	-	-	[25-26]
	矢车菊素花色苷	体内: diabetes mice	↓高血糖	↑AMPK	
	飞燕草素花色苷		↑胰岛素敏感性		
	芍药素花色苷				
矮牵牛素花色苷					
	锦葵素花色苷				

[†] “-”表示目前没有相关报道。

1 果蔬中主要花色苷成分及其防治糖尿病的作用

有色果蔬中富含花色苷,如桑葚、葡萄、蓝莓、杨梅、紫色马铃薯、紫色甘薯。花色苷对于预防和治疗慢性疾病具有一定的作用。不同果蔬中的花色苷种类和含量不同(表1),防治效果及其作用机制亦不同。

1.1 桑葚

桑葚中主要花色苷为矢车菊素-3-芸香糖苷和矢车菊素-3-葡萄糖苷,对改善糖尿病小鼠的功能障碍和胰岛素抵抗有潜在的益处^[15]。体外试验^[16]发现,在高糖和棕榈酸诱导的

HepG2 细胞胰岛素抵抗模型中桑葚花色苷提取物缓解胰岛素抗性并增加葡萄糖消耗、葡萄糖摄取和糖原含量。桑葚花色苷提取物通过抑制 PPAR γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α) 和 forkhead box 蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1), 致使磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 和葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 的活性降低; 且通过磷酸化白激酶 β (phosphorylation of protein kinase B, AKT) 和糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β), 导致糖原合酶 2 (glycogen synthase 2, GYS2) 的上调。在体内试验^[16]发现, 用桑葚花色苷 [50, 125 mg/(kg · d)] 喂养 db/db (糖尿病小鼠模型) 小鼠能降低空腹血糖、血清胰岛素、瘦素、甘油三酯和胆固醇水平, 并提高脂联素水平; 且阐明了桑葚提取物通过激

活肝脏、骨骼肌和脂肪组织 AKT 途径和下游靶标位点, 从而改善相关代谢参数。用桑葚花色苷提取物喂养的组血糖水平和糖化血红蛋白 (Glycosylated Hemoglobin, Type A1C, HbA1c) 显著低于糖尿病对照组。此外, 葡萄糖和胰岛素耐量试验显示花色苷提高了胰岛素敏感性。桑葚花色苷可以通过激活骨骼肌中 AMPK (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase) 和蛋白激酶 AKT 的一个新底物 (AS160) 的活性以及抑制肝脏中的糖异生来改善高血糖和胰岛素敏感性^[17]。

1.2 葡萄

葡萄中主要的花色苷为矢车菊素和飞燕草素, 可通过抑制脂质和糖基化蛋白, 激活抗氧化蛋白从而防治糖尿病。体外试验^[18]表明, 结合态飞燕草素氯化物 [100 mg/(kg · d)]

可分别降低脂质体和 HbA1c 糖基化的速率至 $(46.35 \pm 1.20)\%$ 和 $(3.60 \pm 0.25)\%$, 且结合态形式的花色苷抗氧化活性高于游离态花色苷。体内试验^[19]发现, 来自葡萄籽中的矢车菊素-3-O- β -葡萄糖苷氯化物在 HK-2 模型中激活 p38MAPK 和 ERK1/2 氧化酶活性的磷酸化以及抑制硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)的表达, 从而调节抗氧化和抑制细胞的凋亡。

1.3 紫色马铃薯

紫色马铃薯中花色苷主要为牵牛花色苷、芍药素花色苷、天竺葵素花色苷、锦葵素色苷以及飞燕草素花色苷。目前对紫色马铃薯花色苷防治糖尿病的研究主要集中在对 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性的潜在抑制作用, 其中发现紫色马铃薯中的天竺葵素花色苷与咖啡酸或阿魏酸的酰化抑制麦芽糖酶效果最佳。推测糖苷配基 B 环上的 3,5 位的羟基对抑制麦芽糖酶是关键位点^[20-21]。

紫色马铃薯中的花色苷抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶、麦芽糖酶活性, 使机体消化葡萄糖的效率降低、机体血糖下降, 从而防治糖尿病。

1.4 蓝莓

蓝莓花色苷主要成分是飞燕草素半乳糖苷、矮牵牛素阿拉伯糖苷、矢车菊素半乳糖苷和锦葵素葡萄糖苷等^[22]; 在体外模型中, 研究^[23]发现通过富含花色苷蓝莓提取物(BAE)缓解了由高糖诱导 INS832/13 β 细胞毒性。此外, BAE 有效降低了细胞内甘油三酯(TG)水平, 促进了胰岛素分泌。用不同剂量的蓝莓中花色苷提取物(BA)喂养糖尿病模型大鼠研究^[24]显示 BA 不仅减缓糖尿病引起的体重减轻和血糖升高, 而且还能上调视网膜的抗氧化能力, 提高谷胱甘肽(GSH)含量和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性, 降低丙二醛(MDA)和活性氧(ROS)水平以及上调血管内皮生长因子(VEGF)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)。此外, BA 增加 Nrf2 和 HO-1 的 mRNA 水平, 以及 Nrf2 的核定位和 HO-1 的蛋白质水平。这些结果表明 BA 可以保护视网膜细胞免受糖尿病诱导的氧化应激和炎症, 并且可以通过 Nrf2/HO-1 信号传导来调节。用添加蓝莓花色苷提取物喂养肥胖和偏瘦的大鼠的研究结果显示通过影响 PPAR 通路从而影响脂肪和肌肉组织的脂肪和葡萄糖代谢^[25]。Kianbakht 等^[13]研究显示, 在临床试验中食用蓝莓提取物(9.1 mg 花色苷/d)连续 8 周, 空腹血糖浓度比安慰剂组相比降低。Mirfeizi 等^[14]研究显示, 与基线相比, 每日蓝莓粉(1 g 含 9.8 mg 花青素)补充剂可降低干预 3 个月后的空腹血糖浓度, 但与安慰剂治疗无关。

1.5 越桔

越桔中花色苷主要成分为矢车菊素花色苷、飞燕草素花色苷、芍药素花色苷、矮牵牛素花色苷、锦葵素花色苷^[26]。体内研究^[27]发现, 越桔花色苷提取物通过激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)从而改善对 2 型糖尿病小鼠中高血糖和胰岛素敏感性, 且伴随着白色脂肪和骨骼肌中葡萄糖转运载体 4 (glucose transporter 4, Glut4)的上调以及肝脏中葡萄糖产生和脂质含量的抑制。同时, 在肝脏中乙酰辅酶 A 羧化酶失

活, PPAR α 、酰基辅酶 A 氧化酶和肉毒碱棕榈酰转移酶 1A 上调。这些发现为越橘果实的使用提供了生化基础, 并且通过激活 AMPK 对预防和治疗 2 型糖尿病具有重要意义。

2 花色苷防治糖尿病的作用机制

2.1 花色苷减少氧化应激

糖尿病患者由于体内高血糖、高血脂的聚集引发自由基的产生, 从而使机体长期处于氧化应激状态。花色苷为类黄酮化合物, 具有酚羟基结构, 属于羟基供体, 其中 A、B 环上羟基数目、位置以及 C 环双键影响其抗氧化活性^[28]。因此, 花色苷作为一种天然的抗氧化剂, 可有效清除羟基自由基、超氧自由基等, 抑制其对机体的氧化损伤, 同时还能通过激活并调节体内过氧化氢酶、过氧化物歧化酶等抗氧化酶防御体系, 以此来达到防治糖尿病的目的。

花色苷在体外以及生物体内抗氧化试验中都显示出较强的抗氧化效果, 其中对羟基、超氧自由、ABTS⁺、DPPH \cdot 、Fe³⁺ 等有很好的清除作用, 可防止其氧化损伤。紫色马铃薯花和紫玉米中的花色苷对 DPPH \cdot 、ABTS⁺、Fe³⁺ 均具有一定的抗氧化能力, 且紫玉米中的花色苷抗氧化能力均比 BHT 更强^[29-30]; 体内试验^[31]表明, 黑米花色苷提取物提高谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性, 并增强大鼠肝脏和血清总抗氧化能力。草莓花色苷提取物能够降低糖尿病大鼠模型中肝脏的氧化型谷胱甘肽浓度, 同时减少巴比妥酸反应物质(Barbituric acid reaction material, BARS)^[32]。因此, 花色苷的抗氧化活性对防治糖尿病起到十分重要的作用。

2.2 花色苷改善胰岛素抵抗

胰岛素受体的 α 亚基与胰岛素结合使得 β 亚基酪氨酸激酶活化, 进而磷酸化胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS), 从而使一系列生化指标发生改变。然而在 2 型糖尿病性中由于胰岛素对葡萄糖的吸收和利用不敏感, 致使血糖、血浆中游离脂肪酸的增加从而形成胰岛素抵抗。胰岛素抵抗造成各组织中葡萄糖的转运和酵解、肝和肌肉中的糖原合成、糖异生和糖原分解紊乱, 同时抑制胰岛素需依赖 Glut4 及许多关键酶如糖原合成酶、磷酸果糖激酶、葡萄糖激酶、丙酮酸激酶和丙酮酸脱氢酶等活性^[33]。肥胖致使脂肪分解增加, 游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)浓度增高, 通过脂肪酸-葡萄糖循环, 相互影响糖和脂肪的代谢, 导致胰岛素作用减弱和胰岛素抵抗。尤为甚者, 沉积于肝、平滑肌和 β 细胞中的 FFA 和甘油三酯导致其功能减退, 对胰岛素不敏感。

一系列研究表明花色苷可降低胆固醇(Total Cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平, 提高载脂蛋白(Apolipoprotein, ApoA)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)表达水平。黑豆种皮花色苷通过调节 Glut4 从而预防胰岛素抵抗和胰腺细胞凋亡^[34]; 矢车菊素通过调节 Glut4 和视黄醇结合蛋白质和相关的脂肪细胞炎症因子在抗糖尿病效应方面具有显著效果^[35]。黑米花色苷饲养高脂的大鼠发现体重、白

色脂肪、TG水平低于对照组^[36]。总之,花色苷通过降低脂肪细胞相关炎症因子和调节高低密度脂蛋白胆固醇水平,增加葡萄糖转运载体蛋白并减少视黄醇结合蛋白的表达,激活 AMPK 信号通路和减缓氧化应激,提高胰岛素的敏感性,从而改善胰岛素抵抗。

2.3 花色苷促进胰岛素分泌

胰岛素的分泌主要受葡萄糖和胞内 Ca^{2+} 信号的共同调控,其中葡萄糖刺激胰岛 β 细胞调控是胰岛素分泌的作用机制与其线粒体代谢密切相关。葡萄糖经胰岛 β 细胞分别从依赖以及非依赖敏感性钾 KATP 型通道两条途径促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素。当葡萄糖经线粒体产生 ATP,从而引起胞膜 $\text{ATP}(\text{K}_{\text{ATP}}^+)$ 离子通道关闭使细胞膜去极化,导致电压门打开 Ca^{2+} 离子通道,促使 Ca^{2+} 内流;并放大胞浆 Ca^{2+} 信号,使得胰岛素囊泡释放胰岛素^[37]。花色苷作为一类植物多酚类物质具有促进胰岛素分泌的作用,因花色苷存在于果蔬食物中且未有显著性的副作用,所以作为预防和治疗糖尿病中广泛的运用。研究^[38]证实花色苷中的矢车菊素在小鼠胰岛 β 细胞(INS1)中通过上调胞质内 Ca^{2+} 信号通道及葡萄糖转运相关基因(Glut2)的表达,从而促进胰岛素的分泌。发酵浆果饮料中的花色苷(飞燕草素-3-阿拉伯糖苷为主)具有能够调节 DPPIV 及其底物 GLP-1,增加胰岛素分泌和上调胰岛素受体相关基因的 mRNA 表达及和胰岛 β 细胞蛋白质水平^[39]。飞燕草素-3-芸香糖苷通过依赖钙蛋白激酶途径诱导 GLP-1 的释放^[40]。然而,花色苷结构不同,促进胰岛素分泌的作用也不同。在 4,10 mmol 葡萄糖条件下花色苷诱导小鼠胰岛 β 细胞(INS1)发现促进 β 细胞分泌胰岛素,其中飞燕草素-3-葡萄糖苷、矢车菊素-3-半乳糖苷促进胰岛素分泌增加较为明显。表明花色苷促胰岛素分泌的作用可能与其 B 环结构上的羟基数有关^[41]。总之,花色苷能通过不同的途径诱导胰岛 β 细胞的胰岛素分泌。

2.4 花色苷保护胰岛 β 细胞

胰岛 β 细胞凋亡的信号转导途径主要包括外源性途径(死亡受体介导的信号途径)、内源性途径(线粒体凋亡信号途径)以及颗粒酶 B 途径^[42-43]。这些信号转导通路的共同特征是:各种应激和刺激信号激活特定的信号通路,使半胱天冬蛋白酶(caspase)最终被激活。激活的 caspase 剪切胞内底物,从而破坏细胞结构和影响细胞代谢,导致细胞特有形态学和生化条件改变进而促进凋亡。另外,多种细胞因子 IL-1 β 、IFN- γ 和(或)TNF- α 可通过激活各种核转录因子调节诱导大量 β 细胞凋亡^[44]。

研究^[45]发现,从桑树果实中分离出的矢车菊素-3-葡萄糖苷通过预防氧化应激诱导的 β 细胞凋亡来预防糖尿病。从枸杞中提取的花色苷通过 ERK1/2 和 PI3K/Akt 通路诱导 HO-1 上调从而保护 β 细胞免于 H_2O_2 诱导的细胞损伤^[46]。蓝莓中的花色苷提取物促进胰岛 β TC-tet 细胞增殖,同时还抑制由高糖诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 PC12 凋亡^[47]。研究^[48]发现,花色苷的抗凋亡作用机制是通过调节凋亡蛋白 Caspase3、Bax 和 Bcl2 的表达来实现。总之,这些研究结果表明花色苷通过减缓氧化应激、下调促凋亡蛋白

的表达减少 β 细胞凋亡。

3 结语与展望

随着人们物质水平的不断提高,糖尿病的发病率和死亡率也随之不断上升。糖尿病已经被世界卫生组织认定为四大慢性疾病之一,目前临床上应用的众多糖尿病药物虽然效果较好,但有明显的副作用。近年来人们越来越关注植物生物活性物质及营养成分预防慢性疾病,果蔬中的花色苷不仅可以满足人体每天生理需要的营养素,而且有利于防治 2 型糖尿病。

花色苷通过减少氧化应激、改善胰岛素抵抗、保护 β 细胞和促进胰岛素分泌四方面防治 2 型糖尿病,因此,通过饮食补充疗法,给予糖尿病可食用的抗氧化功效物质,对降低糖尿病发生概率及抵御糖尿病患者健康疾患将是一个安全有效的策略。

但果蔬中的花色苷种类繁多,且不同结构的花色苷功能差别较大,所以探究花色苷在体内、体外的代谢且何种单体成分在 2 型糖尿病中发挥着核心作用仍需要进一步研究。花色苷作为植物多酚类物质之一,多酚类物质在机体内存在双重调控作用,每天食用花色苷的量,以及如何利用现代的生物技术提高花色苷的利用效率,都是未来研究的热点方向^[49]。这些都将成为花色苷营养功能开发和营养干预机制的研究拓宽思路。

参考文献

- [1] TAKIKAWA M, INOUE S, HORIO F, et al. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice[J]. *Journal of Nutrition*, 2010, 140(3): 527-533.
- [2] MCCULLOUGH M L, PETERSON J J, PATEL R, et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2012, 95(2): 454-464.
- [3] RAHELIC D. 7th edition of idf diabetes atlas: call for immediate action[J]. *Lijec Vjesn*, 2015, 138(1/2): 57-58.
- [4] PETER Bjerregaard. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants[J]. *Lancet*, 2016, 387(10 027): 1 513-1 530.
- [5] SCULLY T. Diabetes in numbers [J]. *Nature*, 2012, 485 (7 398): S2-S3.
- [6] 上海第一医学院使用内科学委员会. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1961: 976-1 012.
- [7] STUMVOLL M, GOLDSTEIN B J, HAEFTEN T W. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy [J]. *The Lancet*, 2005, 365(9 647): 1 333-1 346.
- [8] JURIKOVA T, MLCEK J, SKROVANKOVA S, et al. Fruits of black chokeberry aronia melanocarpa in the prevention of chronic diseases[J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 944-967.
- [9] MOUHID L, CORZOMARTÍNEZ M, TORRES C, et al. Improving in vivo efficacy of bioactive molecules: an overview of potentially antitumor phytochemicals and currently available

- lipid-based delivery systems[J]. *Journal of Oncology*, 2017, 2017(12): 1-34.
- [10] DUDONNÉ S, DUBÉ P, ANHÉ F F, et al. Comprehensive analysis of phenolic compounds and abscisic acid profiles of twelve native Canadian berries[J]. *Journal of Food Composition & Analysis*, 2015, 44: 214-224.
- [11] ELKS P M, RENSHAW S A, MEIJER A H, et al. Exploring the HIFs, buts and maybes of hypoxia signalling in disease: lessons from zebrafish models[J]. *Disease Models & Mechanisms*, 2015, 8(11): 1349-1360.
- [12] LE M B, ANHÉ F F, VARIN T V, et al. Probiotics as complementary treatment for metabolic disorders [J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(4): 448-449.
- [13] HUSEINI H F, HASANIRNJBAR S, NAYEBI N, et al. *Caparis spinosa* L. (Caper) fruit extract in treatment of type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Complementary Therapies in Medicine*, 2013, 21(5): 447-452.
- [14] MIRFEIZI Z, POORZAND H, JAVANBAKHT A, et al. Relationship between systemic lupus erythematosus disease activity index scores and subclinical cardiac problems[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2016, 18(8): e38045.
- [15] 曹少谦, 刘亮, 张超, 等. 桑葚花色苷的分离纯化及其热降解动力学研究[J]. *中国食品学报*, 2015, 15(5): 54-62.
- [16] YAN Fu-jie, DAI Guan-hai, ZHENG Xiao-dong. Mulberry anthocyanin extract ameliorates insulin resistance by regulating PI3K/AKT pathway in HepG2 cells and db/db mice. [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016, 36: 68-80.
- [17] CHOI K H, LEE H A, PARK M H, et al. Mulberry (*Morus alba* L.) fruit extract containing anthocyanins improves glycemic control and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic C57BL/Ksj-db/db mice[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2016, 19(8): 737-745.
- [18] GHARIB A, FAEZIZADEH Z, GODARZEE M. Treatment of diabetes in the mouse model by delphinidin and cyanidin hydrochloride in free and liposomal forms[J]. *Planta Medica*, 2013, 79(17): 1599-1604.
- [19] WEI Jing-ying, WU Hai-jiang, ZHANG Hai-qiang, et al. Anthocyanins inhibit high glucose-induced renal tubular cell apoptosis caused by oxidative stress in db/db mice[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 41(3): 1608-1618.
- [20] KALITA D, HOLM D G, LABARBERA D V, et al. Inhibition of α -glucosidase, α -amylase, and aldose reductase by potato polyphenolic compounds [J]. *Plos One*, 2018, 13(1): e0191025.
- [21] MATSUI T, UEDA T, OKI T, et al. α -Glucosidase inhibitory action of natural acylated anthocyanins 2: α -Glucosidase inhibition by isolated acylated anthocyanins [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001, 49(4): 1952-1956.
- [22] 吴涛. 花色苷对肥胖的干预及其相关机理的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014: 37-50.
- [23] LIU Jia, GAO Feng-yi, JI Bao-ping, et al. Anthocyanins-rich extract of wild Chinese blueberry protects glucolipotoxicity-induced INS832/13 β -cell against dysfunction and death[J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2015, 52(5): 3022-3029.
- [24] SONG Yu, HUANG Li-li, YU Jian-feng. Effects of blueberry anthocyanins on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes through Nrf2/HO-1 signaling[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2016, 301: 1.
- [25] SEYMOUR E M, TANONE I I, URCUYO-LLANES D E, et al. Blueberry intake alters skeletal muscle and adipose tissue peroxisome proliferator-activated receptor activity and reduces insulin resistance in obese rats[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2011, 14(12): 1511-1518.
- [26] 徐璐, 郑建仙. 欧洲越桔花色苷的研究概况[J]. *中国食品添加剂*, 2005(4): 43-46.
- [27] TAKIKAWA M, INOUE S, HORIO F, et al. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice [J]. *Journal of Nutrition*, 2010, 140(3): 527-533.
- [28] 凌文华, 郭红辉, 王冬亮. 膳食花色苷与健康[M]. 江苏: 科学出版社, 2014: 10-25.
- [29] 方芳. 紫色马铃薯花色苷提取物体外抗前列腺癌研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014: 14-24.
- [30] YANG Zhen-dong, ZHAI Wei-wei. Identification and antioxidant activity of anthocyanins extracted from the seed and cob of purple corn (*Zea mays* L.)[J]. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 2010, 11(1): 169-176.
- [31] 张名位, 张瑞芬, 郭宝江, 等. 黑米皮花色苷的抗氧化与降血脂作用[J]. *营养学报*, 2006, 28(5): 404-408.
- [32] SUGIMOTO E, IGARASHI K, KUBO K, et al. Protective effects of boysenberry anthocyanins on oxidative stress in diabetic rats[J]. *Food Science & Technology Research*, 2003, 9(4): 345-349.
- [33] GUILHERME A, VIRBASIS J V, PURI V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(5): 367-377.
- [34] NIZAMUTDINOVA I T, JIN Y C, CHUNG J I, et al. The anti-diabetic effect of anthocyanins in streptozotocin-induced diabetic rats through glucose transporter 4 regulation and prevention of insulin resistance and pancreatic apoptosis[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2009, 53(11): 1419-1429.
- [35] SASAKI R, NISHIMURA N, HOSHINO H, et al. Cyanidin 3-glucoside ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity due to downregulation of retinol binding protein 4 expression in diabetic mice[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2007, 74(11): 1619-1627.
- [36] 胡艳, 郭红辉, 王庆, 等. 黑米花色苷提取物对高脂膳食诱导大鼠肥胖形成的影响[J]. *食品科学*, 2008, 29(2): 376-379.
- [37] GEMBAL M, DETIMARY P, GILON P, et al. Mechanisms by which glucose can control insulin release independently from

- its action on adenosine triphosphate-sensitive K^+ channels in mouse B cells[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1993, 91(3): 871-880.
- [38] SUN Xiao-fei, DU Min, NAVARRE D A, et al. Purple Potato Extract Promotes Intestinal Epithelial Differentiation and Barrier Function by Activating AMP-activated Protein Kinase[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 62(4): 1700536.
- [39] JOHNSON M H, MEJIA E G D. Phenolic compounds from fermented berry beverages modulated gene and protein expression to increase insulin secretion from pancreatic β -cells in vitro[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, 64(12): 2569-2581.
- [40] KATO M, TANI T, TERAHARA N, et al. The anthocyanin delphinidin 3-rutinoside stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in murine GLUTag cell line via the Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II pathway [J]. *Plos One*, 2015, 10(5): e0126157.
- [41] JAYAPRAKASAM B, VAREED S K, OLSON L K, et al. Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanidins present in fruits [J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2005, 53(1): 28-31.
- [42] DONATH M Y, STØRLING J, MAEDLER K, et al. Inflammatory mediators and islet beta-cell failure; a link between type 1 and type 2 diabetes[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2003, 81(8): 455-470.
- [43] HUI Hong-xiang, DOTTA F, MARIO U D, et al. Role of caspases in the regulation of apoptotic pancreatic islet beta-cells death[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2004, 200(2): 177-200.
- [44] CNOP M, WELSH N, JONAS J C, et al. Mechanisms of pancreatic β -cell death in type 1 and type 2 diabetes many differences, few similarities[J]. *Diabetes*, 2005, 54(Suppl): S97.
- [45] LEE J S, KIM Y R, SONG I G, et al. Cyanidin-3-glucoside isolated from mulberry fruit protects pancreatic β -cells against oxidative stress-induced apoptosis[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2015, 35(2): 405-412.
- [46] ZHANG Bo, KANG Mu-xing, XIE Qiu-ping, et al. Anthocyanins from Chinese bayberry extract protect β cells from oxidative stress-mediated injury via HO-1 upregulation [J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2011, 59(2): 537-545.
- [47] MARTINEAU L C, COUTURE A, SPOOR D, et al. Anti-diabetic properties of the Canadian lowbush blueberry *Vaccinium angustifolium* Ait[J]. *Phytomedicine*, 2006, 13(9): 612-623.
- [48] NIZAMUTDINOVA I T, JIN Y C, CHUNG J I, et al. The anti-diabetic effect of anthocyanins in streptozotocin-induced diabetic rats through glucose transporter 4 regulation and prevention of insulin resistance and pancreatic apoptosis[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2009, 53(11): 1419-1429.
- [49] 赖灯妮, 覃思, 赵玲艳, 等. 果蔬中多酚类化合物双向调控 Nrf2/Keap1 信号通路的研究进展[J]. *食品科学*, 2018, 39(5): 311-320.

(上接第123页)

- [2] 周亮, 杨文侠, 邓利珍, 等. 纽荷兰脐橙冷藏的最适采收期[J]. *食品科学*, 2016, 37(4): 255-259.
- [3] 王登亮, 王呈阳, 孙崇德, 等. 热激对椴柑果实采后贮藏性的影响[J]. *园艺学报*, 2013, 40(S): 2629-2629.
- [4] 赵云峰, 林河通, 王静. 热处理抑制采后龙眼果肉自溶及细胞壁物质降解[J]. *农业工程学报*, 2014, 30(11): 268-275.
- [5] 孙思胜, 詹静, 李光辉, 等. 不同处理方法对枇杷贮藏品质的影响[J]. *保鲜与加工*, 2018, 18(4): 12-17.
- [6] 罗自生. 热激处理对柿果实软化和细胞壁物质代谢的影响[J]. *中国食品学报*, 2006, 6(3): 84-88.
- [7] 沈丽雯, 刘娟, 董红敏, 等. 热激处理减轻黄瓜冷害与细胞壁代谢的关系[J]. *食品工业科技*, 2015, 36(23): 329-338.
- [8] 李泽珍, 狄建兵, 郝利平. 热激处理对鲜切莴笋色泽和质地的影响[J]. *核农学报*, 2017, 31(10): 1955-1962.
- [9] PAILLART M J M, OTMA E, WOLTERING E J. Effect of mild heat-shock treatments on pink discoloration and physiological parameters in fresh-cut iceberg lettuce[J]. *LWT-Food Science and Technology*, 2017, 85: 456-459.
- [10] 朱玲凤, 李高阳, 张菊花, 等. 高浓度臭氧水对柑橘多菌灵的降解及其精油品质的影响[J]. *食品与机械*, 2014, 30(3): 49-53.
- [11] GARCÍA-MARTÍN J F, OLMO M, GARCÍA J M. Effect of ozone treatment on postharvest disease and quality of different citrus varieties at laboratory and at industrial facility[J]. *Postharvest Biology and Technology*, 2018, 137: 77-85.
- [12] ZHAO Zheng, XU Gang-ming, HAN Zhi-nan, et al. Effect of ozone on the antioxidant capacity of "Qishui" pear (*Pyrus pyrifolia* Nakai cv. Qishui) during postharvest storage [J]. *Journal of Food Quality*, 2013, 36(3): 190-197.
- [13] 韩强, 邵海燕, 陈杭君, 等. 臭氧处理对桑葚采后生理品质的影响及机理[J]. *中国食品学报*, 2016, 16(10): 147-153.
- [14] 章宇璇, 邵海燕, 陈杭君. 臭氧处理对蓝莓贮藏品质及抗氧化酶活性的影响[J]. *中国食品学报*, 2017, 17(8): 170-176.
- [15] 陈存坤, 高芙蓉, 薛文通, 等. 臭氧处理对新疆厚皮甜瓜贮藏品质和生理特性的影响[J]. *食品科学*, 2016, 37(20): 215-220.
- [16] 陈建勋, 王晓峰. *植物生理学实验指导*[M]. 2版. 广州: 华南理工大学出版社, 2006: 121-134.
- [17] 王娜, 林向阳, 阮榕生, 等. 核磁共振技术(NMR)研究脐橙的储藏过程[J]. *食品科学*, 2007, 28(7): 215-220.
- [18] 朱赛赛, 张敏. 温度激化处理对采后果蔬贮藏品质影响的研究进展[J]. *食品科学*, 2016, 37(5): 230-238.
- [19] 盛玲. GABA 支路调控柑橘果实柠檬酸代谢的机理研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2017: 12-17.
- [20] 王海宏, 周慧娟, 陈召亮, 等. 25%咪鲜胺水乳剂对宫川柑橘贮藏期品质及病害的影响[J]. *食品与机械*, 2010, 26(3): 44-46, 104.
- [21] 朱翠英, 付喜玲, 孙明岳, 等. 桃自然休眠期间抗氧化系统酶(CAT, POD, SOD)活性变化[J]. *山东农业大学学报: 自然科学版*, 2015, 46(6): 808-811.
- [22] SACHADYN-KRÓL M, MATERSKA M, CHILCZUK B, et al. Ozone-induced changes in the content of bioactive compounds and enzyme activity during storage of pepper fruits[J]. *Food Chemistry*, 2016, 211: 59-67.