

矢车菊-3-葡萄糖的抗癌效应研究进展

陈亮^{1,2}, 辛秀兰², 袁其朋^{1,*}

(1.北京化工大学 化工资源有效利用国家重点实验室, 北京 100029; 2.北京电子科技职业学院生物工程学院, 北京 100029)

摘要: 花色苷是一类天然的黄酮类化合物, 广泛分布在人们日常饮食的水果蔬菜中。大量的流行病学与动物实验研究表明花色苷具有癌症化学预防作用。本文总结了在大多数浆果及相关产品中分布最普遍、含量高的花色苷-矢车菊-3-葡萄糖苷的抗癌效应, 这种效应主要通过抗氧化、激活 II 相解毒酶、抗细胞增殖、诱导细胞凋亡、抗炎效应、抗血管生成、抗细胞侵入、诱导细胞分化等机制来发挥, 本文概述了矢车菊-3-葡萄糖苷的癌症预防效应。

关键词: 花色苷; 矢车菊-3-葡萄糖苷; 抗癌效应

Research Progress in Anticancer Effect of Cyanidin-3-glucoside

CHEN Liang^{1,2}, XIN Xiu-lan², YUAN Qi-peng^{1,*}

(1. State Key Laboratory of Chemical Resource Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China;
2. College of Bioengineering, Beijing Polytechnic, Beijing 100029, China)

Abstract: Anthocyanins are a group of naturally occurring flavonoid compounds, which is widely available in fruits and vegetables in human diets. A lot of epidemiological and animal experiments have demonstrated that anthocyanins may contribute to cancer chemoprevention. In this article, we summarize the anti-cancer effects and the mechanisms of anthocyanins and cyanidin-3-glucoside (C3G) in berries and related food products on several key steps: antioxidant effects, enzyme activation, anti-cell proliferation, apoptosis induction, anti-inflammation, anti-angiogenesis, anti-invasiveness, and differentiation induction. This review provides a molecular view of cyanidin-3-glucoside contributing to cancer chemoprevention.

Key words: anthocyanins; cyanidin-3-glucoside; anti-cancer effect

中图分类号: TS255.1

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2013)13-0329-05

doi:10.7506/spkx1002-6630-201313069

花色苷(anthocyanin)是一类水溶性的天然色素, 属于黄酮类化合物, 在高等植物中普遍存在, 赋予浆果、葡萄、苹果、紫甘蓝和紫玉米等水果蔬菜以红、蓝和紫等多种绚丽的色彩。

花色苷的苷元为花色素(anthocyanidin), 在植物中常见的含量较高的有六种花色素, 即矢车菊素、飞燕草素、锦葵色素、天竺葵色素、芍药色素和牵牛花色素等, 相对含量分别为50%、12%、12%、12%、7%和7%, 但是花色素在自然状态下不稳定, 因此, 在植物中花色苷都无一例外地以糖苷的形式存在。花色苷的糖苷有葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、木糖、芸香糖等, 常与花色素C环3位羟基相连, 由于糖基数目和种类的不同, 目前, 已被鉴定的花色苷超过400种^[1]。

近年来, 除了利用花色苷良好的着色性, 开发了一

些天然色素外, 其潜在的生物和药理保健作用也受到人们广泛地关注, 流行病学研究表明, 食用花色苷或富含花色苷的食物可以降低患心血管疾病、糖尿病、关节炎和癌症等疾病的风险, 这在一定程度上与其抗氧化性和抗炎活性相关^[2]。

矢车菊素-3-葡萄糖苷(图1)是自然界中存在的最普遍、最典型、比较稳定、易于获得的花色苷或矢车菊素, 它在水果蔬菜中含量千差万别, Wu Xianli等^[3]研究了21种常见水果中花色苷的种类, 矢车菊-3-葡萄糖的分布最为普遍, 而含量较高的浆果有接骨木果、黑莓、湾月桂果^[4], 因此, 研究矢车菊-3-葡萄糖苷的抗氧化、抗炎, 乃至抗癌、抗突变作用对花色苷的开发和应用以及对浆果的营养保健作用的理解都具有重要意义。

收稿日期: 2012-03-31

基金项目: 国家公益性行业(农业)科研专项(201103037); 北京市属高等学校人才强教深化计划资助项目;

北京市职业院校职教名师资助项目

作者简介: 陈亮(1986—), 男, 博士研究生, 主要从事天然产物的分离纯化研究。E-mail: chen2010080145@163.com

*通信作者: 袁其朋(1969—), 男, 教授, 博士, 主要从事天然产物生物合成与分离纯化研究。E-mail: yuanqp@mail.buct.edu.cn

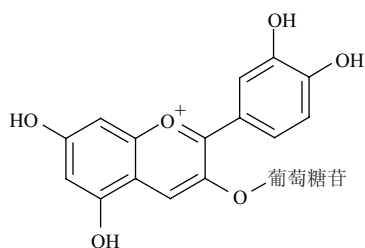


图1 矢车菊-3-葡萄糖苷的结构式

Fig.1 Chemical structure of cyanidin 3-glucoside

1 矢车菊-3-葡萄糖苷的抗癌机理

癌症是世界上死亡率仅次于心血管病的疾病, 严重威胁着人类的健康。虽然在致癌作用以及癌症治疗的研究方面有了很大的进展, 但是近半个世纪以来, 癌症的发生率和死亡率仍在持续上升, 据世界卫生组织2008年统计结果显示, 全球大多数癌症死亡由肺癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌、前列腺癌造成, 而对于不同性别而言, 男性癌症死亡率由高到低依次为肺癌、前列腺癌、结肠癌、胃癌、肝癌, 女性为乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、肺癌和胃癌^[5]。流行病学研究表明, 仅有一小部分癌症是遗传性的, 而环境因素是最主要的致癌原因, 因此是可以改变的。癌症的发展是一个多阶段、多机制的过程, 包括始发、发展、恶化、侵入和转移等阶段。用药物或天然产物延迟或逆转致癌过程的化学预防手段是减少癌症发病极为有希望的策略之一, 很多人们饮食中含有的天然成分是潜在的化学预防或治疗药物^[6]。最近美国癌症研究所发布关于饮食预防癌症报告称, 在世界范围内7%~31%的癌症可以通过多食用水果蔬菜来减少发生^[7]。因此, 寻找新的天然产物, 确定新的靶点成为癌症化学预防研究的热点领域。

Sun Chongde等^[8]实验表明从杨梅中纯化的矢车菊-3-葡萄糖苷对胃癌细胞SGC7901、AGS和BGC823有很强的抑制活性, 并呈量效依赖性关系, 在40.88~42.40 $\mu\text{g/mL}$ 范围内, 对SGC7901细胞生长的抑制率最高, 可达92.66%~93.75%。Shih等^[9]研究了5种花色苷(矢车菊素、飞燕草素、锦葵色素、天竺葵色素和芍药色素)和4种花色苷(矢车菊素-3-葡萄糖苷、锦葵色素-3-葡萄糖苷、天竺葵素-3-葡萄糖苷和芍药色素-3-葡萄糖苷)对胃癌细胞的抑制效应, 在200 $\mu\text{mol/L}$ 浓度条件下, 矢车菊-3-葡萄糖苷处理胃癌细胞AGS的存活率为83%。Reddy等^[10]研究了水溶性色素甜菜苷、花色苷(矢车菊-3-葡萄糖苷)和脂溶性色素胭脂红、番茄红素、 β -胡萝卜素和叶绿素天然色素单一或联合用药对乳腺癌细胞MCF-7、结肠癌细胞HCT-116、胃癌细胞AGS、中枢神经系统癌细胞CNS、肺癌细胞NCI-H460的生长抑制活性, 其中矢车

菊-3-葡萄糖苷单一对肺癌细胞NCI-H460生长抑制的半数抑制质量浓度 IC_{50} 为158 $\mu\text{g/mL}$, 在200 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度条件下对HCT-116、MCF-7、AGS的抑制率分别为40%、40%和25%, 但对CNS中枢神经系统癌细胞的生长没有影响。此外, 由于食物中这些色素是混合存在的, 联合用药实验结果表明不是所有的组合都和单一的色素的抑制活性相同, 甜菜苷与矢车菊-3-葡萄糖苷联合用药就极大地降低了它们各自的效力。因此, 食物或补充剂中含有这两种色素可能不会达到预期的保健作用。

大量研究证实花色苷(包括矢车菊-3-葡萄糖苷)能够对多种不同肿瘤细胞的生长起到抑制作用, 矢车菊-3-葡萄糖苷对致癌作用和肿瘤生长的抑制效应, 主要通过修正氧化还原状态和调控细胞的基本生理活动(细胞周期、细胞凋亡、炎症反应、侵入和转移)等机制发挥作用。

1.1 抗氧化效应

花色苷能够清除超氧根阴离子($\text{O}_2^{\cdot-}$)、单线氧阴离子($\text{O}_2^{\cdot}$)、环氧根阴离子($\text{ROO}^{\cdot}$)、过氧化氢(H_2O_2)和羟自由基($\text{OH}^{\cdot}$)等活性氧(ROS)。在结肠、内皮、肝、乳腺、白细胞、角质细胞等多种细胞系中, 花色苷通过直接清除ROS、增加细胞的氧自由基吸收能力、刺激II相解毒酶的表达、减少DNA中氧化性加合物的形成、减少脂过氧化、抑制环境毒素和致癌物的致突变作用和调控信号转导途径减少细胞增殖等方式发挥抗癌效应。虽然花色苷大部分的保护效应都与清除ROS的能力有关, 但是, 也可以螯合金属离子和直接结合蛋白质发挥作用。从花色苷的构效关系看, 花色苷的清除自由基活性与其酚类结构紧密相关, 很大程度上在于分子中C环和B环上的羟基, 一般而言, 花色苷清除自由基的活性随着糖基单位的减少和苷元花色苷羟基的增加而增加^[11], Kahkonen等^[12]研究表明在17 $\mu\text{mol/L}$ 浓度条件下, 矢车菊-3-葡萄糖苷清除DPPH自由基的清除率小于矢车菊素, 大于矢车菊-3-芸香糖苷、矢车菊-3,5-二葡萄糖苷和矢车菊-3-(木糖-葡萄糖)-5-半乳糖苷, 酰化的矢车菊-3-(木糖-葡萄糖)-5-半乳糖苷虽然可以提高清除率, 但仍低于矢车菊-3-葡萄糖苷。

氧化应激损伤可以导致细胞毒性和黄曲霉毒素 B_1 (AFB_1)的致癌效应。同样, 诱导氧化应激反应对赭曲霉毒素A(OTA)的毒性也发挥着重要的作用。Guerra等^[13]研究表明矢车菊-3-葡萄糖苷能够减少人肝癌细胞系HepG2和人结肠癌细胞系CaCo-2中两种毒素造成的ROS的产生, 并且抑制蛋白和DNA的合成及细胞凋亡, 因此, 矢车菊-3-葡萄糖苷在体外对 AFB_1 和OTA诱导的细胞损伤有重要的保护效应。

1.2 激活II相解毒酶

细胞经常接触有毒、致突变和致癌的毒物, 就会产生ROS、活性氮(RNS)以及其他亲电性代谢物等多种活性中间体, 这些中间体可以破坏细胞的生理活动。花色苷

可以诱导Ⅱ相解毒酶,如UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UGT)、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)和醌氧化还原酶(NAD(P)H)和抗氧化酶解除致癌物的毒性,从而发挥抗细胞损伤和致癌的化学预防效应^[14]。

Shih等^[15]研究表明10种花色素及花色苷(包括矢车菊-3-葡萄糖苷)能够激活谷胱甘肽相关酶(谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽-S-转移酶)、增加GSH的含量以及增加NAD(P)H:醌氧化还原酶(NQO1)活性来提高抗氧化能力。近年来发现氧化还原敏感性转录因子NF-E2相关因子-2(Nrf2)是Ⅱ相酶转录表达中重要的影响因素,它在多种细胞和组织中与编码抗氧化和解毒酶基因启动子区域的抗氧化反应成分(ARE)或应激反应成分(StRE)结合,增强Ⅱ相酶的表达,实验构建带有小鼠nqo-1启动子的质粒转染细胞,然后用花色苷诱导转染细胞的荧光素酶的表达,结果显示激活了ARE的上游基因,说明花色苷可以作为化学预防的植物化合物,刺激抗氧化系统抵御氧化诱导损伤,因此,花色苷增强ARE-相关的Ⅱ相酶表达效应可看作是调控防御系统抗氧化应激的关键点。

1.3 抗细胞增殖

抑制细胞增殖、在细胞周期的一个或多个检验点阻滞细胞生长都与重要蛋白或酶的表达改变相关,从而发挥抗肿瘤作用。据报道,花色苷可以作用于细胞周期调节蛋白(例如: p53、p21、p27、细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白A等)和细胞周期调节酶系,阻断细胞周期的不同阶段的生长抑制细胞增殖。其中,细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CDKIs)和细胞周期蛋白都是细胞循环周期进程中重要的调节剂,在大多数肿瘤细胞中发现,由于细胞解除对增殖的检查,这些调节剂分子在细胞内高度表达,同时增加了CDK的活性。CDKIs是肿瘤抑制蛋白,它们可以与活性CDK-细胞周期蛋白复合物结合,下调细胞循环进程,从而抑制激酶的活性^[16-18]。

Chen Peini等^[19]研究表明在人乳腺癌细胞HS578T、胃癌细胞AGS、人肝癌细胞SKHep-1和Huh-7、人宫颈癌细胞HeLa以及鼠肺癌细胞LLC等多株癌细胞系中,高度转移性的乳腺癌细胞HS578T对矢车菊素-3-葡萄糖苷最敏感,矢车菊-3-葡萄糖苷下调CDK-1和细胞周期蛋白B1,阻滞细胞周期G₂/M期,显著减少CDK-2和细胞周期蛋白D1的表达,并呈量效依赖关系,发挥很强的抑制作用。此外,实验显示低浓度(2μmol/L)的矢车菊素-3-葡萄糖苷虽不能影响HS578T细胞的存活率,但可以改善阿霉素对HS578T细胞生长的抑制效应。提高阿霉素的广谱临床治疗癌症的效果。

1.4 诱导细胞凋亡

花色苷通过诱导细胞凋亡发挥作用,以阻止肿瘤的发展、恶化和细胞炎症反应的发生。王海波等^[20]研究表

明矢车菊素-3-葡萄糖苷可呈浓度依赖性抑制体外胰腺癌BxPC-3细胞生长,并显著诱导细胞凋亡。矢车菊素-3-葡萄糖苷可分别上调和下调BxPC-3细胞中XIAP和Smac的表达发挥抗癌作用。

Carmela等^[21-22]实验表明矢车菊-3-葡萄糖苷能够诱导白血病细胞系Jurkat T细胞、HL-60和PHA-刺激的人淋巴细胞(Jurkat T细胞对等的健康细胞)3种细胞系细胞凋亡,对白血病细胞没有选择性,白血病细胞Jurkat T的细胞凋亡是通过p53和bax蛋白表达来调控的。Chen Peini等^[19]研究表明矢车菊素-3-葡萄糖苷除了抑制癌细胞增殖外,也能够诱导HS578T细胞凋亡蛋白酶激活、染色质浓缩和细胞死亡。Hirota等^[23]发现从黑豆皮中分离纯化得到矢车菊-3-葡萄糖苷对人白血病Molt 4B细胞有很强的抑制作用,通过形态变化发现矢车菊-3-葡萄糖苷处理过的细胞出现了细胞凋亡体,并造成DNA断裂成寡核苷酸片段,呈浓度依赖性关系,并用一种抗氧化剂N-乙酰基-半胱氨酸抑制花色苷造成的DNA断裂,进一步证实矢车菊-3-葡萄糖苷通过诱导细胞凋亡来抑制Molt 4B细胞的生长。Lee等^[24]实验表明矢车菊-3-葡萄糖苷对肝癌细胞有抗增殖和抗渗透作用,通过激活线粒体通路和抑制抗细胞凋亡蛋白诱导和加强细胞凋亡,因此,矢车菊-3-葡萄糖苷能被用于治疗乙肝病毒(HBV)引起的肝癌。

1.5 抗炎效应

近年来,人们认识到慢性炎症是多种疾病重要的病态反映,如:动脉粥样硬化、癌症、糖尿病、充血性心力衰竭、消化系统疾病和老年痴呆症。这些疾病中,巨噬细胞产生过量的促炎症细胞因子、促炎症酶和炎症介素不断积累,导致了疾病的发展。参与维持炎症最重要的酶包括诱导性的一氧化氮合成酶(iNOS)和环氧合酶(COX)-2等诱导酶。Reddy等^[10]研究了甜菜苷、矢车菊-3-葡萄糖苷两种水溶性色素及胭脂红、番茄红素、叶绿素和β-胡萝卜素等脂溶性色素单体单一或联合用药对环氧合酶的抑制活性。所有色素对COX-1和COX-2酶都有抑制作用,矢车菊-3-葡萄糖苷(100μg/mL)抑制COX-2酶的抑制率为59%,对COX-1酶的抑制率为78%。此外,测定了甜菜苷和矢车菊-3-葡萄糖苷(各100μg/mL)联合用药的效果,虽然甜菜苷对COX-2酶有选择性,但当与花色苷联合用药则降低了甜菜苷自身的选择性和抑制活性。

过氧化物酶增殖激活受体γ(PPARγ)和肝X受体α(LXRα)都是核受体,激活这两种核受体可以显著拮抗体外炎症基因的表达。Wang Qing等^[25]用矢车菊-3-葡萄糖苷预处理THP-1巨噬细胞,增强了细胞核受体PPARγ和LXRα的表达和转录活性,在mRNA和细胞水平,抑制了LPS诱导的iNOS和COX-2,同时还降低了NO和PGE₂。LXRα激活在矢车菊-3-葡萄糖苷抗炎特性发挥了重要的作用,为理解花色苷抗炎特性提供了新的分子基础。

1.6 抗细胞侵入

蛋白酶降解基膜胶原是细胞侵入早期的重要事件。肿瘤和基质细胞分泌蛋白水解酶促进细胞外基质的降解,造成了细胞侵入。基膜的降解不在于蛋白水解酶的量,而有赖于激活蛋白酶与其抑制剂之间的平衡。

Sun Chongde等^[8]研究了从杨梅中分离纯化矢车菊-3-葡萄糖苷对SGC7901、AGS和BGC823胃癌细胞的抗癌效应,发现抗癌效应与矢车菊-3-葡萄糖苷的浓度及DPPH自由基的清除能力相关。矢车菊-3-葡萄糖苷降低了细胞的繁殖、黏着力以及细胞凋亡的不正常形态变化特征,呈量效依赖性关系。此外,MMP-2即白明胶酶,在肿瘤细胞的转移过程中很重要,矢车菊-3-葡萄糖苷可以增强对SGC7901细胞MMP-2蛋白的表达抑制。

Ding Min等^[26]研究了矢车菊-3-葡萄糖苷化学预防和化学治疗的效果,结果显示矢车菊-3-葡萄糖苷能够清除大鼠JB2细胞紫外线B(UVB)诱导的 $\cdot\text{OH}$ 和 O_2^- ,体内实验表明矢车菊-3-葡萄糖苷可以减少每只大鼠TPA诱导的恶性和非恶性皮肤肿瘤的数目;矢车菊-3-葡萄糖苷还可以抑制JB6细胞UVB和TPA诱导的NF- κ B和AP-1的超活化及COX-2和TNF- α 的表达,矢车菊-3-葡萄糖苷阻断JB6细胞TPA诱导新肿瘤的转化,抑制人肺癌细胞系A549细胞的增殖。此外,动物研究表明矢车菊-3-葡萄糖苷减少了A549肿瘤异种植物生长的大小,这些结果表明矢车菊-3-葡萄糖苷抑制了A549肿瘤细胞的转移和侵入,并证实了花色苷能够抑制体内肿瘤的形成和转移。

Xu Mei等^[27]研究结果表明矢车菊-3-葡萄糖苷减弱了乳腺癌细胞(BT474、MDA-MB231和MCF7ErbB2)的转移或侵入,减少了乙醇调节的细胞对胞外基质的黏着、黏着斑的形成和板块伪足的发展,抑制了乙醇刺激的ErbB2、cSrc、FAK和p130Cas的磷酸化以及这些蛋白的相互作用,消除了乙醇调节的p130Cas/JNK的相互作用。由此,矢车菊-3-葡萄糖苷阻断了乙醇诱导的细胞转移或侵入必须的ErbB2/cSrc/FAK途径的激活,对预防或减少乙醇诱导的乳腺癌的转移是有益的。

1.7 诱导细胞分化

诱导细胞分化专一性地预防和治疗癌症可能是一种毒性更低的方法。用药物诱导细胞分化,改变肿瘤生长过程的治疗方法称为分化治疗。Annalucia等^[28]用矢车菊-3-葡萄糖苷诱导TVM-A12人黑色素瘤细胞系分化,促使细胞从增殖状态恢复到分化状态,黑色素细胞中NF-160kD和NF-200kD的表达证实了NFPs表达的增加与细胞分化和恶性细胞逆转的相关性。黏着性强是分化细胞的另一特征,矢车菊-3-葡萄糖苷可以使肿瘤细胞的黏着斑显著增加,表明它减少了细胞的运动性,并通过黏

着斑重组增加了黏着性。矢车菊-3-葡萄糖苷也可以影响TVM-A12人黑色素瘤细胞中黑色素的形成和黑色体的成熟,这种效应通过上调cAMP途径并增加酪氨酸酶的表达和活性来调节,酪氨酸酶是控制黑色素合成特定的酶系,通过影响黑色素的形成和黑色体的成熟,矢车菊-3-葡萄糖苷减少了UV诱导的癌症。此外,矢车菊-3-葡萄糖苷促使酪氨酸酶的过量表达,大量上调黑色素细胞分化抗原Melan-A/MART-1,进一步证实了矢车菊-3-葡萄糖苷诱导癌细胞分化的效应。此外,Carmela等^[22]研究表明矢车菊-3-葡萄糖苷诱导白血病细胞系HL-60细胞分化成巨噬细胞样细胞和粒细胞。

2 药代动力学和代谢

一般情况下,矢车菊-3-葡萄糖苷以完整的糖苷形式被吸收,它消除速率很快,在生物流体和组织中的半衰期为0.3~1.8h,生物利用度为1.7%^[29],在尿液中主要以葡萄糖醛酸化或甲基化衍生物的形式排泄^[30]。

花色苷能够抑制肿瘤细胞生长、刺激细胞凋亡以及调控体内致癌信号的传导活动的浓度在 10^{-6} ~ 10^{-4} mol/L范围内。矢车菊-3-葡萄糖苷口服30min后达到峰浓度,在 10^{-4} ~ 10^{-3} mol/L浓度范围内,与体外细胞实验发挥致癌效应的浓度相近^[31]。

3 应用前景

矢车菊素和矢车菊-3-葡萄糖苷都具有很强的抗癌特性,它们都能够抑制多种肿瘤细胞生长和诱导细胞凋亡。但是,矢车菊素化学结构的不稳定性,阻碍了它的临床应用。在细胞培养基中,矢车菊素降解的半衰期少于30min^[32],在血浆和组织中的稳定性还不稳定,同时它在肠道中会被微生物迅速分解,而矢车菊-3-葡萄糖苷的化学稳定性明显好于矢车菊素,尤其在接近中性的环境下也能稳定^[33],这对于将其作为药物开发的备选药物是有益的。矢车菊素和矢车菊苷稳定性的差异,主要是由于糖苷能够阻止或延缓 α -二酮中间体降解呈酚酸和醛。在人血中,矢车菊-3-葡萄糖苷在室温条件下可以稳定存在4h,而在-80℃条件下可以保存2个月^[34]。

此外,大量研究对矢车菊-3-葡萄糖苷抗癌效应细胞、分子水平的理解,揭示了矢车菊-3-葡萄糖苷的抗癌效应主要通过清除自由基、激活II相解毒酶、抑制细胞增殖、抗炎、抑制细胞侵入以及诱导细胞凋亡和细胞分化来实现。因此,矢车菊-3-葡萄糖苷是很有潜力的化合物,可被用于开发抗癌的候选药物。

参考文献:

- [1] KONG Jinming, CHIA L S, GOH N K, et al. Analysis and biological activities of anthocyanins[J]. *Phytochemistry*, 2003, 64(5): 923-933.
- [2] PRIOR R L, WU Xianli. Anthocyanins: structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities[J]. *Free Radical Research*, 2006, 40(10): 1014-1028.
- [3] WU Xianli, PRIOR R L. Systematic identification and characterization of anthocyanins by HPLC-ESI-MS/MS in common foods in the United States: fruits and berries[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005, 53(7): 2589-2599.
- [4] WELCH C R, WU Qingli, SIMON J E. Recent advances in anthocyanin analysis and characterization[J]. *Current Analytical Chemistry*, 2008, 4(2): 75-101.
- [5] World Health Organization. Globocan 2008 (IARC) section of cancer information[R]. International Agency for Research on Cancer: WHO, 2008.
- [6] SURH Y J. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2003, 3(10): 768-780.
- [7] NISHINO H, MURAKOSHI M, MOU Xiaoyang, et al. Cancer prevention by phytochemicals[J]. *Oncology*, 2005, 69(1): 38-40.
- [8] SUN Chongde, ZHENG Yixiong, CHEN Qingjun, et al. Purification and anti-tumor activity of cyanidin-3-*O*-glucoside from Chinese bayberry fruit[J]. *Food Chemistry*, 2012, 131(4): 1287-1294.
- [9] SHIH P H, YEH C T, YEN G C. Effects of anthocyanidin on the inhibition of proliferation and induction of apoptosis in human gastric adenocarcinoma cells[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2005, 43(10): 1557-1566.
- [10] REDDY M K, ALEXANDER-LINDO R L, NAIR M G. Relative inhibition of lipid peroxidation, cyclooxygenase enzymes, and human tumor cell proliferation by natural food colors[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005, 53(23): 9268-9273.
- [11] WANG Lishu, STONER G D. Anthocyanins and their role in cancer prevention [J]. *Cancer Letters*, 2008, 269(2): 281-290.
- [12] KAHKONEN M P, HEINONEN M. Antioxidant activity of anthocyanins and their aglycons[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003, 51(3): 628-633.
- [13] GUERRA M C, GALVANO F, BONSI L, et al. Cyanidin-3-*O*- β -glucopyranoside, a natural free-radical scavenger against aflatoxin B₁- and ochratoxin A-induced cell damage in a human hepatoma cell line (Hep G2) and a human colonic adenocarcinoma cell line (CaCo-2)[J]. *British Journal of Nutrition*, 2005, 94(2): 211-220.
- [14] GIUDICE A, MONTELLA M. Activation of the Nrf2-ARE signaling pathway: a promising strategy in cancer prevention[J]. *Bioessays*, 2006, 28(2): 169-181.
- [15] SHIH P H, YEH C T, YEN G C. Anthocyanins induce the activation of phase II enzymes through the antioxidant response element pathway against oxidative stress-induced apoptosis[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2007, 55(23): 9427-9435.
- [16] GRANA X, REDDY E P. Cell cycle control in mammalian cells: role of cyclins, cyclin dependent kinases (CDKs), growth suppressor genes and cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs)[J]. *Oncogene*, 1995, 11(2): 211-219.
- [17] SWANTON C. Cell-cycle targeted therapies[J]. *Lancet Oncology*, 2004, 5(1): 27-36.
- [18] MACLACHLAN T K, SANG N, GIORDANO A. Cyclins, cyclin-dependent kinases and cdk inhibitors: implications in cell cycle control and cancer[J]. *Critical Reviews Eukaryotic Gene Expression*, 1995, 5(2): 127-156.
- [19] CHEN Peini, CHU Shuchen, CHIOU Huiling, et al. Cyanidin 3-glucoside and peonidin 3-glucoside inhibit tumor cell growth and induce apoptosis *in vitro* and suppress tumor growth *in vivo*[J]. *Nutrition and Cancer*, 2005, 53(2): 232-243.
- [20] 王海波, 蔡慎初, 徐晓峰, 等. 矢车菊素-3-葡萄糖苷抑制体外胰腺癌生长的实验观察[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(10): 65-69.
- [21] CARMELA F, FAUSTO B, MICHAEL N, et al. *in vitro* anticancer activity of cyanidin-3-*O*- β -glucopyranoside: effects on transformed and non-transformed T lymphocytes[J]. *Anticancer Research*, 2005, 25(4): 2837-2840.
- [22] CARMELA F, FAUSTO B, MICHAEL N, et al. Induction of apoptosis in two human leukemia cell lines as well as differentiation in human promyelocytic cells by cyanidin-3-*O*- β -glucopyranoside[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2004, 67(11): 2047-2056.
- [23] HIROTAKA K, HIROSHIGE H, SHINJI O, et al. Cyanidin 3-*O*- β -D-glucoside isolated from skin of black *Glycine max* and other anthocyanins isolated from skin of red grape induce apoptosis in human lymphoid leukemia Molt 4B cells[J]. *Oncology Reports*, 2003, 10(2): 297-300.
- [24] LEE W S, SHIN S C, LEE S J, et al. Anthocyanins separated from *Vitis coignetiae* extracts for preventing and treating liver cancer: Repub. Korean Kongae Taeho Kongbo, KR 2010010646[P]. 2008-07-23.
- [25] WANG Qing, XIA Min, LIU Chi, et al. Cyanidin-3-*O*- β -glucoside inhibits iNOS and COX-2 expression by inducing liver X receptor alpha activation in THP-1 macrophages[J]. *Life Sciences*, 2008, 83(5/6): 176-184.
- [26] DING Min, FENG Rentian, WANG S Y, et al. Cyanidin-3-glucoside, a natural product derived from blackberry, exhibits chemopreventive and chemotherapeutic activity[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(25): 17359-17368.
- [27] XU Mei, KIMBERLY A B, WANG Siying, et al. Cyanidin-3-glucoside inhibits ethanol-induced invasion of breast cancer cells overexpressing ErbB2[J]. *Molecular Cancer*, 2010, 9: 1-14.
- [28] ANNALUCIA S, PAOLA S V, GIUSEPPE L, et al. Differentiation of human melanoma cells induced by cyanidin-3-*O*- β -glucopyranoside[J]. *FASEB Journal*, 2004, 18(15): 1940-1942.
- [29] MARCZYLO T H., COOKE D, BROWN K, et al. Pharmacokinetics and metabolism of the putative cancer chemopreventive agent cyanidin-3-glucoside in mice[J]. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 2009, 64(6): 1261-1268.
- [30] MAGNUSON B A, LALA G, TIAN Qingguo, et al. Intact anthocyanins and metabolites in rat urine and plasma after 3 months of anthocyanin supplementation[J]. *Nutrition and Cancer*, 2006, 54(1): 3-12.
- [31] COOKE D, STEWARD W P, GESCHER A J, et al. Anthocyanins from fruits and vegetables—does bright colour signal cancer chemopreventive activity?[J]. *European Journal of Cancer*, 2005, 41(13): 1931-1940.
- [32] KERN M, FRIDRICH D, REICHERT J, et al. Limited stability in cell culture medium and hydrogen peroxide formation affect the growth inhibitory properties of delphinidin and its degradation product gallic acid[J]. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2007, 51(9): 1163-1172.
- [33] FLESCHHUT J K F, RECHKEMMER G, KULLING S E. Stability and biotransformation of various dietary anthocyanins *in vitro*[J]. *European Journal of Nutrition*, 2006, 45(1): 7-18.
- [34] GIORDANO L, COLETTA W, RAPISARDA P, et al. Development and validation of an LC-MS/MS analysis for simultaneous determination of delphinidin-3-glucoside, cyanidin-3-glucoside and cyanidin-3-(6-malonyl)glucoside in human plasma and urine after blood orange juice administration[J]. *Journal of Separation Science*, 2007, 30(18): 3127-3136.