

葡萄籽原花青素对老年病的预防作用研究进展

颜小梅¹, 杨光¹, 马媛¹, 李立军¹, 杨李梅¹, 刘玉晶¹, 吕海英¹, 闫少芳²

(1.总参作战部测绘导航局门诊部, 北京 100088; 2.北京大学医学部公共卫生学院, 北京 100191)

摘要:目前我国老龄人口逐年增多, 老年病发病率不断上升, 老年病防治成为公共卫生工作的重要课题。近年来, 随着对植物化学物的深入研究, 发现葡萄籽原花青素具有强大的抗氧化性、清除自由基和增强免疫功能的效力。广泛的营养价值和保健作用可调节血脂、改善微循环、抗肿瘤、抗衰老和调节血糖等。故通过检索该领域相关文献的研究成果, 分析总结葡萄籽原花青素的研究进展, 为促进老年人的健康保健、预防延缓老年病的发生提供理论依据。

关键词: 葡萄籽; 原花青素; 老年病; 预防作用

Advances in Understanding the Preventive of Procyanidins from Grape Seed against Geriatric Diseases

YAN Xiao-mei¹, YANG Guang¹, MA Yuan¹, LI Li-jun¹, YANG Li-mei¹, LIU Yu-jing¹, LÜ Hai-ying¹, YAN Shao-fang²

(1. Clinic of Surveying and Mapping Bureau, General Staff, Beijing 100088, China;

2. School of Public Health, Health Science Center of Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: China is facing the problem of increasing aging population as well as increasing aging-related diseases. The prevention of geriatric diseases has become an important public health issue. In recent years, with in-depth research on phytochemicals, procyanidins from grape seeds have been discovered to have excellent antioxidant, free radical scavenging and immune-promoting activities and a wide range of nutritional and health benefits which are manifested by regulating blood lipids and blood sugar, improving microcirculation and protecting against tumors and aging. Therefore, we summarize an extensive review of recent advances in this field so as to provide the theoretical basis to promote healthcare of aging population.

Key words: grape seed; procyanidins; geriatric diseases; preventive effect

中图分类号: R151

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2014)21-0339-05

doi:10.7506/spkx1002-6630-201421064

老年病是指在器官老化基础上发生, 与退行性改变相关的疾病。老年病主要包括老年期特有的和多见的疾病。前者是在机体老化过程中, 由于组织器官的形态与功能逐渐衰退而发生的疾病, 这些疾病只发生于老年人, 如老年性白内障和痴呆等。而后的特点是发病率和死亡率随着年龄的增加明显增高, 如冠心病、高血压病、高脂血症、脑血管病、恶性肿瘤和糖尿病等。这些疾病严重影响老年人的生活质量。目前有关葡萄籽原花青素保健作用的研究结果表明, 其对老年病如心脑血管疾病、糖尿病和肿瘤等有一定作用。

1 葡萄籽原花青素的特点及急性毒性

葡萄在我国分布十分广泛, 且葡萄中含有许多活性物质, 现代研究已从中分离出原花青素、白藜芦醇、齐墩果酸、 β -谷甾醇、黄酮、鞣质和超氧化物歧化酶

(superoxide dismutase, SOD)等活性成分。原花青素(procyanidins, PC)是由黄烷醇衍生而来的多酚类化合物, 广泛存在于植物界中, 是由不同数量的儿茶素和表儿茶素缩合而成的。原花青素一般存在于果皮及植物的木实部, 多见于水果, 如葡萄、山楂、番荔枝、野草莓、樱桃、扁桃和椰子等。此外, 花生、银杏和酒中也含有原花青素, 其中以葡萄籽中的含量最为丰富, 葡萄籽中原花青素的提取量可达2.05%^[1]。

原花青素在水、甲醇、乙醇和异丙醇中完全溶解, 不溶于乙醚、氯仿和苯等。在酸性介质中加热可以形成花色素。毒理研究报告, 小鼠和大鼠口服原花青素的LD₅₀均在4 000 mg/kg以上。国外有研究报告大鼠口服1 410 mg/(kg·d)原花青素连续3个月, 未见不良反应。微核实验(2 000 mg/(kg·d))、Ames实验(5 000 μ g/平板)结果显示, 原花青素无致畸和致突变作用^[2-5]。

收稿日期: 2014-07-25

作者简介: 颜小梅(1962—), 女, 副主任医师, 学士, 主要从事老年病诊治, 日常功能性食品研究。

E-mail: jiangxiaoliang8@sina.com

2 葡萄籽原花青素的生物活性

研究发现,原花青素具有广泛的生物活性,对人体健康具有广泛的保护效应。如调节血脂^[6]、抗氧化活性、心血管效应(抗动脉粥样硬化作用、内皮依赖性血管舒张活性、抗缺血-再灌注损伤、抗血小板凝集)、免疫调节活性、抗癌活性、抗糖尿病、抗突变活性、抗感染和保肝作用等。以下将重点对原花青素调节血脂作用和抗氧化作用等做简述。

2.1 原花青素调节血脂作用的研究现状

血脂主要包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、胆固醇酯、甘油三酯(triglyceride, TG)、磷脂和脂肪酸等。血清胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和肝脏TC、TG水平是反映机体脂质代谢的主要指标。

胆固醇的主要功能有两方面:1)胆固醇是动物生物膜必不可少的结构成分;2)胆固醇是一些重要化合物的前体。但当血清胆固醇超过了合成生物膜、胆汁酸及类固醇激素的需要时,胆固醇及胆固醇酯可以沉积在动脉内皮下,易形成动脉粥样硬化斑块,引起心脑血管疾病的发生。血清中TG升高是动脉粥样硬化的危险因素。在血脂代谢中,富含TG的脂蛋白参与了动脉粥样硬化的形成。血清LDL升高也是动脉粥样硬化的危险因素,血清LDL被氧化后,可激活巨噬细胞的吞噬作用,使巨噬细胞发展为泡沫细胞,在动脉管壁形成粥样斑块。氧化型LDL积存在巨噬细胞内,形成泡沫细胞对动脉粥样硬化的早期发展有重要意义。HDL-C是外周组织中的胆固醇被转运到肝脏代谢和排出体外的唯一途径。HDL-C的浓度与动脉粥样硬化的危险性呈负相关^[7]。

流行病学相关研究发现,法国人和美国人饮食结构非常相似,但是餐前爱饮葡萄酒的法国人冠心病、中风、脑梗塞和心肌梗塞的发病率明显低于美国人,推测这种现象可能与红葡萄酒中含有原花青素有关^[8]。英国科学家对18个西方国家人群的饮食因素进行调查分析,结果表明适量饮用红葡萄酒可以帮助降解胆固醇,减少LDL-C,提升HDL-C,从而对心血管系统起到很好的保护作用^[9]。

体外实验研究也表明原花青素参与血脂的调节。Ardevol等^[10]在研究原花青素如何影响3T3-L1细胞中脂解酶和激素敏感脂肪酶表达的实验中,采用了浓度为150 mmol/L儿茶酚、表儿茶酚和原花青素在不同时间处理分化的3T3-L1细胞,测定细胞存活率、甘油-3-磷酸脱氢酶活性、甘油分泌量和TG量。结果表明以上3种物质对细胞没有毒性,浓度为150 mmol/L原花青素能明显降

低甘油-3-磷酸脱氢酶活性,甘油释放明显增加,15 h达平台值。原花青素能引起激素敏感脂肪酶mRNA水平下降,并具有时间依赖性。以上结果提示原花青素能够影响此种细胞的脂肪代谢,抑制TG合成,促进TG水解。

Tebib等^[11]用高胆固醇食物(1%)饲喂大鼠9周,同时加入2%葡萄籽原花青素,结果表明,不加入原花青素组的大鼠LDL-C升高和HDL-C下降,而给药组无此变化;同时发现肝脏质量、肝脏脂肪和肝脏胆固醇水平亦随胆固醇摄入量的增加而增加,随摄入的原花青素而被抑制。以上结果提示葡萄籽原花青素具有降低体内胆固醇的潜力。

邹金发等^[12]研究了原花青素对高脂血症模型大鼠脂肪因子及免疫调节的影响。结果显示,瘦素、抵抗素、脂联素和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)在高脂血症的病理和生理过程中起着重要作用。原花青素通过增加脂联素的含量,降低血清胰岛素、瘦素、抵抗素、TNF- α 和IL-6的含量,控制炎症反应,对高脂饮食所致高脂血症相关性胰岛素抵抗的防治发挥重要作用。

2.2 原花青素抗氧化、清除自由基作用的研究现状

自由基是指至少含有一个不配对电子的原子或基团。体内的自由基清除系统主要包括酶防御系统和非酶防御系统。

酶防御系统主要有血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和血清过氧化氢酶(catalase, CAT)。SOD的主要作用是使超氧阴离子自由基($O_2^- \cdot$)生成过氧化氢,然后经过氧化氢酶的催化生成水,从而消除自由基的损害。CAT促使过氧化氢转变为水和氧。此外,自由基作用于细胞膜上的多不饱和脂肪酸形成脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO),LPO的分解产物为丙二醛(malondialdehyde, MDA),MDA可使核酸和蛋白质发生交联而失去原有的功能。故体内MDA含量降低,说明自由基作用减弱,可能形成的脂质过氧化物含量减少。非酶防御系统包括VE、VC。VE存在于细胞膜中,其作用是在 $O_2^- \cdot$ 对线粒体膜的多不饱和脂肪酸起到有害作用之前,将自由基捕获清除,阻止过氧化物的形成^[13]。

流行病学资料中也有相关的报道。Ursini等^[14]研究发现地中海饮食的关键之一是进餐时饮用红酒。红酒的显著作用是防止心血管疾病、包括减轻对血浆脂蛋白的氧化损伤。氧化损伤被认为是由于摄入包含被氧化的脂肪,从而增加了血浆中的过氧化物所引起的。与食物一起摄入红酒减弱了餐后的这种作用,其中红酒中最有效的抗氧化物是原花青素。刘礼泉等^[15]研究葡萄籽原花青素对人体的抗氧化作用,结果发现食用葡萄籽原花青素组血清中MDA的含量明显下降,下降率为5.91%;

SOD活性明显升高,升高率为17.41%;谷胱甘肽过氧化物酶活性明显升高,升高率为7.37% ($P<0.05$),说明葡萄籽提取物对人体具有抗氧化作用。

Maffei Facino等^[16]研究了葡萄籽原花青素不同剂量的作用。结果显示高分子质量成分儿茶素寡聚物在0.1~10 nmol/L时能防止细胞膜中VE的损失,显著减少膜脂质过氧化,明显推迟溶血发生时间,在羟自由基诱导卵磷脂过氧化的自动氧化相中能使VE再生,且延缓其消耗,是VE的生理再生剂。同时发现葡萄籽原花青素不仅剂量依赖性地抑制肝脑中佛波酯(phorbol esters, TPA)诱导的脂质过氧化和DNA分裂,而且还可以抑制腹膜巨噬细胞中TPA诱导的氧化反应,与其他抗氧化剂如VE、VC、 β -胡萝卜素等相比,能更有效地阻止TPA诱导氧化所产生的损害,更具保护作用,而且在低质量浓度(2 mg/L)时,对200~290 nm波长处的紫外线引发的过氧化损伤有很好的保护作用。

2.3 原花青素对心脑血管系统的作用

动脉粥样硬化是常见的心脑血管疾病发病的病理基础,严重危害着老年人的健康。冠状动脉粥样硬化可导致心绞痛、心肌梗塞、猝死。脑动脉硬化可引起脑出血、脑梗死、脑萎缩等。

Yamakoshi等^[17]通过实验观察葡萄籽提取物对胆固醇家兔的抗动脉硬化作用。结果发现血清过氧化脂质量、血清过氧化胆固醇酯生成量、主动脉胆固醇量及过氧化脂质量明显降低,并且动脉硬化灶的氧化LDL-C阳性巨噬细胞减少,动脉硬化面积明显减少,从而认为葡萄籽提取物中原花青素具有抗动脉硬化作用。邓茂芳等^[18]研究了葡萄籽原花青素对家兔动脉粥样硬化的抑制作用,发现原花青素可显著降低动脉粥样硬化家兔血清TG、TC和LDL-C水平;显著减轻血管内皮损伤,减轻血管和肝脏的脂肪滴沉积。提示原花青素通过保护血管内皮细胞和降低血管的脂质沉积发挥抗动脉粥样硬化作用。马亚兵等^[19]将30只雄性新西兰大白兔随机分为正常对照组、高脂模型组、葡萄籽原花青素提取物(grape seed proanthocyanidin extract, GSPE)预防干预组,分别饲喂标准饲料、标准饲料+1%胆固醇、标准饲料+1%胆固醇+1% GSPE,于实验开始前1 d和实验后第1、2、4、8、12周末空腹取血,酶联免疫反应检测血清IL-6含量,酶免疫分析法检测血清C反应蛋白水平。结果表明GSPE具有降低动脉粥样硬化兔内皮炎症因子水平的作用。刘相菊等^[20]将阿托伐他汀与葡萄籽原花青素联合作用于新西兰雄性家兔,采用电化学发光法测定TG、TC、LDL-C及HDL-C水平,应用硫代巴比妥酸法检测血清MDA含量;应用免疫组织化学法和扫描、透射电镜观察各组标本变化。结果显示,GSPE和阿托伐他汀联合应用组与阿托伐他汀组比较,TG、TC、LDL-C和HDL-C

含量差异无统计学意义($P>0.05$),而血清MDA则显著降低($P<0.05$)。GSPE和阿托伐他汀联合应用组较阿托伐他汀组可减轻兔主动脉内皮和心肌的损害。提示阿托伐他汀和GSPE联合应用后能明显减轻动脉硬化斑块的发生。张国霞等^[21]进行了心肌缺血再灌注模型实验,再灌注结束后采血,测定MDA、SOD、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平,测量心肌梗死面积。结果显示原花青素能明显降低血浆中MDA含量、AST和LDH活性($P<0.05$),提高SOD活性($P<0.05$),减少心肌梗死面积($P<0.05$)。提示原花青素对大鼠心肌缺血再灌注损伤引起的氧化应激损伤有保护作用。朱开权等^[22]通过结扎大鼠左冠状动脉前降支构建大鼠心肌梗死模型,结果提示原花青素能够减轻大鼠心肌梗死后的炎性浸润,下调TNF- α 表达,改善心室重构,保护心脏功能。

脑缺血是临床上常见的急性脑血管疾病,具有高致残率和高致死率。张艳等^[23]探讨了原花青素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制,结果发现原花青素能降低缺血区脑组织中酸敏感离子通道ASIC1a蛋白的表达,并且可降低脑组织中髓过氧化物酶和诱导型一氧化氮合酶的活性。实验结果提示原花青素对大鼠脑缺血再灌注损伤有保护作用,其机制可能与抗炎、抗氧化以及抑制ASIC1a蛋白的表达有关。吴岚等^[24]通过实验将大鼠随机分为假手术组、缺血再灌注组、原花青素低剂量治疗组和原花青素高剂量治疗组,线栓法建立局灶性脑缺血再灌注模型。观察缺血90 min再灌注24 h大鼠脑含水量和伊文斯蓝含量变化及SOD、MDA含量变化,并进行2,3,5-氯化三苯基四氮唑染色。结果提示原花青素对缺血再灌注脑损伤具有保护作用,可能与减轻再灌注损伤后血脑屏障通透性和氧化性损伤有关。贾玉洁等^[25]也通过实验证明原花青素对局灶缺血性脑损伤具有保护作用,可能与其抗氧化活性和自由基作用有关。

2.4 原花青素对肿瘤的作用

葡萄籽原花青素具有诱导乳腺癌细胞凋亡的作用。韩炯等^[26]应用DNA ladder检测及琼脂糖凝胶形成实验方法,观察葡萄籽提取物原花青素诱导MCF-7乳腺癌细胞脱落凋亡的作用,结果表明MCF-7细胞具有抗脱落凋亡的特性,而0.1 mmol/L原花青素即可引起悬浮培养的MCF-7细胞凋亡。表现为细胞DNA断裂及琼脂糖凝胶形成受阻。提示原花青素有诱导MCF-7乳腺癌细胞脱落凋亡的作用。王威等^[27]探讨了原花青素对HepG2肝癌细胞的抑制作用及其可能的作用机制。应用改良四甲基偶氮唑蓝法(WST-8法)及克隆形成抑制实验观察原花青素对HepG2肝癌细胞的生长抑制作用,碘化丙啶(propidium iodide, PI)单染色检测细胞周期改变,Annexin V-FTTC/PI双染流式细胞术检测细胞凋亡水平,

激光共聚焦显微镜观察和Western blotting检测细胞自噬发生状况,结果提示原花青素通过诱导细胞凋亡及自噬性死亡的方式抑制HepG2肝癌细胞的生长。

此外,众多研究表明葡萄籽原花青素还有抗其他肿瘤的作用。如原花青素在体外能通过抑制A549人肺癌细胞增殖而促进细胞凋亡^[28];对卵巢癌的预防和治疗有很好的疗效;具有抗前列腺肿瘤细胞增殖的作用;对膀胱癌有很好的预防和治疗功效;有诱导胃癌、皮肤癌细胞发生脱落凋亡的作用^[29]。

2.5 原花青素对糖尿病预防作用

糖尿病是慢性非传染性疾病,尤其是II型糖尿病,其发病率随着年龄的增长而升高,常见的糖尿病并发症有糖尿病肾病、糖尿病心脑血管病变(冠心病、缺血性或出血性脑血管病)、糖尿病视网膜病变、糖尿病病足和糖尿病神经系统病变等。糖尿病是终身性疾病,严重影响着患者的生活质量。

有关原花青素调节血糖的研究多集中在动物实验基础上。王颖等^[30]研究了葡萄籽原花青素提取物调节糖尿病小鼠血糖的作用,采用腹腔注射四氧嘧啶构建糖尿病动物模型,造模成功后分组,连续灌胃给药(150 mg/kg) 21 d,观察糖尿病小鼠的体质量、血清MDA含量、SOD活性、胰岛素水平、空腹血糖值和糖耐量等指标。结果发现原花青素高剂量组能促进体质量增长,显著降低糖尿病小鼠的血糖水平和糖耐量($P<0.05$);同时降低糖尿病小鼠血清MDA水平,提高其SOD活性。提示葡萄籽原花青素提取物具有较强的降血糖作用,降糖机制可能与其提高胰岛素水平和抗氧化能力有关。

2.6 原花青素预防肥胖的作用

肥胖是目前我国重大公共卫生问题之一,2010年中国居民营养与健康状况调查表明我国城市成人超重率、肥胖率分别为31.5%、13.7%;由此对人体引发危害,增加了慢性病发病的危险性,如:高脂血症、糖尿病、高血压、心脑血管疾病和某些癌症,严重肥胖还可引起肺功能异常等。

冯颖^[31]研究了葡萄籽原花青素预防肥胖及其代谢异常的作用,在建立高脂诱导的C57BL/6J肥胖小鼠模型基础上,观察葡萄籽提取物原花青素对膳食诱导肥胖小鼠成模及其相关代谢异常的干预效果。实验分低、中、高剂量3个干预组(分别为100、200、400 mg/(kg·d)),以罗格列酮(3 mg/(kg·d))为阳性对照组。结果表明葡萄籽原花青素有预防膳食诱导肥胖小鼠的肥胖及其相关代谢异常的作用,不亚于甚至超出阳性对照组,表现在降低血清TC、TG含量,提高血清HDL-C含量,降低肝组织TG含量等方面。原花青素的强抗氧化性和脂肪降解作用,与膳食诱导肥胖小鼠肝组织中谷胱甘肽过氧化物酶、SOD、总抗氧化能力活性的

显著增加,以及血清中自由脂肪酸和TNF- α 水平的降低有关。提示原花青素具有改善膳食诱导肥胖及其代谢的作用,作用机制可能与抗氧化特性、对脂肪细胞的脂解作用和抗炎性作用等有关。王勇等^[32]研究原花青素对肥胖小鼠脂肪沉积的抑制作用,结果提示葡萄籽提取物原花青素可抑制肥胖小鼠脂肪沉积、降低血脂,同时通过影响脂代谢相关基因的表达和葡萄糖、胰岛素耐受性共同调节小鼠脂肪代谢。

2.7 原花青素的其他作用

原花青素对体外阿尔茨海默病具有预防作用。谢海等^[33]进行了葡萄籽原花青素对老年痴呆患者脑功能的影响研究。选择30例老年痴呆症患者予以口服固定剂量的葡萄籽原花青素2个月,采用脑电超慢涨落图仪记录患者服药前后的12导联脑电波并分析其脑电功率和脑电超慢涨落图仪谱线的各项指标的变化。结果显示,与服药前相比,患者服用葡萄籽原花青素2个月后,多项脑电超慢涨落图仪谱线(S1、S2、S4、S5、S7)有显著性变化($P<0.05$)。研究表明葡萄籽原花青素能显著改善老年痴呆患者的脑功能,对老年痴呆患者认知障碍及神经系统损伤具有治疗保护的作用。其机制可能是通过调节脑内神经递质含量,保护胆碱能神经起作用。马玉红等^[34]用100 $\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 诱导PC12神经细胞损伤18 h复制体外阿尔茨海默病模型,原花青素80、40、20 mg/L,Tempol 800 $\mu\text{mol/L}$ 于造模前30 min预处理,双抗体夹心一步法酶联免疫反应检测细胞上清液中硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)含量;黄嘌呤氧化酶法检测细胞中的总超氧化物歧化酶(T-SOD)活力;硫代巴比妥酸盐法测定细胞上清液的MDA含量。结果发现100 $\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 诱导PC12细胞损伤后,细胞内Trx浓度和T-SOD活性显著降低,MDA含量显著升高;原花青素各剂量组可增高Trx浓度和T-SOD活力,降低MDA含量。提示葡萄籽原花青素能减轻 H_2O_2 引起的PC12细胞氧化应激损伤。且该课题组前期研究结果表明原花青素可以改善阿尔茨海默病模型大鼠的行为学改变。

原花青素对眼睛的保护作用。孙禹等^[35]研究了原花青素眼用剂型的临床应用及对干眼症人群的干预作用,选择40例干眼症患者,分为低(2 $\mu\text{g/L}$)、中(20 $\mu\text{g/L}$)、高(40 $\mu\text{g/L}$)3个剂量组。结果发现用药后干眼症患者自觉症状有改善,泪膜破裂时间延长。提示原花青素滴眼液对干眼症有较好的治疗效果,存在剂量-反应关系:滴眼液的质量浓度(2~40 $\mu\text{g/L}$)越高,用药时间越长(7 d之内),对干眼症患者各项指标改善作用越明显。

原花青素对皮肤的保护作用。段玉清等^[36]综述了原花青素有益皮肤的作用:原花青素有抗皱、防晒(抗辐射)美白和保湿的作用。目前原花青素已经应用于化妆品行业。

3 结 语

综上所述,关于原花青素生物活性的研究已经非常广泛,其对老年病如高血脂症、心脑血管疾病和糖尿病等具有一定的防治作用。但目前的研究多停留在动物研究水平,且某些作用机制不是非常明确,还需要做进一步深入探讨,以推广到人体的应用。由于葡萄籽原花青素在自然界广泛存在,具有价格低廉、毒副作用低、生物活性突出等特点,随着植物化学物的研究发展,通过进一步发掘其广泛的药理学功效,有望成为一种有效的老年病预防保健和药理活性物质。

参考文献:

- [1] 温普红,王晓玲. 紫外法测定葡萄籽中花青素的含量[J]. 西北药学杂志, 2000, 15(4): 155-155.
- [2] DAUER A, METZNER P, SCHIMMER O. Proanthocyanidins from the bark of *Hamamelis virginiana* exhibit antimutagenic properties against nitroaromatic compounds[J]. *Planta Medica*, 1998, 64(4): 324-327.
- [3] DÉPREZ S, SCALBERT A. Isotopic labelling of dietary polyphenols for bioavailability studies[J]. *Basic Life Sciences*, 1998, 66: 357-370.
- [4] EBERHARDT T L, YOUNG R A. Conifer seed cone proanthocyanidin polymers: characterization by ^{13}C NMR spectroscopy and determination of antifungal activities[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1994, 42(8): 1704-1708.
- [5] 宋燕华, 孟佳, 徐彩菊, 等. 原花青素的致突变性及抗氧化性实验研究[J]. *浙江预防医学*, 2014, 26(6): 552-556.
- [6] 闫少芳, 李勇, 吴娟, 等. 葡萄籽提取物原花青素调节血脂作用及机理研究[J]. *中国食品卫生杂志*, 2003, 15(4): 302-304.
- [7] 叶平. 血脂的基础与临床[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 25-40.
- [8] 张志军. 葡萄酒的有效成分原花色素: 红葡萄酒为什么对人体有益[J]. *国外医学: 中医中药分册*, 2000, 22(1): 18-20.
- [9] RENAUD S, de LORGERIL M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease[J]. *The Lancet*, 1992, 339: 1523-1526.
- [10] ARDEVOL A, BLADE C, SALVADO M J, et al. Changes in lipolysis and hormone-sensitive lipase expression caused by procyanidins in 3T3-L1 adipocytes[J]. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 2000, 24(3): 319-324.
- [11] TEBIB K, ROUANET J M, BESANCON P. Antioxidant effects of dietary polymeric grape seed tannins in tissues of rats fed a high cholesterol-vitamin E-deficient diet[J]. *Food Chemistry*, 1997, 59(1): 135-141.
- [12] 邹金发, 齐凤杰, 董新茜, 等. 原花青素对高血脂症模型大鼠脂肪因子及免疫调节的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(9): 2085-2087.
- [13] 陈炳卿. 营养与食品卫生[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 126-127.
- [14] URSINI F, SEVANIAN A. Wine polyphenols and optimal nutrition[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2002, 957(1): 200-209.
- [15] 刘礼泉, 胡余明, 尹进. 葡萄籽提取物对人体抗氧化作用的实验研究[J]. *实用预防医学*, 2010, 17(4): 757-759.
- [16] MAFFEI FACINO R, CARINI M, ALDINI G, et al. Sparing effect of procyanidins from *Vitis vinifera* on vitamin E: *in vitro* studies[J]. *Planta Medica*, 1998, 64(4): 343-347.
- [17] YAMAKOSHI J, KATAOKA S, KOGA T, et al. Proanthocyanidin-rich extract from grape seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits[J]. *Atherosclerosis*, 1999, 142(1): 139-149.
- [18] 邓茂芳, 廖丽娜, 张敏敏, 等. 葡萄籽原花青素及其组合物对家兔实验性动脉粥样硬化的抑制作用[J]. *中国现代应用药学*, 2013, 30(12): 1285-1289.
- [19] 马亚兵, 高海青, 伊永亮, 等. 葡萄籽原花青素降低动脉粥样硬化兔内皮炎症因子水平的研究[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2005, 43(2): 131-133.
- [20] 刘相菊, 高海青, 毕轶, 等. 阿托伐他汀联合葡萄籽原花青素预防兔动脉硬化的研究[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2007, 45(11): 1131-1134; 1138.
- [21] 张国霞, 武艳, 韩冬梅, 等. 原花青素对大鼠心肌缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. *中国生化药物杂志*, 2010, 31(3): 170-172.
- [22] 朱开权, 马康华. 原花青素对大鼠心肌梗死后炎症浸润及肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2011, 27(3): 208-211.
- [23] 张艳, 刘珊丽, 曹志斌, 等. 原花青素脑保护作用的研究[J]. *中国药理学通报*, 2012, 27(11): 1600-1603.
- [24] 吴岚, 刘开祥, 俸军林, 等. 原花青素对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障通透性和自由基含量的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7(7): 801-803.
- [25] 贾玉洁, 闵连秋, 季占胜, 等. 原花青素对大鼠局灶性脑缺血的保护作用[J]. *中国脑血管病杂志*, 2006, 2(12): 558-560.
- [26] 韩炯, 李莹, 刘新平, 等. 葡萄籽提取物原花青素诱导乳腺癌MCF-7细胞脱落凋亡[J]. *中草药*, 2003, 34(8): 722-725.
- [27] 王威, 陈景红, 王新宁, 等. 葡萄籽原花青素诱导人肝癌HepG2细胞凋亡及自噬性死亡[J]. *暨南大学学报: 自然科学与医学版*, 2011, 32(2): 181-187.
- [28] 张国瑜, 张双林. 葡萄籽原花青素诱导人肺癌A549细胞凋亡的研究[J]. *医学临床研究*, 2012, 29(1): 91-93.
- [29] 张峰源, 赵先英, 张定林, 等. 原花青素抗肿瘤作用及机制研究进展[J]. *重庆医学*, 2012, 41(27): 2887-2889.
- [30] 王颖, 张桂芳, 徐炳政, 等. 葡萄籽原花青素提取物对糖尿病小鼠血糖的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2012, 24(9): 1191-1195.
- [31] 冯颖. GSPE预防肥胖及其代谢异常的实验研究[J]. *生物物理学报*, 2009(增刊1): 384-386.
- [32] 王勇, 孙超, 吕彬, 等. 原花青素对肥胖小鼠脂肪沉积的抑制[J]. *西北农业学报*, 2011, 20(6): 23-28.
- [33] 谢海, 战同霞, 钟明强. 原花青素对老年痴呆患者脑功能的影响[J]. *中国误诊学杂志*, 2008(24): 5866-5867.
- [34] 马玉红, 裴德宇, 柳春燕, 等. 原花青素对体外阿尔茨海默病的预防作用[J]. *皖南医学院学报*, 2014, 33(3): 199-201.
- [35] 孙禹, 原慧萍, 周欣荣. 原花青素眼用剂型的临床应用及对干眼症的影响[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2009, 43(3): 268-270.
- [36] 段玉清, 谢笔钧. 原花青素在化妆品领域的研究与开发现状[J]. *香料香精化妆品*, 2002, 12(6): 23-26.