

·综述·

本文引用:李安国,贺石林,邓常清.食用植物及其植物化学物质对慢性疾病的化学预防概述[J].湖南中医药大学学报,2018,38(2):228-234.

食用植物及其植物化学物质对慢性疾病的化学预防概述

李安国¹,贺石林²,邓常清^{1*}

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.中南大学湘雅医学院,湖南长沙400008)

【摘要】慢性疾病的化学预防(Chemoprevention)是降低心脑血管病、癌症、老年脑神经退行性疾病等重大慢性疾病发病率的重要途径。大规模流行病学调查显示足量进食水果蔬菜等食用植物是预防这些重大慢性疾病的有效方法。实验室和临床研究表明,可食用植物中种类繁多的植物化学物质(Phytochemicals)具有抗氧化、抗炎、抑制肿瘤增生、减轻动脉粥样硬化等广泛的生物活性。植物化学物质对人体健康有益的生物活性及植物化学物质之间的协同作用是可食用植物对慢性疾病化学预防作用的基础。可食用植物及中草药含有的植物化学物质由于其有益的生物活性和人体安全性,在重大慢性疾病的化学预防中具有良好的应用前景。

【关键词】食用植物;中草药;植物化学物质;慢性疾病;化学预防

【中图分类号】R28

【文献标志码】A

【文章编号】doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.02.028

Chemopreventive Effects of Edible Plants and Their Phytochemicals on Chronic Diseases

LI Anguo¹, HE Shilin², DENG Changqing^{1*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, Hunan; 2. Xiangya Medical School of Central South University, Changsha, Hunan 400008, China)

【Abstract】 Chemoprevention of chronic diseases is an important strategy to reduce the incidence of major chronic diseases such as cardio-cerebral vascular diseases, cancer, and senile neurodegenerative diseases. A large number of epidemiological studies show that the adequate intake of fruits, vegetables and other edible plants is an effective way to prevent chronic diseases. Laboratory and clinical researches have demonstrated that phytochemicals enriched in edible plants possess a wide spectrum of bioactivities beneficial to human health including anti-oxidation, anti-inflammation, suppression of atherosclerosis and inhibition of tumor growth. These bioactivities of phytochemicals and the synergistic effects among them are considered the basis of observed chemoprevention of chronic diseases by edible plants. Because of their beneficial bioactivities and high safety to human, phytochemicals contained in edible plants, and in part of Chinese herbal medicines as well, present a broad application prospect in the chemoprevention of serious chronic diseases.

【Keywords】 edible plants; Chinese herbal medicines; plant chemicals; chronic diseases; chemoprevention

科学合理的饮食对心脑血管病、癌症等重大慢性疾病的预防是一个重要的课题。近年来通过对食用植物,特别是水果、蔬菜对人类疾病发生发展的影

响的大量研究,证明食用植物及其所含的植物化学物质在人类重大慢性疾病的预防中起着重要的作用。

【收稿日期】2017-12-11

【基金项目】国家自然科学基金面上项目(81473581)。

【作者简介】李安国,男,教授,主要从事血栓与止血及心脑血管疾病防治的研究。

【通讯作者】* 邓常清,男,教授,博士研究生导师,E-mail:dchangq@sohu.com。

1 食用植物在慢性疾病预防中的流行病学研究

1.1 心脑血管疾病和代谢性疾病

Oyebode 等^[1]报告了一项于 2001–2008 年间关于水果和蔬菜对心脑血管疾病、癌症和各种疾病引起的死亡率影响的流行病学调查。研究人员对 65 226 名 37 岁以上的英格兰居民的饮食和因病死亡情况进行了中位数为 7.7 年的随访。该项调查在对教育、饮酒、体育活动等多项因素进行校正后,发现每天进食 7 份水果蔬菜 (1 份水果=150 g,1 份蔬菜=75 g) 的居民与每天进食少于 1 份水果蔬菜的居民相比总体死亡率较低,其中心脑血管疾病死亡风险比(hazard ratio,HR)为 0.69,即多进食水果蔬菜可降低心脑血管疾病死亡率 31%。该项研究也表明,对于心脑血管疾病的预防来说,每天进食水果蔬菜量在最高摄入量(7 份)前,进食越多,受益越大。

流行病学调查同样证明了水果蔬菜对华人慢性疾病有延缓作用。Zhang 等^[2]对上海地区 134 796 名受试者进行了水果蔬菜摄入量与患慢性疾病死亡关系的前瞻性研究,经过对女性和男性分别为 10.2 年和 4.6 年的随访,发现水果和蔬菜的摄入量与各种疾病导致的死亡风险和因心脑血管疾病的死亡风险都呈负相关。在对吸烟、饮酒、运动量、体重指数等多项因素进行校正后,发现进食水果蔬菜较多的人群中因心脑血管疾病导致死亡的风险大幅度降低,进食水果最多的五分之一人群与最少的五分之一人群相比,心血管疾病死亡风险比在男、女性中分别为 0.63 和 0.78;而进食蔬菜最多的五分之一人群与最少的五分之一人群相比,心血管疾病死亡风险比在男、女性中分别为 0.64 和 0.84,多摄取十字花科蔬菜使得心血管疾病死亡风险比在男、女性更是分别降到 0.61 和 0.76。

Odegaard 等^[3]在新加坡华人健康研究项目中对 52 584 名年龄在 47~74 岁的男女性华人饮食与死亡率之间的关系进行了前瞻性分析,研究者采用主成分分析(Principal components analysis)将食物分成两类:一类含有丰富的水果蔬菜和豆类,另一类则含点心和肉类较多。分析表明,水果蔬菜和豆类丰富的食物高摄入量的人群与低摄入量人群相比,心脑血管疾病死亡率降低了 37%。

新近报告的中国慢性病预防流行病学研究(Chinese Kadoorie Biobank)进一步揭示了进食新鲜水果在心血管疾病预防中的重要作用。此项研究对中国 10 个不同区域、年龄在 30~79 岁的 50 多万人口的饮食情况和疾病发生及死亡进行了为期 7 年的跟踪调查。结果表明,常进食新鲜水果者(每周有 4 天以上进食水果)与不或很少进食新鲜水果者相比,心血管病死亡率降低了 34%^[4]。

此外,流行病学研究表明多摄取食用植物可以降低糖尿病、高脂血症和高血压^[5-7]等疾病发生的危险。

1.2 癌症

前述 Oyebode 等人的流行病学调查也报道了食用植物与癌症死亡风险的关系。摄取水果蔬菜最多的五分之一人群与摄取最少的五分之一人群相比,各种癌症的死亡率减少了 25%^[1]。在中国慢性病预防流行病学研究中也发现常进食新鲜水果者癌症死亡率降低了 17%^[4]。

许多流行病学调查研究了食用植物摄取与特定癌症发生的关系。Büchner 等^[8]在欧洲营养与癌症前瞻性调查(european prospective investigation into cancer and nutrition, EPIC)中分析了受访者肺癌发生与水果蔬菜摄入量的关系。EPIC 项目是对欧洲十个国家、受试者约 50 万人的前瞻性研究。在平均 8.7 年的跟踪观察中,发现平时较少进食水果蔬菜者如果每天增加 100 g 水果蔬菜摄入,肺癌可减少 6%,特别是在吸烟者中更加明显,可降低肺癌 7%。经组织病理学检查,水果蔬菜摄入对吸烟者鳞状细胞肺癌预防作用尤为显著,每天增加 100 g 水果蔬菜摄入可降低 15%。

EPIC 项目也观察了食用植物与胃癌发生的关系。在这项研究中,Gonzalez 等^[9]对 11 年随访中发生胃癌的 683 个病例分析发现,与进食水果蔬菜最少的五分之一受访者相比,进食水果蔬菜最多的五分之一者胃癌发生减少 23%(HR=0.77),进食新鲜水果最多的五分之一受访者较进食最少的五分之一受访者弥散性胃癌发生减少 41%(HR=0.59),进食柑橘类水果最多的五分之一受访者较进食最少的五分之一受访者贲门癌发生减少 39%(HR=0.61)。Shimazu 等^[10]对 4 项在日本进行的前瞻性群体流行病学调查数据用 COX 比例风险模型进行了分析,结果未显示进食水果与胃癌风险之间的关联,但发现多

进食蔬菜可使胃癌风险在男性降低 11%，女性降低 17%，对男性远端胃癌更可以降低 22%。Epplein 等^[11]对中国上海地区 338 名胃癌患者资料进行的分析则表明，在男性中，胃远端癌肿的发生在多进水果者中降低一半，而与进食蔬菜量没有关系。

流行病学调查证明食用植物的摄取也影响到结直肠癌的发生。美国一项名为多文化群体研究(the Multiethnic Cohort Study)对 85 903 名男性和 105 108 名女性进行了平均 7.3 年的随访观察，发现进水果和蔬菜最多的五分之一男性较进食最少的五分之一男性患结直肠癌的相对风险降低 26%，但这种作用在女性不显著^[12]。相关的病例对照研究也支持食用植物可降低结直肠癌的风险。Luo 等^[13]在一项包含 1 057 名结直肠癌患者和同样数量对照者的研究中发现有色水果蔬菜的摄入量与结直肠癌的发生有负相关关系。与最低量水果蔬菜摄取者相比，橙/黄色水果蔬菜高摄取量者患结直肠癌的相对危险度(Odds Ratio, OR)仅为 0.16，红/紫色水果蔬菜高摄取者 OR 值为 0.23，“白色”水果蔬菜(香蕉、葱头等)高摄取者 OR 值为 0.53，提示多进水果蔬菜，特别是具有上述颜色的水果蔬菜对降低结直肠癌的发生可能有重要的预防作用。

有关食用植物与乳腺癌发生的报道结果较为复杂。Zhang 等^[14]对中国广东 438 例乳腺癌患者及同等数量对照者的食物调查资料进行的多因素回归分析提示，水果蔬菜的摄取量与乳腺癌风险成反比。摄取蔬菜最多五分之一受试者与摄取量最少五分之一受试者相比相对危险度仅为 0.28，而摄取水果最多者与摄取水果最少者相比相对危险度也仅为 0.53。Masala 等^[15]在 EPIC 项目中对意大利地区的水果蔬菜摄取量与患乳腺癌风险的关系进行了前瞻性研究。该研究涉及 31 000 多名年龄在 36-64 岁的妇女，统计分析表明进食蔬菜最多的人群与最少的人群相比，患乳腺癌的概率降低了 35%，但进水果对患乳腺癌概率的影响不大。Jung 等^[16]对 19 869 例雌激素受体阳性和 4 821 例雌激素受体阴性乳腺癌患者资料进行的分析提示，多摄取蔬菜可降低患雌激素受体阴性乳腺癌风险 18%，而对雌激素受体阳性乳腺癌作用不大。而 Wu 等^[17]对共包括 23 201 例病例的 22 项相关研究进行的荟萃分析表明，蔬菜、水果和大豆制品对中国妇女而言都可以降低乳腺癌

患病风险。

流行病学调查和临床病例研究还提示多摄取食用植物对肝癌^[18]等也有预防作用。此外，也有一些流行病学调查支持食用植物对老年性神经退行性疾病^[19]等有正面效果。应当指出，食用植物与慢性疾病预防的关联和因果关系的探索是十分复杂的课题。有关的流行病学调查和临床病例研究结果并非完全一致。但大多数研究都表明水果蔬菜等食用植物对心脑血管疾病、部分癌症等重大慢性疾病具有预防作用，并形成了世界卫生组织及包括中国在内的多国制订以多摄取水果蔬菜等食用植物来预防慢性疾病、促进健康的政策。

2 食用植物预防疾病的机制

食用植物对慢性疾病的预防无论是食用植物本身或所预防的疾病都可能有一定的针对性。大量研究表明，食用植物对人类健康的作用极可能是其含有的一类称为植物化学物质(phytochemicals，以下简称植化物)作用的结果。自然界植物在漫长的进化过程中产生出数以万计的植化物，这些植化物对许多疾病具有预防作用。

2.1 抗活性氧/氮自由基损伤

细胞产生过量的活性氧/氮自由基对机体具有危害作用，是组织炎症、细胞损伤及 DNA 突变等的重要原因，与心脑血管疾病和癌症的发生发展有密切关系。研究证明，许多植化物具有清除活性氧/氮自由基的功能。如蕃茄素(lycopene)可清除过量自由基^[20]；白藜芦醇(resveratrol)能抑制活性氧的生成或促进活性氧灭活酶类如过氧化氢酶和谷胱甘肽还原酶等的合成^[21]；芹菜素(apigenin)和白藜芦醇等都可以提高核转录因子 E2 相关因子 2(erf2)的表达而促进细胞保护酶类基因的转录^[22-23]。

2.2 抑制炎症

系统性或局部炎症与心血管疾病、癌症等慢性疾病密切相关。NF- κ B 在静息状态下与其抑制因子 I κ B 在胞浆内形成复合物处于无活性状态。细胞受到刺激后，I κ B 被 I κ B 磷酸化酶(I κ k)磷酸化，从而与 NF- κ B 分离。游离状态的 NF- κ B 进入核内，从而促进多种炎症因子的合成。许多植化物可以干预 NF- κ B-I κ B-I κ k 通路而削弱 NF- κ B 的活性，减少炎症因子的产生。如植化物姜黄素(curcumin)、槲皮素

(quercetin)、高良姜素(galangin)和山奈酚(kaempferol)等均可抑制 I κ B 的磷酸化,防止 NF- κ B-I κ B 复合物分离,阻碍 NF- κ B 进入核内诱导炎症因子的产生^[24-26]。而鼠尾草苦内酯(carnosol)则可通过抑制 NF- κ B 与 DNA 的结合阻断其作用^[27]。植化物也可以通过其它途径减轻炎症的发生,如白藜芦醇可提高冠心病患者血液抗炎因子脂联素浓度,并降低炎症蛋白 C 反应蛋白的水平^[28];芹菜素则可抑制内毒素诱导的巨噬细胞中与炎症反应相关的 miR155 表达^[29]。

2.3 阻遏癌细胞增生和诱导癌细胞凋亡

植化物对维持细胞内癌基因与抑癌基因的平衡和细胞增殖周期具有一定作用。如表没食子儿茶素没食子酸酯 Epigallocatechin gallate,EGCG)可以通过影响皮肤癌细胞中的 DNA 修饰而恢复抑癌基因 p16INK4a 和 Cip1/p21 的转录和蛋白合成^[25],从而抑制细胞增殖;木犀草素(luteolin)、槲皮素和熊果酸(ursolic acid)联合使用可阻遏人结肠癌细胞内的癌基因 Kras 表达,导致癌细胞增殖抑制和癌细胞凋亡^[26]。

2.4 抑制动脉粥样硬化

慢性心血管疾病的基础病变动脉粥样硬化与血管平滑肌细胞的过度增生有密切关系。在动脉内膜增生动物模型,萝卜硫素(sulforaphane)、白藜芦醇和槲皮素等多种植化物都能显著减轻内膜损伤后因血管平滑肌细胞过度增生引起的血管狭窄^[30-31]。研究表明,植化物抑制血管细胞过度增殖的机制是多方面的。如槲皮素可阻断细胞外信号调节激酶(ERK1/2)通路,降低细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖激酶(CDK)的表达以及升高 CDK 抑制蛋白 p21 的活性,使细胞滞留在 G1 期^[32]。植化物这些多方面的生物活性使得它们对血管细胞的过度增生和血管狭窄表现出有力的抑制^[33]。

2.5 影响表观遗传学过程

遗传信息 DNA 序列的修饰,如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和微小 mRNA(miRNA)活性的调节等表观遗传学过程可能与心血管疾病和癌症等慢性疾病密切相关。研究表明,植化物可影响细胞 DNA 甲基化、miRNA 活性等。如 EGCG 可降低人皮肤癌细胞中 DNA 甲基转移酶的活性,从而降低 DNA 甲基化水平,并引起肿瘤抑制因子的再表达^[29]。EGCG 及其

同类物还诱导 miRNA 在胰腺癌细胞株中的表达,同时伴有原癌基因 K-ras 的抑制^[34]。萝卜硫素可以降低培养的前列腺癌细胞组蛋白去乙酰化酶的活性,使组蛋白乙酰化程度升高,细胞周期抑制蛋白 p21 表达增强,细胞生长滞留于静止期及发生细胞凋亡^[35]。植化物的这些活性有利于癌肿发生的预防。

以上仅是植化物作用的部分机制,研究揭示植化物对人体机能的作用十分广泛。

3 食用植物、植化物与化学预防

目前对许多重大慢性疾病如脑卒中、心肌梗塞、癌症、阿尔茨海默症等的治疗还不能令人满意,对这些疾病的预防仍然是保障人类健康的首要措施。化学预防(Chemoprevention)就是用生物活性物质来干预阻断慢性疾病的起始发展。化学预防是一个较为长期的过程,对所用的化学物质的安全性要求很高。目前能用于化学预防的化学物质不多,且有不能忽略的副作用。因此食用植物所含的植化物就因其出色的安全性成为了化学预防领域的重要研究目标。

研究表明,大多数植化物具有以下特点:

(1)特异性不强,常作用于几种不同的靶分子和生物通路,影响不同组织器官和生理病理过程,显示出功能多样性。例如槲皮素既可以阻断 NF- κ B 信号通路,减少活性氧/氮自由基和细胞炎症因子的合成^[36],也可以促进肿瘤抑制蛋白 p53 的表达,诱发癌细胞凋亡^[37]。还可以抑制癌肿新生血管生成^[38]、抑制血小板功能和血栓形成^[39]、扩张血管^[40]等。

(2)许多植化物具有相同的作用靶分子和生物通路,作用常相互重叠。以 DNA 甲基化为例,姜黄素、白藜芦醇、槲皮素等都可防止 DNA 过度甲基化,维持抑癌基因的正常表达^[41-42]。

(3)许多植化物的生物活性具有相加或协同作用。如植化物槲皮素、山奈酚和紫檀芪(pterostilbene)可共同激活细胞内 Nrf2-ARE(antioxidant response element,抗氧化反应元件)信号通路,对活性氧自由基的灭活具有协同作用^[43]。

植化物的上述特点与现代药物的高活性和高特异性形成鲜明的对比。现代药物的高活性和高特异性符合对疾病治疗见效快、副作用易控制的要求。但对于慢性疾病的预防,植化物的功能多样、相互补充

的特点却具有优势。常见的重大慢性疾病常常是多种致病因素共同作用的结果,控制单一因素很难防止这些疾病的发生与发展。而植化物对慢性疾病的多种致病因素同时而适当的控制可能是一种有效的疾病预防方式。如已有临床试验报道白藜芦醇可以促进老年人大脑海马区的功能连接,改善记忆^[44]。

值得注意的是尽管植化物可能是食用植物预防慢性疾病的物质基础,但分离提取的植化物对人体疾病作用的许多临床试验结果与预期并不一致,甚至相反。一个突出的例子是有关植化物 β -胡萝卜素(β -Carotene)和维生素A预防肺癌的多中心随机安慰剂对照临床试验^[45]。富含 β -胡萝卜素和维生素A的深色蔬菜可能降低肺癌,特别是吸烟者肺癌的发生,因此 β -胡萝卜素和维生素A可能具有与深色蔬菜相似的作用是一种合理的预期。该试验征集了18 314名吸烟或有吸烟史以及接触石棉的受试者,检测 β -胡萝卜素和维生素A对肺癌和心血管疾病的预防作用,但结果表明接受 β -胡萝卜素和维生素A的受试者肺癌和心血管疾病死亡率在平均4年的随访中反而升高,这说明简单使用从植物提取的植化物并不一定能模仿含有这些植化物的食用植物的作用。一个可能的解释是任何一种食用植物都可能含有成百上千种植化物,这些植化物之间可能具有复杂的相互作用,它们可能影响植化物的生物可用度、代谢动力学及与蛋白质、脂质、多糖和核酸等生物大分子的相互作用等等。因此除非临床试验有力地证明直接服用植化物对疾病的预防作用,摄取食用植物本身可能是比服用一种或几种植化物更为符合科学的疾病预防途径。

不同的食用植物对不同的疾病预防效果可能会有差别。尽管许多不同种类的食用植物含有许多相同的植化物,但其含量可能不一样,也有某些植化物可能为某些种属的植物所独有,因此某些植物对某些疾病预防可能会有较好的效果。例如蓝莓可以降低肥胖者血液氧化型低密度脂蛋白等心血管疾病危险因素水平^[46],石榴可以降低高血压患者血压^[47],柑橘类水果可以降低乳腺癌风险^[48]。因此根据不同食用植物中不同植化物的组成及其生物活性进行科学组合,以期达到最佳的预防效果是很有实际意义的。

4 中草药在疾病化学预防中的地位

食用植物含有数千种植化物。许多对慢性疾病具有预防作用的植化物实际上就是中草药有效成分。如槲皮素既存在于多种水果中,也含于金银花等多种中草药中;阿魏酸(Ferulic acid)既存在于桔类水果中,也含于中药当归中;熊果酸(Ursolic acid)既存在于苹果中,也含于中药玄参、络石藤^[49]中等。

实际上食用植物与中草药有相当的重叠,在我国卫生部发布的药食两用中草药中,植物类有数十种。这些药食两用中草药除了含有部分食用植物的植化物外,还含有一些在食用植物中没有发现、但对人体健康有益的植化物。如鱼腥草所含的癸酰乙醛具有广谱抗菌活性^[50],茯苓中的三萜类具有抗肿瘤、抗炎、调节免疫功能和增强胰岛素活性^[51]等。

还有相当一部分中草药虽然不宜作为食物摄取,但毒性很低,对人体健康有促进作用。这些中草药含有大量的在食用植物中还未发现的生物活性成分,这些生物活性成分对人体机能具有多方面有益作用而毒性较低,可以是慢性疾病化学预防的候选植化物,如丹参、藏红花、三七和人参等。

和具有疾病化学预防作用的食用植物及植化物一样,有些中草药及其有效成分具有多种生物学功能,在慢性疾病的预防中具有巨大潜力。许多中草药在传统的养生处方和药膳中已有长期应用。对这些问题的深入探讨将为中草药在慢性疾病预防,特别是在心脑血管疾病的二级预防与癌症治疗后的复发预防、减轻老年性痴呆病症等领域开拓广阔的前景。

参考文献:

- [1] OYEBODE O, GORDON-DSEAGU V, WALKER A, et al. Fruit and vegetable consumption and all-cause, cancer and CVD mortality: analysis of Health Survey for England data [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2014,216(10):856-862.
- [2] ZHANG X, SHU X O, XIANG Y B, et al. Cruciferous vegetable consumption is associated with a reduced risk of total and cardiovascular disease mortality [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011,94(1):240-246.
- [3] ODEGAARD A Q, KOH W P, YUAN J M, et al. Dietary patterns and mortality in a Chinese population [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014,100(3):877-883.
- [4] DU H, LI L, BENNETT D, et al. China Kadoorie Biobank study. Fresh fruit consumption and all-cause and cause-specific mortality:

- findings from the China Kadoorie Biobank[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(5):1444–1455.
- [5] WU Y, ZHANG D, JIANG X, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a dose–response meta–analysis of prospective cohort studies[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015,25(2):140–147.
- [6] DJOUSSÉ L, ARNETT D K, COON H, et al. Fruit and vegetable consumption and LDL cholesterol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(2):213–217.
- [7] TSUBOTA–UTSUGI M, OHKUBO T, KIKUYA M, et al. High fruit intake is associated with a lower risk of future hypertension determined by home blood pressure measurement: the O–HASAMA study[J]. *J Hum Hypertens*, 2011,25(3):164–171.
- [8] BÜCHNER F L, BUENO–DE–MESQUITA H B, Linseisen J, et al. Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)[J]. *Cancer Causes Control*, 2010, 21(3):357–371.
- [9] GONZALEZ C A, LUJAN–BARROSO L, BUENO–DE–MESQUITA H B, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: a reanalysis of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC–EUR–GAST) study after a longer follow–up [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(12):2910–2919.
- [10] SHIMAZU T, WAKAI K, TAMAKOSHI A, et al. Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk among Japanese: a pooled analysis of four cohort studies [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (6):1228–1233.
- [11] EPPLEIN M, Shu X O, XIANG Y B, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of distal gastric cancer in the Shanghai Women’s and Men’s Health studies[J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 172(4):397–406.
- [12] NOMURA A M, WILKENS L R, MURPHY S P, et al. Association of vegetable, fruit, and grain intakes with colorectal cancer: the Multiethnic Cohort Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(3):730–737.
- [13] LUO W P, FANG Y J, LU M S, et al. High consumption of vegetable and fruit colour groups is inversely associated with the risk of colorectal cancer: a case–control study[J]. *Br J Nutr*, 2015, 113(7):1129–1138.
- [14] ZHANG C X, HO S C, CHEN Y M, et al. Greater vegetable and fruit intake is associated with a lower risk of breast cancer among Chinese women[J]. *Int J Cancer*, 2009,125(1):181–188.
- [15] MASALA G, ASSEDI M, BENDINELLI B, et al. Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012,132(3):1127–1136.
- [16] JUNG S, SPIEGELMAN D, BAGLIETTO L, et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013,105(3):219–236.
- [17] WU Y C, ZHENG D, SUN J J, et al. Meta–analysis of studies on breast cancer risk and diet in Chinese women [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1):73–85.
- [18] ZHANG W, XIANG Y B, LI H L, et al. Vegetable–based dietary pattern and liver cancer risk: results from the Shanghai Women’s and Men’s Health Studies [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(10):1353–1361.
- [19] HUGHES T F, ANDEL R, SMALL B J, et al. Midlife fruit and vegetable consumption and risk of dementia in later life in Swedish twins[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010, 18(5):413–420.
- [20] GAJOWIK A, DOBRZYŃSKA–M M. Lycopene–antioxidant with radioprotective and anticancer properties. A review [J]. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 2014,65(4):263–271.
- [21] ZHOU X, CHEN M, ZENG X, et al. Resveratrol regulates mitochondrial reactive oxygen species homeostasis through Sirt3 signaling pathway in human vascular endothelial cells [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(12):e1576.
- [22] PAREDES–GONZALEZ X, FUENTES F, SU Z Y, et al. Apigenin reactivates Nrf2 anti–oxidative stress signaling in mouse skin epidermal JB6 P+cells through epigenetics modifications[J]. *AAPS J*, 2014, 16(4):727–735.
- [23] MITOCHONDRIAL UNGVARI Z, LABINSKY N, MUKHOPADHYAY P, et al. Resveratrol attenuates mitochondrial oxidative stress in coronary arterial endothelial cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(5): H1876–H1881.
- [24] BHARTI A C, DONATO N, SINGH S, et al. Curcumin (diferuloylmethane) down–regulates the constitutive activation of nuclear factor–kappa B and IkappaBalpha kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis [J]. *Blood*, 2003,101 (3):1053–1062.
- [25] INDRA M R, KARYONO S, RATNAWATI R, et al. Quercetin suppresses inflammation by reducing ERK1/2 phosphorylation and NF kappa B activation in Leptin–induced Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs) [J]. *BMC Res Notes*, 2013,6(1):275.
- [26] CHOI Y J, LEE Y H, LEE S T. Galangin and kaempferol suppress phorbol–12–myristate–13–acetate–induced matrix metalloproteinase–9 expression in human fibrosarcoma HT–1080 cells[J]. *Mol Cells*, 2015,38(2):151–155.
- [27] LO A H, LIANG Y C, LIN–SHIAU S Y, et al. Carnosol, an antioxidant in rosemary, suppresses inducible nitric oxide synthase through down–regulating nuclear factor–kappa B in mouse macrophages[J]. *Carcinogenesis*, 2002,23(6):983–991.
- [28] TOMÉ–CARNEIRO J, GONZÁLEZ M, LARROSA M, et al. Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates

- inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013,27(1):37-48.
- [29] ARANGO D, DIOSA-TORO M, ROJAS-HERNANDEZ L S, et al. Dietary apigenin reduces LPS-induced expression of miR-155 restoring immune balance during inflammation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(4):763-772.
- [30] NANDAKUMAR V, VAID M, KATIYAR S K. (-)-Epigallocatechin-3-gallate reactivates silenced tumor suppressor genes, Cip1/p21 and p16INK4a, by reducing DNA methylation and increasing histones acetylation in human skin cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(4):537-544.
- [31] XAVIER C P, LIMA C F, PRETO A, et al. Luteolin, quercetin and ursolic acid are potent inhibitors of proliferation and inducers of apoptosis in both KRAS and BRAF mutated human colorectal cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2009,281(2):162-170.
- [30] OROZCO-SEVILLA V, NAFTALOVICH R, HOFFMANN T, et al. Epigallocatechin-3-gallate is a potent phytochemical inhibitor of intimal hyperplasia in the wire-injured carotid artery[J]. *J Vasc Surg*, 2013,58(5):1360-1365.
- [31] KHANDELWAL A R, HEBERT V Y, KLEINEDLER J J, et al. Resveratrol and quercetin interact to inhibit neointimal hyperplasia in mice with a carotid injury[J]. *J Nutr*, 2012,142(8):1487-1494.
- [32] MOON S K, CHO G O, JUNG S Y, et al. Quercetin exerts multiple inhibitory effects on vascular smooth muscle cells: role of ERK1/2, cell-cycle regulation, and matrix metalloproteinase-9[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003,301(4):1069-1078.
- [33] KHANDELWAL A R, HEBERT V Y, KLEINEDLER J J, et al. Resveratrol and quercetin interact to inhibit neointimal hyperplasia in mice with a carotid injury [J]. *J Nutr*, 2012, 142(8):1487-1494.
- [34] ROGERS T, YAN Y, BLANN E B, et al. Chemopreventive effects of tea extracts and various components on human pancreatic and prostate tumor cells in vitro [J]. *Nutr Cancer*, 1999,35(1):80-86.
- [35] CLARKE J D, HSU A, YU Z, et al. Differential effects of sulforaphane on histone deacetylases, cell cycle arrest and apoptosis in normal prostate cells versus hyperplastic and cancerous prostate cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011,55(7):999-1009.
- [36] KIM B H, CHOI J S, YI E H, et al. Relative antioxidant activities of quercetin and its structurally related substances and their effects on NF- κ B/CRE/AP-1 signaling in murine macrophages[J]. *Mol Cells*, 2013,35(5):410-420.
- [37] KUO P C, LIU H F, CHAO J I. Survivin and p53 modulate quercetin-induced cell growth inhibition and apoptosis in human lung carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(53):55875-55885.
- [38] PRATHEESHKUMAR P, BUDHRAJA A, SON Y O, et al. Quercetin inhibits angiogenesis mediated human prostate tumor growth by targeting VEGFR-2 regulated AKT/mTOR/P70S6K signaling pathways[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47516.
- [39] MOSAWY S, JACKSON D E, WOODMAN O L, et al. Treatment with quercetin and 3',4'-dihydroxyflavonol inhibits platelet function and reduces thrombus formation in vivo [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013,36(1):50-57.
- [40] LI P G, SUN L, HAN X, et al. Quercetin induces rapid eNOS phosphorylation and vasodilation by an Akt-independent and PKA-dependent mechanism[J]. *Pharmacology*, 2012,89(3-4):220-228.
- [41] KALANI A, KAMAT P K, KALANI K, et al. Epigenetic impact of curcumin on stroke prevention [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(2):427-435.
- [42] GAO Y, TOLLEFSBOL T O. Impact of Epigenetic Dietary Components on Cancer through Histone Modifications [J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(17):2051-2064.
- [43] SAW C L, GUO Y, YANG A Y, et al. The berry constituents quercetin, kaempferol, and pterostilbene synergistically attenuate reactive oxygen species: involvement of the Nrf2-ARE signaling pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014,72(8):303-311.
- [44] WITTE A V, KERTI L, MARGULIES D S, et al. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(23):7862-7870.
- [45] OMENN G S, GOODMAN G E, THORNQUIST M D, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(18): 1150-1155.
- [46] BASU A, DU M, LEYVA M J, et al. Blueberries decrease cardiovascular risk factors in obese men and women with metabolic syndrome[J]. *J Nutr*, 2010, 140(9):1582-1587.
- [47] ASGARY S, KESHVARI M, SAHEBKAR A, et al. Clinical investigation of the acute effects of pomegranate juice on blood pressure and endothelial function in hypertensive individuals[J]. *ARYA Atheroscler*, 2013, 9(6): 326-331.
- [48] SONG J K, BAE J M. Citrus fruit intake and breast cancer risk: a quantitative systematic review[J]. *J Breast Cancer*, 2013, 16(1): 72-76.
- [49] 曾光,陈芳,邵峰,等.熊果酸对大鼠CIA模型关节TNF- α 、IL-17、PGE2表达的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2018,38(1):13-16.
- [50] 李爽,于庆海,金佩珂.鱼腥草的有效成分、药理作用及临床应用的研究进展[J].*沈阳药科大学学报*,1997,14(2):144-148.
- [51] 仲兆金,刘浚.茯苓有效成分三萜的研究进展[J].*中成药*,2001, 23(1):58-62.