

**mirtoselect®**an  **indena** product原创的  
欧洲越橘提取物.....  
基于科技的  
标准化提取物.....  
深入的临床和药理学  
数据证明其有效性**Mirtoselect®***Vaccinium myrtillus* berry

■ **欧洲越橘** (*Vaccinium myrtillus* L.) 是一种小型落叶灌木，生长在欧洲中部到北部的丘陵荒野和灌木丛中<sup>[1-5]</sup>。*Vaccinium* 这个名字的来源现在已不能确定，可能来自拉丁文的 *vacca* = 奶牛，或 *bacca* = 浆果。*Myrtillus* 的名称来源于其果实和叶子与桃金娘科植物 *myrtle* 相似<sup>[3,4,6]</sup>。在450种<sup>[7]</sup>越橘属物种中，欧洲越橘从中世纪开始就有药用记载，当时其果实用于改善月经，从16世纪开始这种植物已经在所有主流的草药专著中被系统地提及。从欧洲越橘果实中分离出属于不同化学功能团的多种化合物，特别是花色苷 Anthocyanins (也叫Anthocyanosides) 已经被广泛记载于科学文献中。花色苷在很多食物中天然存在。红酒、某些谷物、某些多叶类蔬菜和根菜（如茄子、卷心菜、豆类、洋葱、萝卜）中可以找到花色苷，但在深色水果中含量最丰富，如欧洲越橘<sup>[8]</sup>。虽然很难准确地计算每日暴露量，但是已经有多项研究估测了欧洲<sup>[9-13]</sup>、美国<sup>[14]</sup>、澳大利亚<sup>[15]</sup>和日本<sup>[16]</sup>人群的花青素摄入量。在最新的欧洲人群研究中，总花青素的平均摄入量为每天 19.83 mg 到 64.88 mg (标准误1.86)<sup>[9]</sup>，然而美国、澳大利亚和日本人群的摄入量更低，美国为每天 3.1 mg<sup>[14]</sup>，澳大利亚为每天 2.9 mg<sup>[15]</sup>，日本为每天11.3 mg<sup>[16]</sup>。

请注意，本文件为世界各地的多个国家而提供，因此文中包含的陈述或产品分类可能不适用于贵国。这里的功效声称仅针对原料而非成品而言，因此可能不符合 EC (欧盟) 第 1924/2006 号法规。销售含有任何原料的任何成品的营销人员有责任确保产品目的和成品的功效声称是合法的，并且遵守产品销售国的所有可适用的国家法律和法规。

在上世纪70年代早期，Indena开发出了一种标准化的欧洲越橘提取物，其在血管健康方面的功效已被广泛地临床评估，有超过50项实证研究，包括至少25项对照的或双盲研究<sup>[17]</sup>。

## 欧洲越橘： 创新与传统的融合

最初的浓度“欧洲越橘25%”是指紫外法测定的花青素含量，随后成为全球认可的欧洲越橘提取物标准。在过去十年内，“欧洲越橘25%”这个指标已经被应用于与Indena的欧洲越橘提取物质量不一致的产品上<sup>[18-20]</sup>。出于这一特别的原因，Indena开发出了一种专用的无可争辩的分析方法来鉴别和定量欧洲越橘花色苷和花青素。这种方法最初用于Indena在意大利首次注册的产品，但最终这种方法向市场公布<sup>[18]</sup>。这种基于高效液相色谱的方法，将标准化欧洲越橘提取物中的花色苷含量定义为36%花色苷（糖苷化合物），这一浓度相当于原来使用紫外法检测的花青素（苷元）25%的规格。该方法更适用于准确性和定量欧洲越橘花色苷，现在已经成为大部分西方国家药典中的标准参考方法<sup>[21-24]</sup>。

## 主要临床应用

研究显示欧洲越橘提取物富含花色苷，对多种健康状况产生积极影响。可能大多数人是通过一个传说知道欧洲越橘最有名的功效。据说在二战期间食用欧洲越橘果酱(由欧洲越橘浆果制成)改善了皇家空军飞行员的夜间视力。

虽然这个故事的真实性值得怀疑，但是花色苷在改善视力方面的功效已经由仪器测量得到了证实，比如计算机视野测量法，这意味着标准化的含有36%花色苷的欧洲越橘提取物 (Mirtoselect®) 在改善视网膜灵敏度方面起到重要作用<sup>[25,26]</sup>。

其它活性也被深入研究，在某种程度上解释了对眼睛作用的机理。首先许多药理学实验证明，含36%花色苷的欧洲越橘提取物对微血管健康以及在静脉学领域具有疗效。它对静脉疾病相关症状的疗效已经在以数百位患者为对象的随机双盲安慰剂对照临床试验中得以确认<sup>[27-33]</sup>。

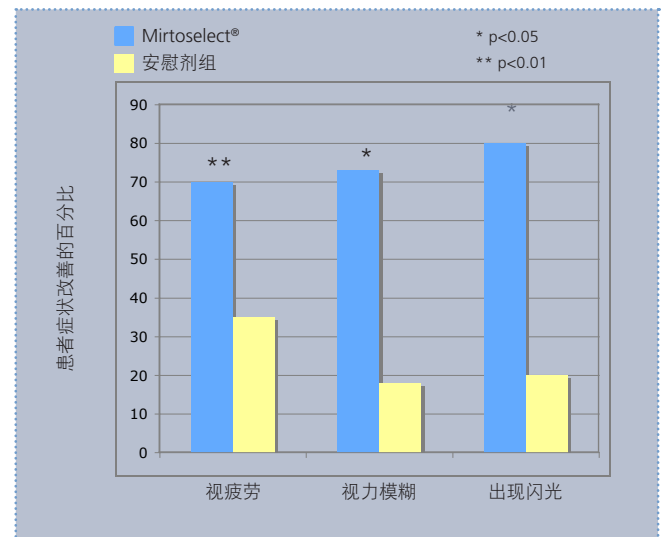
而且欧洲越橘花色苷正作为新兴的饮食替代疗法，维持健康的血糖水平，改善炎症和氧化应激引起的糖尿病并发症<sup>[34]</sup>。

## Mirtoselect® 在眼科中的临床研究

### Mirtoselect® 和视疲劳

研究证明，Mirtoselect®可帮助改善由于视疲劳导致的视功能障碍。在一项以20位患者为研究对象的交叉、双盲、安慰剂对照研究中<sup>35</sup>，患者在4周内每天服用250 mg Mirtoselect®，结果显示计算机操作员的主观症状有所改善，比如视觉中出现闪光（80%的受试者）、视力模糊（73%的受试者）和视疲劳（70%的受试者）。其它得到改善的症状还有流泪和重度头痛。

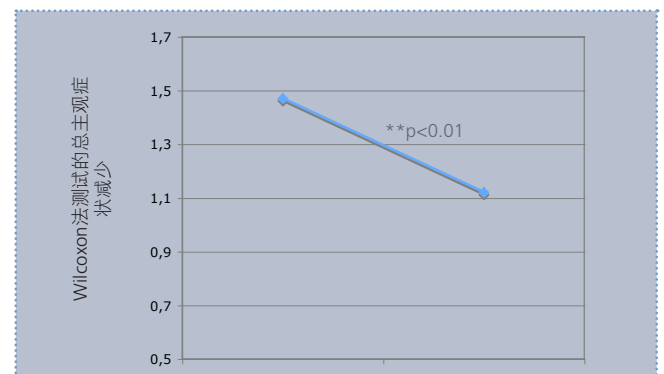
在服用欧洲越橘花色苷之后闪光值有显著改善，视疲劳有总体改善。



Mirtoselect®与安慰剂对视疲劳相关症状改善的比较研究

### Mirtoselect® 与健康的视力

长期摄入Mirtoselect®可显著改善视力。在一项持续8周的实验中<sup>[36]</sup>，63名学龄儿童每天摄入150mg Mirtoselect®。这意味着Mirtoselect®可改善由于长期阅读、操作电脑等常见学校教育活动导致的眼睛健康问题，提高眼睛调节能力。Mirtoselect®中的花色苷对小血管具有亲和性，已经证明它可以改善眼球组织的血流，激活营养供给。



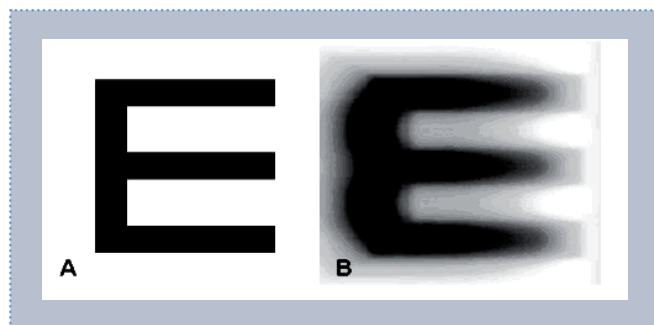
Mirtoselect®对学龄儿童假性近视视力恢复的影响

已有报道花色苷有利于维持视网膜视紫红质的健康合成，并且减弱调节眼睛和肌肉紧张引起的自由基影响<sup>[37]</sup>。

### ■ Mirtoselect®对健康视功能的支持

已经以Indena的欧洲越橘提取物为研究对象开展了多项临床实验<sup>[38-41]</sup>。特别是在一项多中心研究中，88位患者持续一年每天服用510mg Mirtoselect®（3粒170mg的胶囊），对比灵敏度和视力稳定性有明显改善，从而显著提升了视觉质量<sup>38</sup>。

此外，132名患者在长期（6到53个月）服用Mirtoselect®（60mg/粒，每天2粒）后<sup>[42]</sup>，与初始状态相比，最佳校正视力（logMAR测量法）和视野（Humphrey视野测试法）有改善。



不同对比灵敏度图像的比较。  
A: 高对比灵敏度图像；B: 低对比灵敏度图像。

而且最佳校正视力的改善与对照组（97名患者）和银杏治疗组（103名患者）相比有统计学意义，但是视野的增加与银杏治疗组相比没有统计学意义。

## 欧洲越橘提取物与夜视

六十年代，人们进行了大量欧洲越橘提取物对不同条件下视力功能影响的研究。

提取物单独或与β-胡萝卜素以及维生素E结合用于健康对象，可以显著提高夜间视力，快速适应黑暗，暴露在闪光后可以快速恢复视力<sup>[43-47]</sup>。

以空管人员、飞行员以及卡车和汽车司机为对象的实验结果表明，含有花色苷的欧洲越橘提取物能够提高夜间视力以及对黑暗的适应能力<sup>[48-51]</sup>。

虽然最近发表了一篇批评性综述，回顾现有的低亮度条件下临床研究(1964-2001)<sup>[52]</sup>，但是这些否定结果受到多种因素的混淆：在试验中使用了含有不同植物化学组分的产品；试验中花色苷的服用剂量变化很大，而且否定结果通常与最低剂量有关。这些考虑因素揭示了标准化欧洲越橘提取物和临床有效剂量之间的关联。

## 药代动力学

大鼠喂食单剂量Indena的36%花色苷欧洲越橘提取物400mg/kg后<sup>[53]</sup>，在肠胃道被快速吸收，15分钟内血浆中花色苷的C<sub>max</sub>值为2.5μg/ml。2小时后花色苷从全身循环系统中消失，由于它对内皮细胞膜具有特异的亲和性，快速分布进入富含血管的组织中。花色苷的这一性质与其血管保护作用有很大的相关性。24小时后体内的欧洲越橘花色苷主要通过胆汁排出。

在人体药代动力学研究中也观察到类似的结果，进食5小时后在门脉血中发现花色苷，8小时后含量低于检测限<sup>[54]</sup>，有报道胃部是Mirtoselect®花色苷在人体中的主要吸收部位<sup>[55]</sup>。大鼠腹腔单次注射36%花色苷欧洲越橘提取物（200mg/kg）后，在肾脏、皮肤、肝脏和心脏中分别检测到了花色苷<sup>[56]</sup>，而在另一项研究中，在小鼠体内构建家族型腺瘤状息肉病模型，喂食Mirtoselect®后小肠粘膜中的花色苷含量为8.1ng/ml<sup>[57]</sup>。

## 化学结构

Mirtoselect®是含有36%花色苷的标准化欧洲越橘提取物，具有非常特异的和稳定的HPLC图谱特征，即提取物的指纹图谱。Mirtoselect®只从每年7月到9月成熟期间采摘的欧洲越橘(*Vaccinium myrtillus* L.)新鲜果实中提取。

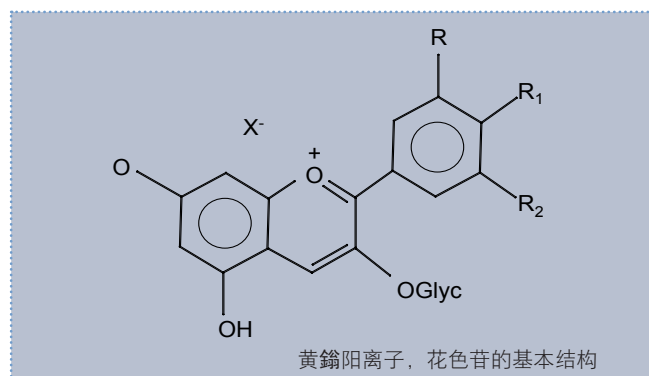
### 花色苷和花青素

花色苷(Anthocyanins, anthocyanosides)<sup>68</sup>是一种水溶性色素，使得浆果呈现深蓝色，是代表Mirtoselect®多种生物学属性的主要活性组分。

花色苷在自然环境中以糖苷形态存在，它的苷元花青素来源于2-苯基苯并吡喃鎓阳离子，通常称之为黄鎓阳离子。这一名称强调了其与黄酮的紧密关系，花色苷也属于此类天然产物。

欧洲越橘花色苷是五种花青素（矢车菊素、飞燕草色素、锦葵色素、芍药色素和牵牛花色素）的3-O-葡萄糖苷、半乳糖苷和阿拉伯糖苷。

花青素是不含糖基的花色苷，是Mirtoselect®中的痕量组分(≤1%)，应被视作花色苷的降解产物。花青素是判断提取物不正确制造和/或存储的标志。



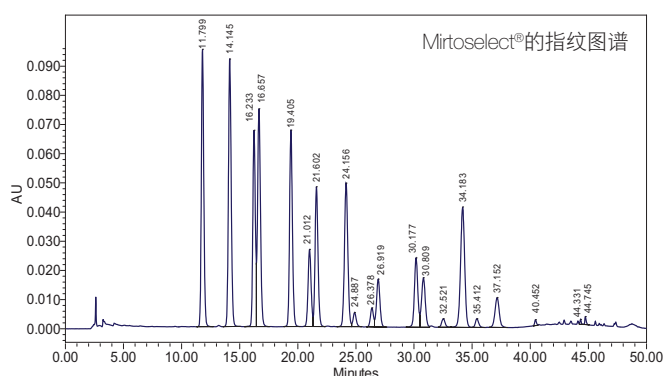
主要欧洲越橘花色苷			
花色苷	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
矢车菊素3-O-葡萄糖苷	OH	OH	H
飞燕草色素3-O-葡萄糖苷	OH	OH	OH
锦葵色素3-O-葡萄糖苷	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>
芍药色素3-O-葡萄糖苷	OCH <sub>3</sub>	OH	H
牵牛花色素3-O-葡萄糖苷	OH	OH	OCH <sub>3</sub>

### 分析方法

Indena开发出一种新的高效液相色谱法，用来同时定性和定量欧洲越橘提取物及其产品中的花色苷和花青素<sup>[18]</sup>。

定量步骤使用矢车菊素-3-O-葡萄糖苷作为外标，每个单独的花色苷含量通过质量校正因子来计算。

Mirtoselect®的规格	
总花色苷的HPLC含量	≥ 36.0%
以花青素表示的花色苷UV含量	≥ 25.0%
游离花青素的HPLC含量	≤ 1.0%



由于其高度特异性，该方法具有高度可重复性，适用于原材料的真伪鉴别，也适用于欧洲越橘提取物的植物化学组成评价，可确保产品高度一致性和质量稳定。

这种创新的基于HPLC的方法非常可靠，因此在欧洲、意大利和美国药典中，它已经成为分析鉴别欧洲越橘及其化学组成的法定方法<sup>[22-24]</sup>。

## 药理学

欧洲越橘果实最具特征性的成分是具有颜色的多酚类，它属于花色苷和原花青素基团。这些化合物的药理特性已经相当明确，主要但并非唯一地与其强抗氧化活性相关。这种特性是这些化合物具有血管活性的基础，或者至少对其血管活性有很大贡献。大部分人体临床研究都集中在其可能的应用领域，比如支持血管健康、眼部健康以及消化道健康，确认了细胞和动物模型实验结果。

### ■ 抗氧化保护作用

许多研究报道欧洲越橘花色苷可以强有力地清除自由基，如超氧阴离子<sup>[59, 60]</sup>和其他ROS<sup>[61]</sup>。动物研究<sup>[62]</sup>也表明，Mirtoselect®有助于肾功能健康。KBrO<sub>3</sub>是一种环境污染物，是在臭氧纯化饮用水过程中产生的副产物。KBrO<sub>3</sub>形成的自由基对肾脏有害，Mirtoselect®可以改善肾脏组织抗氧化活性的能力，起到保护作用。

通过清除自由基并防止脂质过氧化，Mirtoselect®还能够处理小鼠体内氧化应激导致的肝脏损伤<sup>[63]</sup>。

Mirtoselect®似乎对小鼠眼睛损伤有疗效<sup>[64]</sup>，并已经被证明可以降低眼部氮氧化物和丙二醛的水平，增加眼部ORAC值，提升谷胱甘肽、维生素C、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性。此外，服用Mirtoselect®后可提高铜/锌超氧化物歧化酶、锰超氧化物歧化酶以及谷胱甘肽过氧化物酶mRNA的表达水平，这说明它可以提高抗氧化剂水平来支持眼部健康。

### ■ 血管保护作用

欧洲越橘花色苷的血管保护活性与其能够降低毛细血管通透性并提高毛细血管抵抗性相关，这些能力通过多种机制发挥作用，包括刺激粘多糖的生物合成<sup>[65]</sup>、抑制与血管外基质组分降解有关的蛋白水解酶<sup>[66]</sup>以及与胶原代谢相互作用<sup>[67]</sup>。刺激粘多糖合成被认为是血管保护活性的关键，因为粘多糖在血管周组织的生理机制中发挥重要作用。

### ■ 对小动脉血管运动的影响

小动脉血管运动是微血管网络中小动脉直径的节律性变动，用于调节间质液的形成进程。Indena的标准化36%花色苷欧洲越橘提取物已被证明可以诱发小动脉血管运动，提高运动频率<sup>[68]</sup>，这说明欧洲越橘提取物可以防止或控制间质液的形成，从总体上改善血流在微血管网络中的分布。

### ■ 炎症响应功能

近期的一项微序列基因表达研究<sup>[69]</sup>显示，在炎症响应功能模型中，Mirtoselect®花色苷能降低许多相关基因的表达水平，同时促进其他基因表达的水平。这些观察结果提供了欧洲越橘花色苷具有健康炎症响应功能的原理。

## 结论

Mirtoselect® 36%花色苷欧洲越橘提取物具有以下功效：

- 提高毛细血管抵抗性
- 降低血管渗透性
- 在血管水平发挥抗氧化活性
- 改善小动脉血管运动
- 发挥健康的炎症响应功能

目前对Mirtoselect®的应用研究主要在血管健康和眼科（视网膜水平的眼睛保护）领域，但是动物模型和临床初步试验研究显示花色苷具有更广泛的临床应用前景，包括提高记忆力<sup>[70]</sup>、改善心血管健康<sup>[71, 72]</sup>、代谢综合症和超重<sup>[73]</sup>。Mirtoselect®在全世界范围内用作保健食品原料，在韩国已经授权作为一种功能性的保健食品<sup>[74]</sup>。

# 参考文献

1. Tutin T.G. Diapensiaceae to Myoporaceae, *Flora Europaea* Vol. 3, Cambridge University Press, Cambridge, **1972**, pp 12-13.
2. Hutchinson J. *British Wild Flowers* Vol. 1, David and Charles, Newton Abbot, **1972**, p 226.
3. Benigni R. *Piante Medicinali - Chimica, farmacologia e terapia* Vol. II, Inverni della Befia, Milano, **1962**, pp 951-958.
4. Hegi G. *Illustrierte Flora von Mittel Europa* Band 5/3 Teil, C. Hanser Verlag, Munchen, **1927** (Reprint 1966), pp 1667-1681.
5. Upton R. *American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium - Bilberry Fruit* **2001**.
6. Grieve M. *A Modern Herbal* Vol.I, Hafner Publishing Co., New York and London, **1967**, pp 99-100.
7. Mabberly D.J. *The Plant-Book II* Ed., Cambridge University Press, **1997**.
8. Nutrient U.S. Department of Agriculture, A.R.S., USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 3.0. **2011**.
9. Zamora-Ros, R., et al., Estimation of the intake of anthocyanidins and their food sources in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Nutr*, **2011**, 106(7): p. 1090-9.
10. Zamora-Ros, R., et al., Estimation of dietary sources and flavonoid intake in a Spanish adult population (EPIC-Spain). *J Am Diet Assoc*, **2010**, 110(3): p. 390-8.
11. Ovasikainen, M.L., et al., Dietary intake and major food sources of polyphenols in Finnish adults. *J Nutr*, **2008**, 138(3): p. 562-6.
12. Drossard, C., et al., Anthocyanins in the diet of infants and toddlers: intake, sources and trends. *Eur J Nutr*, **2011**, 50(8): p. 705-11.
13. Lagiou, P., et al., Flavonoid intake and liver cancer: a case-control study in Greece. *Cancer Causes Control*, **2008**, 19(8): p. 813-8.
14. Chun, O.K., S.J. Chung, and W.O. Song, Estimated dietary flavonoid intake and major food sources of U.S. adults. *J Nutr*, **2007**, 137(5): p. 1244-52.
15. Johannot, L. and S.M. Somerset, Age-related variations in flavonoid intake and sources in the Australian population. *Public Health Nutr*, **2006**, 9(8): p. 1045-54.
16. Melby, M.K., M. Murashima, and S. Watanabe, Phytochemical intake and relationship to past health history in Japanese women. *Biofactors*, **2004**, 22(1-4): p. 265-9.
17. Morazzoni P. Vaccinium myrtillus L. *Fitoterapia* **1996**, 67, 3-29.
18. Cassinese C. New liquid chromatography method with ultraviolet detection for analysis of anthocyanins and anthocyanidins in Vaccinium myrtillus fruit dry extracts and commercial preparations. *J AOAC Int*, **2007**, 90 (4), 911-919.
19. Artaria C. Different brands of bilberry extract - A comparison of selected components. *NUTRfoods* **2007**, 6 (4), 13-18.
20. Penman K.G. Bilberry adulteration using the food dye amaranth. *J. Agric. Food Chem*, **2006**, 54 (19), 7378-7382.
21. Baj E. Qualitative and quantitative evaluation of Vaccinium myrtillus anthocyanins by HPLC and HPLC. *J. Chromatogr*, **1983**, 279, 365-372.
22. *European Pharmacopoeia* 6th Ed. Suppl. 6.2 Fresh bilberry Fruit Dry Extract Refined and Standardised, 3745-3747.
23. FU Mirtillo Nero Estratto Secco Purificato e Titolato XI Ed. Suppl. 1, **2005**, 1469-1472.
24. USP 31-NF 26 - Second Supplement Powdered Bilberry Extract (Identification and Assay).
25. Vimo M. Antocianosidi di mirtillo e permeabilità dei vasi del corpo ciliare. *Boll. Ocul.* **1986**, 65, 789-795.
26. Gandolfo E. Monitoraggio perimetrico di soggetti miopi in trattamento farmacologico a lungo termine con un'associazione tra antocianosidi e vitamine. *Boll. Ocul.* **1990**, 69 (1), 57-71.
27. Ghiringhelli C. Attività capillarotropica di antocianosidi ad alto dosaggio. *Minerva Cardioangiol.* **1978**, 26 (4), 255-276.
28. Tori A. Gli antocianosidi da Vaccinium Myrtillus nella cura delle flebopatie da stasi degli arti inferiori. *Gaz. Med. It.* **1980**, 139, 217-224.
29. Berta V. Esperienza clinica sull'uso degli antocianosidi del mirtillo (Tegens 160) nell'insufficienza venosa degli arti inferiori. *Fitoterapia* **1988**, 59 (Suppl 1), 27-31.
30. Grismondi G.L. Contributo al trattamento delle flebopatie da stasi in gravidanza. *Minerva Ginecol.* **1980**, 32, 1-10.
31. Corsi C. Contributo allo studio dell'attività degli antocianosidi sul microcircolo: valutazioni flussometriche nell'insufficienza venosa cronica. *Fitoterapia* **1985**, 56 (Suppl 1), 23-31.
32. Gatta L. Gli antocianosidi del mirtillo nel trattamento della stasi venosa: studio clinico controllato su sessanta pazienti. *Fitoterapia* **1998**, 49 (Suppl 1), 19-26.
33. Signorini G.P. Ruolo delle moderne tecnologie strumentali angiologiche della diagnostica non invasiva delle angio-flebopatie periferiche, Parte I-III. *Fitoterapia* **1983**, 54 (Suppl 5), 3-30.
34. F. M. Campbell, P. F. Nicol, K-M. Moar, M. Cruickshank and N. Hoggard, Lower levels of damaged protein biomarkers in the plasma of overweight type 2 diabetic men following supplementation with a standardised bilberry extract. *Proceedings of the Nutrition Society* **2012**, (71) (OCE2), E130
35. Kajimoto O. Clinical Evaluation of the Oral Administration of Vaccinium Myrtillus Anthocyanosides (VMA) in Mental Fatigue and Asthenopia. *Scientific Report Collection* **1998**, 19, 143-150.\*
36. Kajimoto S. Recovery effect of VMA intake on visual acuity of pseudomyopia in primary school students. *J. New Rem. Clin.* **2000**, 49, 72-79.
37. Tirupula K.C. pH-dependent interaction of rhodopsin with cyanidin-3-glucoside. 2. Functional aspects. *Photochem. Photobiol.* **2009**, 85 (2), 463-470.
38. Kim E.S. Clinical evaluation of patients with nonproliferative diabetic retinopathy following medication of anthocyanoside: multicenter study. *J. Korean Ophthal. Soc.* **2008** 49 (10), 1629-1633.
39. Orsucci P.L. Trattamento della retinopatia diabetica con antocianosidi. Indagine preliminare. *Clin. Ocul.* **1983**, 5, 377-381.
40. Perossini M. Studio clinico sull'impiego degli antocianosidi del mirtillo (Tegens) nel trattamento delle microangiopatie retiniche di tipo diabetico ed ipertensivo. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1987**, 113 (12), 1173-1190.
41. Repposi P. Influenza degli antocianosidi sulle malattie vasali da alterata permeabilità. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1987**, 113 (4), 357-361.
42. Shim, S.H., et al., Ginkgo biloba extract and bilberry anthocyanins improve visual function in patients with normal tension glaucoma. *J Med Food*, **2012**, 15(9): p. 818-23.
43. Jayle G.E. Action des glucosides d'anthocyanes sur la vision scotopique et mesopique du sujet normal. *Therapie* **1964**, 19, 171-185.
44. Jayle G.E. Study on activity of anthocyanosides extracted from Vaccinium myrtillus on night vision. *Ann. Ocul. (Paris)* **1965**, 556-562.
45. Fiorini G. Modificazioni perimetriche ed adattometriche dopo indigestione di mirtilina associata a betacarotene. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1965**, 91, 371-386.
46. Urso G. Azione degli antocianosidi del Vaccinium Myrtillus associati a betacarotene sulla sensibilità luminosa. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1967**, 93, 931-938.
47. Zavarise G. Sull'effetto del trattamento prolungato con antocianosidi sul senso luminoso. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1968**, 94, 209-214.
48. Belleoud L. Etude des effets des glucosides d'anthocyanes sur la vision nocturne des controleurs d'approche d'aerodrome. *Rev. Med. Aero. Spat.* **1966**, 5, 3-7.
49. Belleoud L. Etude des effets des glucosides d'anthocyanes sur la vision nocturne du personnel navigant. *Rev. Med. Aero. Spat.* **1967**, 6 (5), 1-6.
50. Rouher F. Peut-on ameliorer la vision nocturne des conducteurs automobiles? *Ann. Med. Accidents Traffic*, **1965**, (3-4).
51. Forte R. Phytotherapy in ophthalmology: considerations on the effects of dynamised myrtillus on retina evaluated with low luminance visual acuity. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1996**, 122, 325-333.
52. Canter P.H. Anthocyanosides of Vaccinium myrtillus (bilberry) for night vision--a systematic review of placebo-controlled trials. *Surv. Ophthalmol.* **2004**, 49 (1), 38-50.
53. Morazzoni P. Vaccinium myrtillus anthocyanosides pharmacokinetics in rats. *Arzneim.-Forsch.* **1991** 41(2), 128-131.
54. Thomasset S. Pilot study of oral anthocyanins for colorectal cancer chemoprevention. *Cancer Prev. Res. (Phila Pa)* **2009**, 2 (7), 625-633.
55. Cai H. Determination of anthocyanins in the urine of patients with colorectal liver metastases after administration of bilberry extract *Biomed Chromatogr* **2011 Jun**; 25(6), 660-3
56. Lietti A. Studies on Vaccinium myrtillus anthocyanosides. II. Aspects of anthocyanins pharmacokinetics in the rat. *Arzneim.-Forsch.* **1976**, 26 (5), 832-835.
57. Cooke D. Effect of cyanidin-3-glucoside and an anthocyanin mixture from bilberry on adenoma development in the ApcMin mouse model of intestinal carcinogenesis-Relationship with tissue anthocyanin levels. *Int. J. Cancer* **2006**, 119 (9), 2213-2220.
58. Yoshida K. Blue flower color development by anthocyanins: from chemical structure to cell physiology. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26 (7), 884-915.
59. Svalvayre R. *Flavonoids and Bioflavonoids* **1981**, L. H. Wagner (Eds), Elsevier, Amsterdam, 1982, pp 437-442.
60. Acquaviva R. Cyanidin and cyanidin 3-O-beta-D-glucoside as DNA cleavage protectors and antioxidants. *Cell Biol. Toxicol.* **2003**, 19 (4), 243-252.
61. Ichiyanagi T. Kinetic comparisons of anthocyanin reactivities towards 2,2'-azobis(2-amidinopropane) (AAPH) radicals, hydrogen peroxide and tert-butylhydroperoxide by capillary zone electrophoresis. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **2004**, 52 (4), 434-438.
62. Bao L. Protective effects of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) extract on KBrO3-induced kidney damage in mice. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56 (2), 420-425.
63. Bao L. Protective effects of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) extract on restraint stress-induced liver damage in mice. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56 (17), 7803-7807.
64. Yao N. Protective effects of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) extract against Endotoxin-induced uveitis in mice. *J. Agric. Food Chem.* **2010** [ahead of print]
65. Mian E. Antocianosidi e parete dei microvasi nuovi aspetti sul modo d'azione dell'effetto protettivo nelle sindromi da abnorme fragilità capillare. *Minerva Med.* **1977**, 68 (52), 3565-3581.
66. Jonadet M. Anthocyanosides extracted from Vitis vinifera, Vaccinium myrtillus and Pinus maritimus. I. Elastase-inhibiting activities in vitro. II. Compared angioprotective activities in vivo. *J Pharm Belg.* **1983**, 38 (1), 41-46.
67. Robert A. M. Action of anthocyanosides on the permeability of the blood-brain barrier. *Frontiers of Matrix Biology*; Vol. 7, L. Robert Ed., Karger, Basel, **1979**, pp 336-349.
68. Colantuoni A. Effects of Vaccinium myrtillus anthocyanosides on arterial vasomotion. *Arzneim. Forsch.* **1991**, 41 (II), 905.
69. Chen J. Expression profiling of genes targeted by bilberry (Vaccinium myrtillus) in macrophages through DNA microarray. *Nutrition and Cancer* **2008**, 60 (1), 43-50.
70. Krikorian R. Blueberry Supplementation Improves Memory in Older Adults. *J. Agric. Food Chem.* **2010** Jan 4 - ahead of print.
71. Karlsen A. Anthocyanins inhibit nuclear factor-kappaB activation in monocytes and reduce plasma concentrations of pro-inflammatory mediators in healthy adults. *J. Nutr.* **2007**, 137, 1951-1954.
72. Mink, P. J. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* **2007**, 85, 895-909.
73. Tsuda T. Regulation of adipocyte function by anthocyanins; possibility of preventing the metabolic syndrome. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56 (3), 642-646.
74. <http://hfinfo.kkda.go.kr>