

# 番茄红素的生物活性及其应用

杜俊蓉<sup>1,2</sup>, 姚尧<sup>2</sup>, 余彦<sup>2</sup>, 汪程远<sup>1</sup>, 钱忠明<sup>1\*</sup> (1. 香港理工大学应用生物及化学科技学系铁代谢实验室, 香港; 2. 四川大学华西药学院药理教研室, 成都 610041)

**摘要:**目的 对番茄红素的生物活性及其在医药方面的应用进行综述。方法 检索近 10 年的 Medline 研究文献。结果 番茄红素不仅是强效的天然抗氧化剂, 还可上调内源性抗氧化酶的活性, 并可诱导细胞间连接通讯, 因而具有显著的血管内皮保护作用、肿瘤生长抑制作用和一定的免疫调节作用等多种生物活性, 在心脑血管疾病、肿瘤等慢性疾病的防治, 以及抗疲劳、延缓衰老和功能性色素等方面有良好的应用前景。结论 番茄红素及其相关健康产品对人类的亚健康状态及某些严重的慢性疾病具有综合调理或防治作用。

**关键词:** 番茄红素; 抗氧化剂; 天然色素; 生物活性

中图分类号: Q586 文献标识码: A 文章编号: 1001-2494(2006)06-0408-03

番茄红素是类胡萝卜素的一种, 作为一种天然色素存在于自然界中, 因最早于番茄中发现而得名。其实番茄红素在自然界分布很广, 在番茄、西瓜、红色葡萄柚、木瓜及苦瓜子、番石榴等食物中都有发现, 其中成熟的红色植物果实中含量较高, 在番茄果实中的含量每 100 g 可高达 3~14 mg, 且随果实成熟度增加而升高。人类自身不能合成番茄红素, 需通过膳食等补充, 番茄红素吸收后可广泛分布于人体的多种器官与组织, 其中血液、前列腺、肾上腺、肝脏、睾丸中含量较多。近 20 年西方的临床流行病学研究结果显示, 人体内番茄红素含量过低与某些严重困扰人类健康的慢性疾病如冠心病和肿瘤等的发生有关, 而摄入富含番茄红素的食物能够预防这些慢性疾病的发生或发展<sup>[1-3]</sup>。目前高纯度的番茄红素已可通过植物提取法、化学合成法和微生物发酵法获取, 番茄红素健康相关产品的开发已成为国际上功能性食品和新药研究中的一个热点。笔者介绍其主要的生物活性及其应用, 以期对番茄红素的科学开发与在医药方面的合理利用提供依据与参考。

## 1 抗氧化作用

氧气是生命活动所必需之物, 但也是生物体内自由基的主要来源, 体内的氧在其吸收电子后先转化为超氧阴离子, 继而产生各种自由基, 如单线态氧( $^1O_2$ )和过氧自由基( $ROO^\cdot$ )等形式, 这些活性氧自由基性质十分活泼, 极易与体内的生物大分子(如 DNA、蛋白质、酶和脂质)反应, 引起基因突变<sup>[4]</sup>、蛋白质功能改变或生物膜结构改变等多种氧化损伤。目前猝灭单线态氧和清除过氧自由基的能力是衡量抗氧化剂活性的主要指标。番茄红素结构中含有 11 个共轭双键及 2 个非共轭碳-碳双键, 可通过物理和化学的方式来清除活性氧。物理方式是将活化能由单线态氧转至番茄红素, 产生基态氧和活化了的三重态(tripletstate)番茄红素, 将多余的能量以热的形式散发出去, 再产生基态番茄红素, 加入下一个循环, 这是番茄红素直接猝灭单线态氧的主要方式; 化

学方面, 番茄红素可以和过氧化氢、二氧化氮等活性氧碎片直接反应, 从而清除氧自由基<sup>[5]</sup>。番茄红素是天然类胡萝卜素中最有效的单线态氧清除剂, 其作用是目前常用抗氧化剂  $\beta$ -胡萝卜素的 2 倍、维生素 E 的 100 倍<sup>[6]</sup>。此外, 番茄红素还可诱导某些内源性抗氧化酶, 比如超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽还原酶(GR)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性<sup>[7]</sup>。

由于番茄红素强效的抗氧化作用, 使得其在防治与氧化损伤相关的心脑血管疾病、机体衰老、疲劳和皮肤损伤等方面均有潜在的应用价值。

心脑血管疾病是人群死亡的主要病因, 而动脉硬化(AS)是其共同的病理学基础——动脉发生退行性的、非炎症性和增生性疾病, 导致管壁增厚变硬, 管腔变窄甚至堵塞, 引起心、脑、肾等重要器官的缺血缺氧、功能障碍, 进而危及生命。尽管这些疾病发生的确切机制还不完全清楚, 但是一些高危因子已被确认, 其中包括以  $\alpha$ -LDL 为代表的氧化修饰脂蛋白引起的血管内皮功能障碍。研究发现, 番茄红素及其制品可能通过阻断 LDL 的氧化修饰而使心脏病的危险因素降低<sup>[8]</sup>。还有的学者发现, 番茄红素对动脉硬化及冠心病的防治作用在男性身上比在女性身上更加明显<sup>[9]</sup>。

随着年龄老化, 机体的内源性抗氧化酶活性不可避免地出现退行性变化, 引起体内活性氧自由基类物质蓄积, 从而导致细胞膜发生脂质氧化、蛋白质结构变异、酶变性、DNA 突变等氧化损伤。有足够的试验证据表明, 这些损伤在心脑血管疾病及肿瘤等慢性病的发生发展中起到了重要的作用。因此适时地补充抗氧化剂或增强内源性抗氧化系统的功能, 可消除过量的活性氧自由基类物质, 显著推迟和预防氧化损伤、延缓衰老。有研究表明, 番茄红素可分别降低和升高老年人体内的 MDA 和 SOD, 提高机体的抗氧化能力, 且当番茄红素与其他抗氧化剂合并使用时效果更加明显<sup>[10]</sup>。

正常情况下, 体内的自由基防御体系能有效地清除机体

基金项目: 香港理工大学 ITRS 基金(93A2); 研究基金(G-T616); 深圳中药和分子药理国家重点实验室研究基金

作者简介: 杜俊蓉, 女, 教授, 博士研究生 \*通讯作者: 钱忠明, 男, 教授 Tel: (852)2766694 Fax: (852)23649932 E-mail: hczmian@polyu.edu.hk

所产生的自由基,使自由基浓度极低,对机体没有明显的损害。但当剧烈运动等导致机体疲劳时,由于能量消耗增多,酸性代谢产物堆积,体内某些物质自动氧化增强,自由基产生增多,从而引起核酸、蛋白质、脂质等生物分子结构改变,导致细胞结构和功能的广泛性损伤,表现为肌肉疲劳产生和延迟性肌肉酸痛等症状。研究显示,番茄红素可通过猝灭体内单线态氧、清除过氧自由基及其自由基阴离子等作用,延缓疲劳的发生或有助于疲劳的消除,从而提高现代人的工作效率和改善生活质量<sup>[2]</sup>。

外界的日晒、紫外线辐射都会导致不同程度的皮肤损伤,加速皱纹、色斑的形成,甚至引发皮肤癌,其原因是紫外线与单线态氧和自由基的产生有关<sup>[11]</sup>。类胡萝卜素在植物中的作用之一就是猝灭紫外线产生的氧化产物,现认为这和类胡萝卜素在人类皮肤中的功能相似。最近的研究证实,在紫外线照射下,皮肤中的番茄红素首先被破坏,受阳光照射的皮肤比相邻不受阳光照射的皮肤内番茄红素含量下降31%~46%,而增加皮肤内番茄红素的含量可以防止或减轻紫外线对皮肤的损伤<sup>[12]</sup>。因此含有番茄红素的护肤品可在肌肤表层形成一道有效的天然屏障,从而发挥防止皮肤老化和保护皮肤的作用。

## 2 对肿瘤的防治作用

肿瘤,尤其是恶性肿瘤是人类健康的一大杀手,而目前我国的抗肿瘤药物价格普遍偏高而且不良反应较大。因此,寻找一种低毒,低价的抗肿瘤药物显得极为重要。很多临床前试验结果表明,番茄红素可明显抑制肿瘤生长,对体外培养的前列腺癌、白血病及乳腺癌等多种人源癌细胞,以及多种动物移植性或自发性肿瘤,比如输卵管癌、胰腺癌及肺癌等,均有显著的防治作用<sup>[13-18]</sup>。番茄红素抗肿瘤作用的机制首先与其抗氧化作用有关。有学者在人结肠癌 HCT16 细胞和 HCT 116/CH3 细胞上使用维生素 C、维生素 E、番茄红素等抗氧化剂进行实验,结果发现抗基因突变作用最强的成分是番茄红素( $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),据此认为番茄红素可以阻止内源性氧化剂造成的自发基因突变。Velmurugan 等<sup>[9]</sup>用 *N*-甲基-*N'*-亚硝基胍(MNNG)和饱和食盐溶液诱导胃癌模型,用番茄红素干预后测定其化学防癌能力。应用番茄红素后脂质过氧化程度显著降低,模型组的胃黏膜中还原型谷胱甘肽(GSH)、GSH-Px、谷胱甘肽 S 转移酶(GST)和 GR 显著增高。然而, Guttenplan 等<sup>[20]</sup>检查了番茄红素对 LacZ 小鼠体内前列腺、结肠和肺的基因突变的影响,监测短期内苯并  $\alpha$  芘(BaP)诱导的基因突变情况,未发现使用高剂量的番茄红素油脂(LTO)对前列腺和结肠中的自发基因突变有显著抑制作用。前列腺中 BaP 诱导的基因突变可以被 LTO 轻度抑制,而在结肠和肺中发现 BaP 诱导的基因突变增加,这可能与番茄红素抗基因突变作用的靶器官特异性有关。其次,其抗肿瘤作用还与其调节肿瘤细胞周期调控分子的作用有关。Kotake-Nara 等<sup>[21]</sup>观察了 15 种类胡萝卜素对 3 种人前列腺癌细胞 PC-3、DU145 和 LNCaP 生长的影响,类胡萝卜素浓度均为  $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结果显示,来自番茄中的番茄红素、六氢番茄烃、 $\zeta$ -胡

萝卜素均可显著抑制 3 种癌细胞的生长,而植物烯、角黄素、 $\beta$ -隐黄素和玉米黄素不影响前列腺癌细胞的生长。进一步研究发现,番茄红素具有降低乳腺癌细胞(MCF-7)有丝分裂原的活性,但该抑制效应并没有伴随凋亡或细胞坏死,番茄红素延迟细胞周期进程是由于干扰胰岛素样生长因子 I 受体信号造成的,据此认为番茄红素抑制人乳腺癌和子宫内膜癌细胞生长与抑制细胞周期进程  $G_1$  有关。番茄红素造成了细胞周期蛋白(cyclin)  $D_1$  和  $D_3$  水平下降,而 cyclin E 的水平及依赖于细胞周期蛋白激酶(CDK)抑制子 P27(kiP)水平没有变化,这与抑制 CDK 的活性有关,也就是说番茄红素抑制细胞周期进程是通过减少 cyclin D 水平和保存 cyclin E-cdk 2 中的 p27,从而抑制  $G_1$  期 CDK 活性。此外,番茄红素的诱导细胞间隙连接通讯作用也是其抗肿瘤的一个重要机制。细胞间隙连接是细胞间小分子的营养物质与信号分子交换的通道,细胞间隙连接通讯(GJC)可传输细胞群体内生长调控信号,调节细胞的正常增殖与分化。大多数肿瘤细胞的细胞间隙连接通讯功能微弱或缺失,细胞发生转化后其细胞间隙连接通讯功能降低或抑制,这是促癌变阶段的重要机制<sup>[22]</sup>。有学者<sup>[23]</sup>在大鼠肝组织中使用荧光染料示踪技术研究番茄红素对 GJC 的影响,发现每天给予  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,在连续 5 d 喂饲番茄红素后,肝脏细胞的 GJC 功能明显增强。还有的研究表明,番茄红素能抑制人类口腔癌 KB-1 细胞的增殖并提高细胞间隙连接通讯<sup>[24]</sup>。进一步的研究<sup>[25]</sup>显示,番茄红素等膳食类胡萝卜素可上调连接基因 43 基因表达,使连接基因 43 mRNA 含量明显增加,且与抑制人和动物的正常细胞向肿瘤细胞转化相关,说明番茄红素等类胡萝卜素可能通过调节连接基因 43 基因的表达来调控 GJC 功能。

## 3 免疫调节作用

免疫系统是人体的一道重要的防线,与很多疾病的发生发展有重要的关系。番茄红素能保护吞噬细胞免受自身的氧化损伤,促进 T、B 淋巴细胞增殖,刺激 T 细胞的功能,增强巨噬细胞(M 细胞)、细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)的能力,减少淋巴细胞 DNA 的氧化损伤以及促进 IL-2 和 IL-4 的产生<sup>[26-27]</sup>。有文献报道,番茄红素可明显改善乳腺癌小鼠胸腺 T 淋巴细胞分化,增加荷瘤小鼠的  $CD4^+$  亚群和  $CD4^+/CD8^+$  比值,并达到正常对照组的水平<sup>[28]</sup>。还有学者对染有 S180 肿瘤细胞的小鼠灌胃给予番茄红素,然后对其肿瘤的重量,免疫功能和抗氧化酶的活性进行检测,结果发现,番茄红素组能显著促进脾淋巴细胞增殖,增强 NK 细胞的活性,同时增强 SOD、GSH-Px 的活性和降低 MDA 的活性<sup>[29]</sup>。这些结果提示,番茄红素对机体正常或免疫低下的非特异性免疫及特异性细胞免疫功能有一定上调作用。

## 4 功能性色素

番茄红素是决定成熟番茄色泽的主要色素,其结晶纯品呈漂亮的深红色。虽然目前番茄红素还不是我国批准使用的食品添加剂,但相信随着研究的深入,这一天然色素将成为很有前途的功能性添加剂,广泛用于保健食品、药品及化妆品等行业,以改善产品的感观性状,增强产品的市场竞争

力。

## 5 小结

基于番茄红素的抗氧化、诱导细胞间隙连接通讯等作用,其潜在的应用前景十分广泛,尤其对多种心血管疾病和肿瘤等慢性疾病有综合的调理作用。而且该天然产品安全无不良反应,给大鼠连续灌服 1 000 倍以上的临床有效剂量 100 天,未见任何不良反应<sup>[30]</sup>。这使得番茄红素的药用地位受到越来越多的重视。近 10 年,有关番茄红素的提取、制剂工艺、保健功能、药理作用及安全性的研究非常活跃,仅在中国申请的有关番茄红素的国内外专利就多达几十份,但我国在番茄红素的医药与保健方面的整体研究水平明显迟于欧美。天然番茄红素的主要来源是番茄,其种植业和加工业已有相当规模,相信随着更多的药业公司的介入,我国在番茄红素及其相关健康产品的研发中会有更大的作为。

## REFERENCES

- [1] MINORSKY P V. Lycopene and human health[J]. *Plant Physiol*, 2002, 130(3): 1077-1078.
- [2] WEISBURGER J H. Lycopene and tomato products in health promotion[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2002, 227(10): 924-927.
- [3] OBERMULLER-JEVIC U C, OLANO-MARTIN E, CORBACHO A M, et al. Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells *in vitro*[J]. *J Nutr*, 2003, 133(11): 3356-3360.
- [4] MURE K, ROSSMAN T G. Reduction of spontaneous mutagenesis in mismatch repair-deficient and proficient cells by dietary antioxidants[J]. *Mutat Res*, 2001, 480-481(1): 85-95.
- [5] MORTENSEN A, SKIBSTED L H, SAMPSON J, et al. Comparative mechanisms and rates of free radical scavenging by carotenoid antioxidants[J]. *FEBS Lett*, 1997, 418(12): 91-97.
- [6] SIES H, STAHL W. Vitamins E and C,  $\beta$ -carotene and other carotenoids as antioxidants[J]. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62: 1315-1321.
- [7] LAURIDSEN V S T, DANESHVAR B, JAKOBSEN J. Dose response effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat[J]. *Cancer Lett*, 2000, 154: 201-210.
- [8] AHUJA K D, KUNDE D, BALL M J. Effects of olive oil and tomato lycopene combination on heart disease risk factors[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2003, 12(Suppl): S21.
- [9] RISSANEN T, VOUTILAINEN S, NYSSONEN K, et al. Lycopene, atherosclerosis, and coronary heart disease[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2002, 227(10): 900-907.
- [10] LASHERAS C, HUERTA J M, GONZALEZ S, et al. Independent and interactive association of blood antioxidants and oxidative damage in elderly people[J]. *Free Radic Res*, 2002, 36(8): 875-882.
- [11] FISHER G J, WANG Z Q, DATTA S G, et al. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337: 1419-1428.
- [12] CLINTON S K. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease[J]. *Nutr Rev*, 1998, 56: 35-51.
- [13] TANG L, JIN T, ZENG X, et al. Lycopene inhibits the growth of human androgen-independent prostate cancer cells *in vitro* and in BALB/c nude mice[J]. *J Nutr*, 2005, 135(2): 287-290.
- [14] KARAS M, AMIR H, FISHMAN D, et al. Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells[J]. *Nutr Cancer*, 2000, 36(1): 101-111.
- [15] SAHIN K, OZERCAN R, ONDERCI M, et al. Lycopene supplementation prevents the development of spontaneous smooth muscle tumors of the oviduct in Japanese quail[J]. *Nur Cancer*, 2004, 50(2): 181-189.
- [16] NKONDJOCK A, GHADIRIAN P, JOHNSON K G, et al. Dietary intake of lycopene is associated with reduced pancreatic cancer risk[J]. *J Nutr*, 2005, 135(3): 592-597.
- [17] LIU C, LIAN F, SMITH D E, et al. Lycopene supplementation inhibits lung squamous metaplasia and induces apoptosis via up-regulating insulin-like growth factor-binding protein 3 in cigarette smoke exposed ferrets[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(12): 3138-3144.
- [18] VELMURUGAN B, BHUVANESWARI V, BURRA U K, et al. Prevention of *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine and saturated sodium chloride-induced gastric carcinogenesis in Wistar rats by lycopene[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2002, 11(1): 19-26.
- [19] GUTTENPLAN J B, CHEN M, KOSINSKA W, et al. Effects of a lycopene-rich diet on spontaneous and benzo pyrene-induced mutagenesis in prostate, colon and lungs of the lacZ mouse[J]. *Cancer Lett*, 2001, 164(1): 1-6.
- [20] KOTAKE-NARA E, KUSHIRO M, ZHANG H, et al. Carotenoids affect proliferation of human prostate cancer cells[J]. *J Nutr*, 2001, 131(12): 3303-3306.
- [21] YANASAKI H, MESNIL M, OMORI Y, et al. Intercellular communication and carcinogenesis[J]. *Mutat Res*, 1995, 333: 181-188.
- [22] VLADIMIR K, MAKOTO A, NOBUO T, et al. Differential dose-dependent effects of  $\alpha$ -,  $\beta$ -carotenes and lycopene on gap junctional intercellular communication in rat liver *in vivo*[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1997, 88: 1121-1124.
- [23] LIVNY O, KAPLAN I, REIFEN R, et al. Lycopene inhibits proliferation and enhances gap junction communication of KB-1 human oral tumor cells[J]. *J Nutr*, 2002, 132(12): 3754-3759.
- [24] BERTRAM J S, BORTKIEWICZ H. Dietary carotenoids inhibit neoplastic transformation and modulate gene expression in mouse and human cells[J]. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62(6Suppl): 1327-1336.
- [25] RISO P, PINDER A. Dose tomato consumption effectively increase the resistance of lymphocyte DNA to oxidative damage[J]. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69(4): 712-718.
- [26] WATZL B, BUB A. Modulation of human T-lymphocyte functions by the consumption of carotenoid-rich vegetables[J]. *Br J Nutr*, 1999, 82(5): 383-389.
- [27] KOBAYASHI T, IJIMA K, MITAMURA T, et al. Effects of lycopene, a carotenoid, on intrathymic T cell differentiation and peripheral CD4/CD8 ratio in a high mammary tumor strain of SHN retired mice[J]. *Anticancer Drugs*, 1996, 7(2): 195-198.
- [28] PAN H, SHI G, CHEN W, et al. Effect of lycopene on the function of antioxidative enzyme system in rats[J]. *J Hyg Res (卫生研究)*, 2003, 32(5): 441-442.
- [29] MICHAEL M R, BAUSCH J. Summary of safety studies conducted with synthetic lycopene[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2003, 37: 274-285.

(收稿日期: 2004-12-01)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告