

- [28] Jia M, Zhang Q B, Min D B. Effect of pulsed electric field processing on orange juice flavour analyzed by dynamic headspace gas chromatography [Z]. Annual IFT Meeting, 1996.
- [29] Takayuki Ohshima, Kenichi Sato, Hisao Terauchi, et al. Physical and chemical modifications of high-voltage pulse sterilization[J]. J of Electrostatic, 1997, 42:159—166.
- [30] 梅从笑, 方远超. 新兴的冷杀菌技术在食品工业中的应用研究[J]. 江苏食品与发酵, 2001, 2:31—33.
- [31] 周宇英, 唐伟强. 压力与电磁技术在食品杀菌上的研究进展[J]. 粮油与食品机械, 2001, 5:9—10.
- [32] 野口明德. 最近的物理杀菌技术[J]. 中国食物与营养, 1998, 5:19—21.
- [33] 宋承辉, 刘希真. 二氧化钛光催化氧化机理及杀菌效果[J]. 中国消毒学杂志, 2001, 18(3):169—173.
- [收稿日期:2003-08-27]

中图分类号:R15;TS201.6 文献标识码:E 文章编号:1004-8456(2003)06-0539-06

番茄红素的抗氧化及抗肿瘤作用

隋海霞 徐海滨 严卫星

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所, 北京 100021)

摘要:为促进番茄红素在保健食品中的应用,对番茄红素的抗氧化和抗肿瘤作用进行了论述。番茄红素是最主要的类胡萝卜素。几乎存在于所有的番茄和番茄类制品中。体外实验证明,在饮食胡萝卜素中,番茄红素是最强的单线态氧捕捉剂。已有实验证明番茄红素摄入量或血清中番茄红素水平与患癌风险有显著的负相关关系。

关键词:番茄;类胡萝卜素类;抗氧化;抗肿瘤

Effect of lycopene on antioxidant and antitumor

Sui Haixia, et al.

(National Institute of Nutrition and Food Safety, China CDC, Beijing 100021)

Abstract: Lycopene is one of the major carotenoids and is found naturally almost exclusively in tomatoes and tomato products. Among the common dietary carotenoids, lycopene has the highest singlet-oxygen quenching capacity in vitro. Remarkable inverse relationships between lycopene intake or serum lycopene level and cancer risk have been observed. This paper is aimed to dissertate the role of lycopene in antioxidation and anticarcinogenesis.

Key Words: Tomatoes; Carotenoids; Antioxidant; Antineoplastic

番茄红素, 化学名:Lycopene, 分子式 $C_{40}H_{56}$, 分子量 536.85。性状为深红棕色粘性液体。番茄红素由自然界红色株西红柿 (*Lycopersicon esculentum L.*) 经溶剂提取, 挥去溶剂而得。另外, 番茄红素也可经化学方法合成。通过质谱、核磁共振技术、紫外光谱和红外光谱分析, 合成番茄红素具有与天然番茄红素相同的化学特性。番茄红素是形成西红柿果体的主要颜色, 西红柿成熟时, 诱导番茄红素的合成。1975年研究者首次从西红柿中分离出番茄红素。在1910年其结构被鉴定后, 人们根据西红柿的拉丁名 (*Solanum Lycopersicum L.*) 把这种类胡萝卜素称为番茄红素。在

20世纪初的十年间, 在不同种植物和动物(如瓢虫)体内分离鉴定出番茄红素, 尤以在西红柿中含量最高。其后不同学者又在其它植物如玫瑰蔷薇果、藏红花、黑莓和葡萄的果实中发现番茄红素。该物质不仅已从诸如番石榴、番木瓜、棕榈油等热带植物中分离出来, 而且也存在于人体组织特别是肝脏中。番茄红素的广泛存在是因为它在 - 胡萝卜素和其它类胡萝卜素的合成过程中起着关键作用。^[1]

番茄红素是成熟番茄的主要色素, 属烃类类胡萝卜素, 其化学结构与大多数类胡萝卜素共同的是均有两个20碳原子尾尾相连的四萜类结构, 不同的是多数类胡萝卜素是尾部呈单环或双环的化合物, 而番茄红素是一个非环的含有11个共轭双键的线

作者简介:隋海霞 女 硕士

性全反式结构,且仅有碳和氢两种元素组成,由于缺少 - 苎香酮结构,故不具有维生素 A 的活性。

天然来源的番茄红素主要以全反式形式存在,也是最稳定的结构,^[2]图 1。

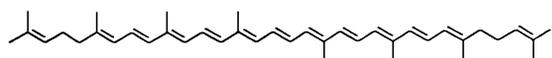


图 1 番茄红素的全反式形式

在人类血浆中,番茄红素是以异构体混合物的形式存在的,大约有 50% 的顺式异构体。^[3]它是人类血浆中最主要的胡萝卜素,它的水平受生物学和人类生活方式的影响。^[4]由于其脂溶性的特性,其在低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白中积聚。^[5]同时,番茄红素还在肾上腺、睾丸、肝脏和前列腺中积聚。^[6]番茄红素分布的组织特异性,可能在其抗氧化作用中起重要作用。然而,与其它胡萝卜素不同,番茄红素在血浆或组织中的浓度,与摄入的总的水果和蔬菜的量没有很好的相关性。^[7]

1 番茄红素的抗氧化功能

广义的抗氧化剂指当其浓度比可被氧化的底物浓度低,而又能显著地抑制或阻止这种底物被氧化的任何物质。抗氧化剂的抗氧化作用可以通过抑制自由基的产生,或直接清除自由基,甚至可以通过提高内源性抗氧化物质的水平来实现。单线态氧和过氧自由基都是体内生成的活性氧,它们均能与体内的生物大分子,比如 DNA、蛋白质或脂质反应,削弱它们的功能,^[8]与多种疾病,包括癌症、心血管疾病以及与年龄有关的网膜黄斑变形的病理有关。^[9]番茄红素是有效的抗氧化剂,^[10]通过捕捉单线态氧(1O_2)和过氧自由基发挥抗氧化作用。^[11]它对单线态氧自由基的捕捉能力是 - 胡萝卜素的 2 倍,是 - 生育酚的 10 倍。^[12]番茄红素能够通过物理或化学捕捉而灭活单线态氧 1O_2 。其中物理捕捉的能力大大超过化学捕捉能力(>99.9%)。物理捕捉为活化能从 1O_2 到番茄红素的转移,导致基态氧和激发态的三线番茄红素的产生,能量在活化的番茄红素以及周围的溶剂环境中被释放,产生非反应性的基态番茄红素和热能。在物理捕捉过程中,番茄红素保持完整,因此它可以再进入下一个捕捉的循环。该过程的速率常数大约在 $10^9 M^{-1} Sec^{-1}$ 。^[13]上述过程可用图例表示如下:



胡萝卜素的自由基捕捉能力与其共轭双键的数目密切相关。番茄红素是天然胡萝卜素中最有效的自由基捕捉剂,其速率常数远较其它胡萝卜素为高。^[13]有人认为该增强的捕捉能力与番茄红素的两

个碳非共轭双键有关。^[14]

化学捕捉 1O_2 自由基的能力不足番茄红素总的 1O_2 自由基捕捉能力的 0.05%,然而,这个被称为光漂白的过程,负责番茄红素的最终分解。

1998 年,Rao 报道,摄食番茄红素可以有效抑制脂质、蛋白质和 DNA 的氧化,明显减少血清中与硫代巴比妥酸反应的脂质过氧化产物如丙二醛等。^[15]同年,Agarwal 等也报道了经常摄食番茄的人群与对照相比,明显降低了动脉硬化和冠心病的发病率^[16]。与 LDL 胆固醇效应及胆固醇合成的抑制剂氟伐他汀相比,番茄红素能够抑制 $[^3H]$ - 乙酸盐途径的胆固醇合成,抑制率达 73%,但不能抑制从 $[^{14}C]$ 甲羟戊酸途径的胆固醇合成。与 LDL 来源的胆固醇相比,番茄红素同时能够增强巨噬细胞 LDL 受体的活性,这一点与氟伐他汀相似。同时,动物试验也表明番茄红素能够降低血清中胆固醇的浓度(14%)。^[17]应用胆固醇 ICR 株大鼠动物模型,同样表明西红柿通过保护血浆脂质不被氧化而预防动脉粥样硬化的形成。^[18]

2 番茄红素的抗癌功能

2.1 番茄红素癌症研究的流行病学资料

Giovannucci^[19,20]等对 72 项相关研究作了 meta 分析,其中有 57 项研究表明有些癌症的发病危险与番茄或其制品摄入量以及血中番茄红素水平呈负相关。其中,35 项具有统计意义,但没有任何研究发现摄入番茄红素会增加癌症发生的危险。

2.2 番茄红素抗癌功能的试验研究

应用 C-6 神经胶质瘤细胞移植入大鼠的模型^[21]证明:番茄红素能够有效地抑制这些恶性脑瘤细胞的生长和发育,且比视黄醛、视黄醛乙酸盐、棕榈酸盐以及视黄酸更有效。在移植这些脑瘤细胞之前服用番茄红素更有效。但与对照组相比,在移植后服用也能提高大鼠的生存率,肝脏中的各种酶(GOT, GPT, ALP)和胆红素不受影响。

高自发乳腺癌大鼠模型的研究表明,慢性摄入番茄红素能够显著延缓和降低肿瘤的发生,表现为乳腺中胸腺酸合成酶、血清中游离脂肪酸以及催乳素浓度下降。在该试验中,体重仅受较小影响,未见番茄红素的不良副反应。^[22,23]

Hoyoku Nishino 用自发鼠肝癌动物模型(雄性 C3H/HE)进行的研究证明:番茄红素能够 88% 地降低多发性肝癌。在培养的鼠肝癌细胞中,番茄红素能够保护性地抑制肝肿瘤促进因子 MC-LR。^[24]

用 7,12-二甲基苯并蒽诱发,用 TPA 催化的 ICR 鼠皮肤癌模型,在催化的第十八周,番茄红素能

够 76%地抑制鼠皮肤癌。番茄红素还能够抑制甲基三硝基胺(MNU)诱发的 SD 大鼠结肠变性病灶的形成,其抑制率为 38%。^[25]

对于由胰岛素样生长因子 IGF-1 刺激的人类癌细胞系,番茄红素是一种比 β -胡萝卜素、 α -胡萝卜素更强大的抑制子宫内膜癌、乳腺癌和肺癌的抑制剂。^[5]然而,对于正常的成纤维细胞的分化,作用不明显。与对照组相比,番茄红素能够抑制 40%的白血病细胞分化。当与一种已知的分化剂视黄酸联合培养时,它能够加强白血病细胞向成熟的粒细胞转化。^[26]

2.3 番茄红素抗癌作用的机制

番茄红素的抗癌效应可能有如下几个机制:(1)番茄红素是最强的单线氧自由基捕捉剂。(2)它保护由氮过氧自由基引起的细胞膜损伤。^[27](3)在体外试验中,番茄红素能够选择性地阻止细胞循环。^[28](4)番茄红素能够诱导间隙连接通讯。细胞间隙连接通讯(GIC)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,细胞间隙连接通讯功能的抑制或被破坏被认为是促癌变阶段的重要机制。^[29]番茄红素对化学致癌剂 MCA 及射线诱导小鼠胚胎成纤维细胞(C3H10T1/2)细胞的转化有抑制作用。^[30,31]番茄红素可以增强正常细胞之间的 GIC,日本学者在大鼠肝组织上用荧光染料示踪技术研究番茄红素对 GIC 的作用,发现每天饲喂 5 mg/kg BW 番茄红素连续 5 d 时,可以明显增强 GIC 功能,而 50 mg/kg BW 却表现出抑制作用。^[32]Bertram 等的实验显示,番茄红素可以增强体外肿瘤细胞的 GIC 并可抑制人和动物的正常细胞向瘤转化,分子水平检测发现经番茄红素等类胡萝卜素处理的细胞的编码间隙连接蛋白 Cx-43 的控制基因明显增加,膜上 Cx-43 蛋白质形成的 G 数量明显增加,且伴有 Cx-43 蛋白质的磷酸化,荧光探针检测发现细胞间 GIC 功能恢复,提示类胡萝卜素可能通过激活 Cx-43 mRNA,增加 Cx-43 蛋白质数量来调控 GIC 功能。^[33](5)调控肿瘤细胞增殖。番茄红素可影响乳腺、肺和子宫癌细胞周期的 S 段,提示番茄红素通过抑制细胞周期中 G1 到 S 的转化阶段来影响细胞的生长。

现有的流行病学资料仍存在一定的局限性,有些结果相互矛盾,而且研究中存在偏倚。因此,番茄中是否存在潜在的抗癌成分以及是否多种成分相互作用引起抗癌效应,仍须进一步研究。这也许说明番茄红素可能只是在降低癌症危险方面具有某些器

官特异性作用,说明作为一种单一营养素,番茄红素不可能在人类癌症预防方面有突出的作用。目前认识到在蔬菜水果中有一系列相互作用并在降低人类癌症方面中发挥协同作用的化合物,番茄红素可能是其中很有效的一种。

3 番茄红素与 β -胡萝卜素的相互作用

有人认为摄入一种高剂量的胡萝卜素能够抵抗其它胡萝卜素的生物利用度和吸收。有一项研究,调查单独或合并摄入溶于玉米油中的 β -胡萝卜素和番茄红素的反应。志愿者或服用 30 mg β -胡萝卜素,30 mg 番茄红素或将两者合并摄入,^[34]对上述三种剂量的血浆浓度分别进行了测定,摄入单独一种胡萝卜素能够导致该种胡萝卜素的血浆浓度明显增加。两者合并摄入,能导致血浆中的 β -胡萝卜素和番茄红素均有显著增高。然而, β -胡萝卜素的 24 h 曲线下面积,单独摄入或与番茄红素联合摄入没有不同。而番茄红素的 24 h 曲线下面积,单独摄入要比与 β -胡萝卜素同时摄入明显增高。这表明,摄入 β -胡萝卜素和番茄红素对 β -胡萝卜素的吸收影响较小,但能提高番茄红素的吸收。对此现象的一个解释是 β -胡萝卜素悬浮液中的一些成分能够增强番茄红素的溶解度,因此能够出现一个好的血浆反应。高剂量 β -胡萝卜素虽然可以增加番茄红素的吸收,但亦可干扰番茄红素在 LDL 的运输。^[34]

参考文献:

- [1] West C E, Bortvliet E J. The carotenoids content of foods with special reference to developing countries [A]. In: Bauernfeind. Carotenoids as colorants and Vitamin A precursors [C]. New York: Academic Press 1981.
- [2] Nguyen M L, Schwartz S J. Lycopene: chemical and biological properties [J]. Food Technol, 1999, 53: 38—45.
- [3] Clinton S K, Emenhiser C, Schwartz S J, et al. cis-trans Lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996, 5: 823—833.
- [4] Rao A V, Agarwal S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review [J]. Nutr Res, 1999, 19: 305—323.
- [5] Clinton S K. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease [J]. Nutr Rev, 1998, 56: 35—51.
- [6] Stahl W, Schwarz W, Sundquist A R, et al. Cis-trans isomers of lycopene and beta-carotene in human serum and tissues [J]. Arch Biochem Biophys, 1992, 294: 173—177.
- [7] Freeman V L, Meydani M, Yong S, et al. Prostatic levels of tocopherols, carotenoids, and retinol in relation to plasma

- levels and self-reported usual dietary intake[J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151:109—118.
- [8] Halliwell B. Cellular stress and protection mechanisms[J]. *Biochem Soc Trans*, 1996, 24:1023—1027.
- [9] Mortensen A, Skibsted L H. Relative stability of carotenoid radical cations and homologue tocopheroxyl radicals. A real time kinetic study of antioxidant hierarchy[J]. *FEBS Lett*, 1997, 417:261—266.
- [10] Woodall A A, Lee S W M, Weesie R J, et al. Oxidation of carotenoids by free radicals: relationship between structure and reactivity[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1336:33—42.
- [11] Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, β -carotene and other carotenoids as antioxidants[J]. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62: 1315s—1321s.
- [12] Dimascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1989, 274:532—538.
- [13] Sies H, Stahl W. Lycopene: antioxidant and biological effects and its bioavailability in the human[J]. *Proc Exp Biol Med*, 1998, 218(2):121—124.
- [14] Conn P F, Schalch W, Truscott T G. The singlet oxygen and carotenoid interaction[J]. *J Photochem Photobiol B Biol*, 1991, 11:41—47.
- [15] Agarwal S, Rao A V. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study[J]. *Lipids*, 1998, 33(10):981—984.
- [16] Pellegrini N, Riso P. Tomato consumption does not affect the total antioxidant capacity of plasma[J]. *Nutrition*, 2000, 16(4):268—271.
- [17] Bianca Fuhman, Avishay Elis, Michael Aciram. Hypocholesterolemic effect of lycopene and β -carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in Macrophages[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 1997, 233:658—662.
- [18] Hiroyuki Suganuma, Takahiro Inakuma. Protective effect of dietary tomato against endothelial dysfunction in hypercholesterolemic mice[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63(1):78—82.
- [19] Rissanen T H, Voutilainen S, Nyssönen K, et al. Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the kuopio ischaemic heart disease risk factor study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77(1):133—138.
- [20] Ito Y, Wakai K, Suzuki K, et al. Serum carotenoids and mortality from lung cancer: a case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort (JACC) study[J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(1):57—63.
- [21] Wang C J, Chou M Y, Lin J K. Inhibition of growth and development of the transplantable G-6 glioma cells inoculated in rats by retinoids and carotenoids[J]. *Cancer Lett*, 1989, 48:135—142.
- [22] Nagasawa H, Mitamura T, Sakamoto S. Effects of lycopene on spontaneous mammary tumor development in SHN virgin mice[J]. *Anticancer Res*, 1995, 15:1173—1178.
- [23] Sharoni Y, Gron E, Rise M. Effects of lycopene-enriched tomato oleoresin on 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene induced rat mammary tumors[J]. *Cancer Detect Prev*, 1997, 21:118—123.
- [24] Matsushima-Nishiwaki R, Shidoji Y, Nishiwaki S, et al. Suppression by carotenoids of microcystin-induced morphological changes in mouse hepatocytes[J]. *Lipids*, 1995, 30: 1029—1034.
- [25] Kim D J, Takasuka N, Nishino H. Chemoprevention of lung cancer by lycopene[J]. *Biofactors*, 2000, 13(1—4):95—102.
- [26] Bankson D D, Countryman C J, Collins S J. Potentiation of the retinoic acid-induced differentiation of HL-60 promyelocytic leukemia cell line[J]. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53(Suppl):13.
- [27] Bohm F, Tinkler J H, Truscott T G. Carotenoids protect against cell membrane damage by the nitrogen dioxide radical[J]. *Nat Med*, 1995, 1(2):98—99.
- [28] Levy J, Bosin E, Feldman B. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either α -carotene or β -carotene[J]. *Nutr Cancer*, 1995, 24:257—266.
- [29] Yanasaki H, Mesnil M, Omori Y, et al. Intercellular communication and carcinogenesis[J]. *Mutat Res*, 1995, 333: 181—188.
- [30] Bertram J S, Pung A, Churley M, et al. Diverse carotenoids protect against chemically induced neoplastic transformation[J]. *Carcinogenesis*, 1991, 12:671—678.
- [31] Zhang L X, Cooney R V, Bertram J S. Carotenoids up-regulate connexin 43 gene expression independent of their provitamin A or antioxidant properties[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(2):5707—5712.
- [32] Vladimir K, Makoto A, Nobuo T, et al. Differential dose-dependent effects of α -, β -carotenes and lycopene on gap-junctional intercellular communication in rat liver in vivo[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1997, 88:1121—1124.
- [33] 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: 1327—1336.
- [34] Johnson E J, Qin J, Krinsky N I, et al. Ingestion of a combined dose of β -carotene and lycopene does not affect the absorption of β -carotene but improves that of lycopene[J]. *J Nutr*, 1997, 127:1833—1837.

[收稿日期:2003-06-22]

中图分类号:R15;Q562 文献标识码:E 文章编号:1004-8456(2003)06-0544-04