

应用营养

番茄提取物抗糖尿病动脉粥样硬化血小板过度活化的机制研究

蔡欢¹, 姜岩¹, 刘静芹², 谭思洁³, 齐峰²

(1. 天津体育学院社会体育与健康科学学院, 天津 301617;

2. 保定市第一医院内分泌科, 河北保定 071000

3. 天津体育学院运动与健康研究院, 天津 301617)

摘要: 血小板过度活化是糖尿病并发动脉粥样硬化(AS)的重要机制之一, 膳食营养素干预对早期防治糖尿病合并AS发挥重要作用。经研究指出番茄提取物中的抗血小板因子可在不同环境下抑制血小板聚集和活化, 其生物有效成分为核苷及其衍生物和酚类化合物, 可延缓糖尿病合并AS的病理进展。本综述旨在探讨番茄提取物的抗血小板作用的机制, 为防治糖尿病合并AS提供理论依据。

关键词: 番茄提取物; 糖尿病; 动脉粥样硬化; 血小板活化

中图分类号: R155

文献标识码: A

文章编号: 1004-8456(2022)03-0552-05

DOI: 10.13590/j.cjfh.2022.03.024

Mechanism of tomato extract against platelet over-activation in diabetic atherosclerosisCAI Huan¹, JIANG Yan¹, LIU Jingqin², TAN Sijie³, QI Feng²

(1. Tianjin University of Sport, College of Exercise and Health Sciences, Tianjin 301617, China;

2. Department of Endocrinology, NO. 1 Hospital of Baoding, Hebei Baoding 071000, China;

3. Research Center for Exercise & Health Science, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China)

Abstract: Platelet over-activation is one of the important mechanisms of atherosclerosis (AS) in diabetes mellitus. Dietary nutrient intervention plays an important role in the primary prevention and treatment of diabetes mellitus combined with AS. Studies have shown that the antiplatelet factor in tomato extract can inhibit platelet aggregation and activation in different environments. Its bioactive ingredient are nucleosides and derivatives and phenolic compounds, which retard the pathological progress of diabetes mellitus complicated with AS. This review aims to explore the mechanism of the antiplatelet effect of tomato extract, and to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of diabetes mellitus complicated with AS.

Key words: Tomato extract; diabetes mellitus; atherosclerosis; platelet activation

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是指动脉内纤维和脂肪的沉积, 即形成斑块, 是一种多危险因素导致的慢性炎症性大动脉疾病, 最终导致血管壁增厚、动脉弹性下降、管腔狭窄, 严重影响人类健康^[1]。血小板参与了 AS 的发生和发展, 而在糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗等情况下, 血小板过度活跃引起的血栓前状态是心血管疾病的主要危险因素^[2]。番茄提取物是从成熟的番茄中提取, 富含核苷类、酚类和黄酮类等成分, 对血小板具有降低聚集、活

化及抗氧化作用。本文就番茄提取物对糖尿病合并 AS 的血小板功能的影响及机制研究进行综述, 为防治糖尿病合并 AS 提供理论依据。

1 血小板在糖尿病合并 AS 中的作用及评价指标

RAZAK 等^[3]研究表明, 糖尿病患者合并 AS 的发生、发展与血小板的高活性状态密切相关。TSCHOEPE 等^[4]研究指出, 在糖尿病发病前, 血小板活化标记物就明显增加, 这表明血小板活化在糖尿病早期就已经出现。为进一步明确高血糖与血小板之间的联系, RAZMARA 等^[5]通过对糖尿病患者和健康受试者进行一次性饮食干预, 发现食物摄入使糖尿病患者血小板活化, 但健康受试者并没有这种现象。MAN 等^[6]通过诱导血小板过早凋亡来减少糖尿病小鼠体内血小板数量, 减少血小板活化,

收稿日期: 2022-01-12

基金项目: 科技部国家重点研发项目(2020YFC2006704)

作者简介: 蔡欢 女 讲师 研究方向为糖尿病慢性病的防治

E-mail: caihuansherry@tjtu.edu.cn

通信作者: 齐峰 男 主任医师 研究方向为中西医结合防治心血管

管疾病 E-mail: 13933270999@163.com

发现斑块表型趋于稳定,显著减少 AS。活化的血小板会造成毛细血管微栓塞、加速血管局部病变以及触发急性动脉血栓形成,因此血小板活性增加被认为是加速糖尿病患者 AS 的潜在机制,探究常见的评定血小板活化的指标对于早期干预糖尿病合并 AS 具有重要意义。

血小板活化是糖尿病与心血管疾病伴发的共同病理基础,血小板计数(Platelet count, PLT)、血小板平均体积(Mean platelet volume, MPV)和血小板分布宽度(Platelet distribution width, PDW)是血小板活化的常用指标,是评估糖尿病患者心血管风险的有效指标^[7]。血小板-白细胞聚集体(Platelet-leukocyte aggregates, PLA)作为炎症的重要协调员^[8],当血小板活化时, α 颗粒与血小板膜融合成为血小板活化的灵敏标志物,并且在 AS 的早期就参与其形成^[9]。此外,高血小板与淋巴细胞比值(Platelet to lymphocyte ratio, PLR)也是预测 AS 的附加危险因素和常用生物标志物^[10],还是 2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者早期 AS 的独立危险因素^[11]。

2 番茄提取物对糖尿病合并 AS 的血小板功能影响及机制

目前的抗血小板治疗主要为血栓素 A₂(Thromboxane A₂, TXA₂)抑制剂阿司匹林和 P₂Y₁₂受体拮抗剂,包括噻吩吡啶(氯吡格雷、普拉格雷)和非噻吩吡啶类(替格瑞洛)以及糖蛋白(Glycoprotein, GP)II b/IIIa 受体抑制剂(阿西单抗和替罗非班)。阿司匹林是重要的治疗和预防心血管疾病的药物,对心血管疾病如卒中和心肌梗死的二级预防(对于已患心血管疾病的人群的干预)作用已得到确认,但由于患者会出现阿司匹林抵抗以及其本身的不良反应,因此人们寻找具有明显血小板抑制性的天然化合物^[12]。

2.1 番茄提取物抗血小板聚集的生物有效成分

作为“世界十大优质食物”之一的番茄是全世界人民日常食用的蔬菜,在中国及世界各国都有多年食用历史,番茄有多种成分,包括水溶性维生素、维生素 K、 α -生育酚、矿物质、类黄酮和番茄红素,以及其他几种类胡萝卜素等^[13]。食用番茄被认为是降低心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)相关风险的一种饮食因素^[14]。番茄中的番茄红素是有效的抗氧化剂,在降低心血管风险方面起主要作用^[15]。近期,对番茄制品在健康和疾病风险降低中作用的研究也超出了其抗氧化功能,尤其是其抗动脉粥样硬化功能引起广泛关注。但基于饮食摄入

的研究未能发现番茄红素与 CVD 风险之间的显著独立关联性,说明番茄红素可能是受试者使用番茄/番茄制品的生物标志物,而不是产生影响的生物标志物^[16]。

CONCHA-MEYER 等^[17]通过番茄提取物对体外人血小板聚集的抑制作用发现,番茄提取物可以抑制胶原、二磷酸腺苷(Adenosine diphosphate, ADP)、花生四烯酸和凝血酶诱导的血小板聚集,且其抗血小板活性与抗氧化活性无关。为了研究番茄中抗血小板因子的存在,CONCHA-MEYER 等^[17]对番茄提取物中的番茄超滤液进行分析,发现抗血小板化合物是高度水溶性,且煮沸后稳定,通过超声和质谱研究发现,番茄中的腺苷和其他抗血小板化合物的存在可显著抑制血小板聚集,与阿司匹林对比,番茄提取物可抑制凝血酶诱导的血小板聚集,而阿司匹林不能。为验证番茄提取物中的水溶性抗血小板因子的存在,O'KENNEDY 等^[18]通过制备番茄水溶性提取物,利用高效液相色谱测定与抗血小板有关的生物活性化合物,通过对其总活性分数(Total active fraction, tAF)的亚组分进行研究,发现其中 AF1 含有大量核苷及其衍生物,如腺苷、胞苷、肌苷、鸟苷、一磷酸腺苷和一磷酸鸟苷,对 ADP-和胶原介导的血小板聚集具有抵抗力;AF3 含有酚类化合物,包括阿魏酸和咖啡酸以及糖苷衍生物,对花生四烯酸诱导的血小板聚集具有更强的抵抗力。FUENTES 等^[19]的研究指出番茄的抗血小板活性与腺苷有关,且番茄所含有的腺苷是番茄红素的 30 倍以上。CHENG 等^[20]通过体外试验发现,当番茄提取物与血液共孵育时,健康受试者的血小板聚集减少了 70%,可能是由于其含有的类黄酮和 α -生育酚所引起的积极作用。

2.2 番茄提取物抗血小板作用的机制

2.2.1 番茄提取物抗血小板作用的生物研究

一般情况下,内皮通过释放前列环素(Prostacyclin, PGI₂)和一氧化氮(Nitric oxide, NO)来维持血管张力和血管壁内环境稳定。PGI₂是内皮环氧化酶 2(Cyclooxygenase-2, COX-2)的主要产物,能够抑制血小板聚集并扩张血管,防止血管平滑肌细胞增殖;血栓素 A₂(Thromboxane A₂, TXA₂)是内皮环氧化酶 1(Cyclooxygenase-1, COX-1)的主要产物,使血小板聚集、血管收缩和促进平滑肌细胞增殖,PGI₂可抑制 TXA₂的生成;在生理条件下,两种内皮环氧化酶(Cyclooxygenase, COX)产物保持平衡^[21]。JEONG 等^[22]发现番茄提取物(900 mg/kg)显著降低 ADP 和胶原纤维诱导的血栓素 B₂(Thromboxane B₂, TXB₂)的生成达 82%±7%,通过

颗粒分泌和整合素 $\alpha\text{IIb}\beta3$ 激活血小板活化联合聚集, $\alpha\text{IIb}\beta3$ 对配体如纤维蛋白原的亲合力增高, 相邻的 $\alpha\text{IIb}\beta3$ 发生交联导致血栓的形成, 显著降低纤维蛋白原对 $\alpha\text{IIb}\beta3$ 的结合达 $45\% \pm 5\%$ 。FUENTES 等^[23]通过对番茄提取物进行色谱分析发现, 血小板抑制 GPIIb/IIIa 的活化与其成分中所含的多酚和核苷有关, C57BL/6 小鼠腹腔注射 200 mg 番茄提取物进行在体研究, 结果显示番茄提取物可显著提高环一磷酸腺苷酸 (Cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 和环一磷酸鸟苷酸 (Cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 水平, 从而抑制血小板活化和血栓形成。另有研究证实, 水溶性番茄浓缩物 (Water-soluble tomato concentrate, WSTC)^[24]通过抑制 PI3K-Akt 和 MAPKs 信号通路, 有效降低血小板聚集率, 抑制血小板 $\alpha\text{IIb}\beta3$ 的活化, 抑制 FeCl_3 诱导的动脉血栓形成。CÁMARA 等^[25]研究发现, 番茄提取物中的多酚可以阻断蛋白质二硫键异构酶 (Protein disulfid isomerase, PDI), 影响纤维蛋白的聚集, 达到抗血小板作用。

2.2.2 番茄提取物抗血小板作用的人体研究

阿司匹林的不良反应主要为不可逆的抑制血小板聚集, 影响正常的凝血功能, 从而增加出血性卒中和胃肠道出血的风险。O'KENNEDY 等^[26]通过对 47 例健康成年人分别使用番茄提取物和阿司匹林治疗, 结果显示, 单次常规剂量阿司匹林 75 mg 与单次 WSTC 摄入对 ADP 诱导的血小板聚集的抑制作用相似 ($P=0.733$), 都有超过 90% 的血浆 TXB2 生成被抑制, 但阿司匹林 75 mg/d, 连续使用 7 d, 对血小板聚集的抑制作用大约是单剂 WSTC 的 3 倍 ($P=0.002$)。O'KENNEDY 等^[18]选择 90 名血小板功能正常的健康受试者进行随机、双盲安慰剂对照交叉实验, 分别补充 3 g 和 9 g 番茄提取物 3 h 后测试血小板功能, 发现血小板聚集显著降低, 平均降低 8%~25%, 而对照组无显著影响, 但有些受试者出现血小板聚集升高, 与之伴随的是 C 反应蛋白和同型半胱氨酸的升高, 说明这两种炎症标志物会影响血小板功能。O'KENNEDY 等^[27]研究发现 23 例糖尿病患者饮用番茄提取物后连续 7 h 跟踪取血, 探究番茄提取物作用的持续时间与抗血小板作用的关系, 结果表明服用 WSTC 后血小板聚集显著降低, 且第 3 小时和 6 小时差异具有显著性。

2.3 番茄提取物在不同环境下的抗血小板作用

2.3.1 番茄提取物抑制剧烈运动诱导的血小板聚集活化

据报道, 中等强度运动可以抑制血小板功能, 而剧烈运动会加剧血小板聚集与活化, 其原因在于剧烈

运动导致血小板的聚集和活化造成血液的高凝状态, 并且在运动后可持续 48 h^[28]。ÇAKIR 等^[29]研究发现, 服用阿司匹林的糖尿病患者进行 Bruce 跑台运动, 运动强度为 85% HRmax 时, 阿司匹林并不能降低急性运动引起的血小板聚集。为验证番茄提取物能否缓解运动造成的高凝状态, O'KENNEDY 用水溶性番茄提取物孵育人脐带内皮细胞, 发现经肾上腺素刺激后, 较未受处理的对照组相比, 处理组人脐带内皮细胞血小板的聚集和微粒形成分别减少 91% 和 31%, 而白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL-6) 减少 80%^[30]。说明番茄提取物可以减轻运动介导的高凝状态和炎症因子的释放。

2.3.2 番茄提取物抑制环境污染诱导的血小板聚集活化

血小板计数的增加是机体对空气污染反应的早期血液指标。ROBERTSON 等^[31]指出, 血小板活化和氧化应激导致血小板-白细胞结合物的形成, 增加循环 IL-6 的水平, 促进微粒的形成, 因而将止血平衡转变为促血栓/促凝血状态。番茄提取物可通过抑制 P-选择素和组织因子 (Tissue factor, TF) 与血小板结合从而发挥抗血小板作用^[32]。体外试验表明, WSTC 可将暴露于 PM2.5 引起的血小板活化降低三分之一, 但是否通过抑制 P-选择素和 TF 的作用值得进一步研究^[33]。

3 小结与展望

血小板过度活化是糖尿病与 AS 形成的共有病理基础, 为糖尿病合并 AS 的人群寻找安全、可逆的抗血小板抑制剂对于维持血管内环境稳定非常重要。番茄提取物可降低心血管疾病的风险, 其有效成分为核苷及其衍生物, 以及酚类化合物, 可解决 ADP、胶原、花生四烯酸和凝血酶介导的血小板聚集与活化, 并且在不同环境中发挥抗血小板作用。综上所述, 番茄提取物具有抗血小板作用, 且不影响凝血功能, 但其使用方式、有效成分作用机制有待进一步探讨, 为番茄提取物应用于糖尿病动脉粥样硬化的防治提供新的临床依据。

参考文献

- [1] LU H, DAUGHERTY A. Atherosclerosis [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2015, 35(3): 485-491.
- [2] BONGIOVANNI D, MAYER K, SCHREINER N, et al. Immature platelet fraction is a strong predictor of adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. Results of the ISAR-REACT 5 reticulated platelet substudy [J]. European Heart Journal, 2020, 41(Supplement_2): 1668.
- [3] RAZAK M K A, AKIF A M, NAKEEB N, et al. The

- relationship between mean platelet volume and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2019, 13(4): 2633-2639.
- [4] TSCHOEPE D, DRIESCH E, SCHWIPPERT B, et al. Activated platelets in subjects at increased risk of IDDM. DENIS Study Group. *Deutsche Nikotinamid Interventionsstudie* [J]. *Diabetologia*, 1997, 40(5): 573-577.
- [5] RAZMARA M, HJEMDAHL P, YNGEN M, et al. Food intake enhances thromboxane receptor-mediated platelet activation in type 2 diabetic patients but not in healthy subjects[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(1): 138-140.
- [6] LEE M K S, KRAAKMAN M J, DRAGOLJEVIC D, et al. Apoptotic ablation of platelets reduces atherosclerosis in mice with diabetes [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2021, 41(3): 1167-1178.
- [7] TATARUNAS V, KUPSTYTE-KRISTAPONE N, ZVIKAS V, et al. Factors associated with platelet reactivity during dual antiplatelet therapy in patients with diabetes after acute coronary syndrome [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10: 3175.
- [8] RAYES J, JENNE C N. Platelets: bridging thrombosis and inflammation[J]. *Platelets*, 2021, 32(3): 293-294.
- [9] ROSIŃSKA J, AMBROSIUS W, MACIEJEWSKA J, et al. Association of platelet-derived microvesicles and their phenotypes with carotid atherosclerosis and recurrent vascular events in patients after ischemic stroke[J]. *Thrombosis Research*, 2019, 176:18-26.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):317-411. CHINESE DIABETES SOCIETY. Guideline for prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2020 Edition) [J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2021, 13(4): 317-411.
- [11] HUDZIK B, SZKODZIŃSKI J, LEKSTON A, et al. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: a novel marker of poor short- and long-term prognosis in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction [J]. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2016, 30(6): 1097-1102.
- [12] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 抗血小板治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(3): 183-194. CHINESE SOCIETY OF CARDIOLOGY, EDITORIAL BOARD OF CHINESE JOURNAL OF CARDIOVASCULAR DISEASE. Chinese expert consensus on antiplatelet therapy [J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Disease*, 2013, 41 (3): 183-194.
- [13] DUTTARROY AK. Authorised EU health claims for water-soluble tomato concentrate (WSTC) [J]. *Foods Nutrients and Food Ingredients with Authorised EU Health Claims*, 2014:92-110.
- [14] CONCHA-MEYER A, FUENTES E, PALOMO I. Antiplatelet protocol: effects of ingesting a tomato pomace extract on human platelet aggregation[J]. *MethodsX*, 2019, 6: 1847-1853.
- [15] KUJAWSKA M, EWERTOWSKA M, ADAMSKA T, et al. Antioxidant effect of lycopene-enriched tomato paste on N-nitrosodiethylamine-induced oxidative stress in rats[J]. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2014, 70(4):981-990.
- [16] JACQUES P F, LYASS A, MASSARO J M, et al. Relationship of lycopene intake and consumption of tomato products to incident CVD [J]. *The British Journal of Nutrition*, 2013, 110 (3): 545-551.
- [17] CONCHA-MEYER A, PALOMO I, PLAZA A, et al. Platelet Anti-Aggregant Activity and Bioactive Compounds of Ultrasound-Assisted Extracts from Whole and Seedless Tomato Pomace[J]. *Foods*, 2020, 9(11):1564.
- [18] O'KENNEDY N, CROSBIE L, VAN LIESHOUT M, et al. Effects of antiplatelet components of tomato extract on platelet function *in vitro* and *ex vivo*: a time-course cannulation study in healthy humans[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 84(3): 570-579.
- [19] FUENTES E, CASTRO R, ASTUDILLO L, et al. Bioassay-guided isolation and HPLC determination of bioactive compound that relate to the antiplatelet activity (adhesion, secretion, and aggregation) from *Solanum lycopersicum* [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 2012: 147031.
- [20] CHENG H M, KOUTSIDIS G, LODGE J K, et al. Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 257:100-108.
- [21] GARSHICK M S, TAWIL M, BARRETT T J, et al. Activated platelets induce endothelial cell inflammatory response in psoriasis via COX-1 [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2020, 40(5): 1340-1351.
- [22] JEONG D, IRFAN M, SABA E, et al. Water soluble tomato concentrate regulates platelet function via the mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *Korean Journal of Veterinary Research*, 2016, 56(2): 67-74.
- [23] FUENTES E, FORERO-DORIA O, CARRASCO G, et al. Effect of tomato industrial processing on phenolic profile and antiplatelet activity [J]. *Molecules: Basel, Switzerland*, 2013, 18(9): 11526-11536.
- [24] 凡蝶, 田泽众, 马熙麟, 等. 水溶性番茄浓缩物 Fruitflow 通过调控血小板 PI3K/Akt 和 MAPKs 信号通路抑制其活化、聚集及血栓形成[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2020, 41(2): 243-250. FAN D, TIAN Z Z, MA X L, et al. Fruitflow, a water-soluble tomato concentrate, inhibits platelet activation, aggregation and thrombosis by regulating the signaling pathway of PI3K/Akt and MAPKs[J]. *Journal of Sun Yat-Sen University: Medical Sciences*, 2020, 41(2):243-250.
- [25] CÁMARA M, FERNÁNDEZ-RUIZ V, SÁNCHEZ-MATA M C, et al. Evidence of antiplatelet aggregation effects from the consumption of tomato products, according to EFSA health claim requirements [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020, 60(9): 1515-1522.
- [26] O'KENNEDY N, CROSBIE L, SONG H J, et al. A randomised controlled trial comparing a dietary antiplatelet, the water-soluble tomato extract Fruitflow, with 75 mg aspirin in healthy subjects [J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2017, 71 (6): 723-730.
- [27] O'KENNEDY N, RAEDERSTORFF D, DUTTARROY A K .

- Fruitflow®: the first European Food Safety Authority-approved natural cardio-protective functional ingredient [J]. *European Journal of Nutrition*, 2017, 56:461-482.
- [28] SNAESH O, HINDBERG I, TRAP-JENSEN L J O, et al. Post-exercise platelet activation—aggregation and release in relation to dynamic exercise [J]. *Clinical Physiology*, 2010, 10(3): 221-230.
- [29] ÇAKIR H, KAYMAZ C, TANBOGA İ H, et al. Increased exercise-related platelet activation assessed by impedance aggregometry in diabetic patients despite aspirin therapy [J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2019, 47(3): 396-402.
- [30] O'KENNEDY N, DUSS R, DUTTARROY A K. Dietary antiplatelets: a new perspective on the health benefits of the water-soluble tomato concentrate fruitflow ®[J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2184.
- [31] ROBERTSON S, MILLER M R. Ambient air pollution and thrombosis[J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 2018, 15(1): 1.
- [32] MUSSLER B, RAEDERSTORFF D, RICHARD N. Water soluble tomato extract protects against adverse effects of air pollution: US10905733[P]. 2021-02-02.
- [33] NAVARRETE S, ALARCÓN M, PALOMO I. Aqueous extract of tomato (*solanum lycopersicum* L.) and ferulic acid reduce the expression of TNF- α and IL-1 β in LPS-activated macrophages [J]. *Molecules: Basel, Switzerland*, 2015, 20(8): 15319-15329.