

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.027

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.027

## 番茄红素保护神经系统作用研究进展

张建芬 综述 胡敏予 审校

(中南大学湘雅公共卫生学院营养与食品卫生学系, 长沙 410007)

**[摘要]** 番茄红素是一种类胡萝卜素, 它广泛存在于番茄、石榴、木瓜等植物中, 进入人体后, 存在于睾丸、肾上腺、肝脏、脂肪组织、前列腺及卵巢等中, 具有如抗肿瘤、抗炎症等的作用。随着社会的发展, 神经系统疾病逐渐成为困扰人类健康的一大威胁。越来越多的证据表明, 番茄红素通过多种机制对神经元有保护作用。本文就番茄红素对神经系统保护作用做一综述。

**[关键词]** 番茄红素; 神经系统; 保护作用; 研究进展

## The research progress of neuroprotective effect of lycopene

ZHANG Jianfen, HU Minyu

(Department of Nutrition and Food Hygiene, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410007, China)

**Abstract** Lycopene is one of a carotenoids, it is rich in tomatoes, pomegranate, papaya and other plants. When got into the human body, it is found in the testes, adrenal glands, liver, adipose tissue, prostate and ovaries and other tissues. Lycopene has wide biological activities including anti-tumor, anti-inflammation, etc. With the development of the society, neurological diseases have become a major health threat to human. An increasing number of studies shown that lycopene have protective effect on neurons through multiple mechanisms. In this review, the neuroprotective effect of lycopene is reviewed.

**Keywords** Lycopene; nervous system; protective effect; research progress

番茄红素是一种广泛存在于番茄、石榴等植物体内的天然色素, 几乎不溶于水、酒精, 溶于氯仿、苯等有机溶剂。研究<sup>[1]</sup>发现摄入含有番茄红素的饮食可以降低慢性疾病和多种肿瘤发生的危险性。番茄红素具有抗肿瘤, 如抗前列腺癌<sup>[2]</sup>、肺癌、结肠癌等作用, 也具有抗炎<sup>[3]</sup>, 保护心血管<sup>[4-5]</sup>、改善血管内皮功能<sup>[6]</sup>, 降低动脉粥样硬化<sup>[7]</sup>等生物学功能。

### 1 番茄红素在人体内吸收、分布

Lobo等<sup>[8]</sup>发现番茄红素的吸收是通过清道夫受体B类1型蛋白(scavenger receptor class B type 1, SR-B1)参与转运完成的, SR-B1存在于人体内的小肠、肝脏、肾上腺、卵巢、胎盘、肾脏、前列腺和大脑中。因此, SR-B1负责番茄红素在脂蛋白和组织之间的互相转化。番茄红素可以被人体完全

收稿日期 (Date of reception): 2016-03-14

通信作者 (Corresponding author): 胡敏予, Email: huminyu@csu.edu.cn

吸收, 进入人体后, 在睾丸和肾上腺、肝脏、脂肪组织、前列腺和卵巢分布的水平比较高。有研究<sup>[9]</sup>表明, 番茄红素可以在脑组织中检测到, 但是番茄红素是否可以通过血脑屏障并未得到证实。口服番茄红素可以提高血清中番茄红素浓度, 并可通过影响c-Fos蛋白的活性而影响人体饮食及饮水行为<sup>[10]</sup>。人体内总摄入量大约为2~5 mg/d, 血浆中番茄红素浓度大约为0.5~2  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[11]</sup>。

## 2 番茄红素对神经系统保护作用

大脑是氧消耗量很大的器官, 比其他的组织或者器官对氧化应激的反应要敏感, 过多的活性氧以及氧化应激会导致很多神经系统疾病。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和亨廷顿病(Huntington's disease, HD)等是常见的神经系统疾病, 氧化应激和线粒体功能障碍是它们的主要发病机制。番茄红素可以通过相关途径减缓神经损伤。流行病学研究<sup>[12]</sup>结果证实, 长期摄入富含番茄红素的食品能有效改善老年人的认知和记忆能力, 番茄红素具有预防神经退行性疾病的发生或发展的作用。

### 2.1 阿尔茨海默病 (AD)

AD是一种以进行性的记忆和认知功能降低为主要症状的神经退行性疾病, 主要病理变化是淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )沉积造成的老年斑。研究<sup>[13]</sup>表明, A $\beta_{25-35}$ 可以导致大鼠大脑皮层原代培养神经元细胞活性氧的产生以及线粒体的去极化, 而番茄红素可通过抑制活性氧产生以及线粒体膜电位去极化, 达到保护神经元的作用; 另一研究<sup>[14-15]</sup>显示番茄红素可以通过稳定线粒体膜电位和改善细胞能量进而抑制神经细胞凋亡。Sachdeva等<sup>[16]</sup>研究发现, 对侧脑室注射入A $\beta_{1-42}$ 的雄性大鼠进行14 d的番茄红素干预, 结果显示, 番茄红素干预组大鼠较其他组大鼠脑NF- $\kappa$ B下调50%, IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 也有所降低, 番茄红素可以降低细胞中淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的表达, 降低H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>引起的氧化应激反应, 提高神经细胞中番茄红素的浓度可能会减弱AD的发生和发展过程<sup>[17-18]</sup>。Prakash等<sup>[18]</sup>用2.5、5 mg/kg番茄红素对AD模型大鼠进行干预, 结果显示, 番茄红素可以通过恢复受损线粒体功能及提高脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平减缓淀粉样蛋白(A $\beta$ )造成的神经损伤。综上所述, 番茄红素可以通过抑制神经元氧

化应激水平、减轻神经系统炎症反应、改善线粒体功能障碍、提高BDNF水平达到预防及缓解AD的作用。

### 2.2 帕金森病 (PD)

PD是仅次于AD的神经退行性疾病, 随年龄增长其发病危险增加, 全球70~79岁老年人发病率高达93.1/100 000。人群流行病学调查研究<sup>[19]</sup>显示, 在1993年对PD病人及其家属进行检测结果表明血清 $\beta$ -胡萝卜素和其他胡萝卜素水平与PD危险发病危险无关联, 而在对1990~2013年文献进行meta分析得到, 血清和饮食摄入胡萝卜素水平与PD发病呈负相关<sup>[20]</sup>。动物实验表明, Prema等<sup>[21]</sup>通过MPTP制作小鼠PD模型并用番茄红素(5、10、20 mg/d)进行干预, 发现番茄红素通过抑制caspase-3的水平、提高Bcl-2的表达改善PD引起的生理功能异常、神经细胞凋亡等; 而番茄红素对由鱼藤酮导致的PD模型大鼠的氧化应激和认知能力下降有一定改善作用<sup>[22]</sup>。细胞实验<sup>[23]</sup>也表明番茄红素对PD造成的细胞毒性有缓解作用。以上结果均表明, 番茄红素可通过降低大鼠脑氧化应激水平、抑制神经细胞凋亡进而达到改善PD造成的神经系统损伤。

### 2.3 亨廷顿病 (HD)

HD是一种以渐进性运动功能障碍、舞蹈病、肌张力障碍、情绪障碍、记忆和体重减低为特点的神经退行性疾病。HD严重威胁人类健康, 全世界HD的发病率为5~7/100 000, 在印度一些地区发病率更高。在对由3-硝基丙酸诱导的出现HD症状的大鼠进行实验研究, Kumar等<sup>[24]</sup>用番茄红素进行干预, 结果表明番茄红素可以抑制HD症状并恢复谷胱甘肽系统的活性; 促进神经系统的抗氧化作用机制并下调一氧化氮通路发挥神经保护作用<sup>[25]</sup>。番茄红素联合槲皮素与(或无)泊洛沙姆188治疗HD, 比单纯药物治疗可更有效地缓解焦虑和抑郁症<sup>[26]</sup>。这提示可将番茄红素与其他药物进行配伍, 降低药物的副作用, 并可达到更好的治疗效果。

### 2.4 中风

中风是一种由于中枢神经系统急性缺血造成的脑功能损失疾病, 已经成为致死率和致残率比较高的疾病<sup>[27]</sup>。大脑是人体对缺血最敏感的器官, 脑组织一旦缺血, 可导致神经细胞坏死或凋亡。对脑缺血模型大鼠给予番茄红素干预, 结果显示, 与脑缺血模型组比较, 番茄红素剂量干预组大鼠脑缺血面积减小, 神经损伤症状减轻<sup>[28]</sup>,

可能与番茄红素可提高抗氧化酶活性, 抑制脂质过氧化反应, 降低iNOS活性, 上调脑组织HIF- $\alpha$ 和Bcl-2水平有关。Fujita等<sup>[29]</sup>用沙鼠制作脑缺血再灌注模型, 对照组给予正常饮食(不含番茄红素), 番茄红素干预组给予含有番茄红素饮食, 结果表明, 番茄红素干预组沙鼠大脑内凋亡抑制蛋白水平较对照组高, 海马超氧化物歧化酶(SOD)活性较对照组增强。Hsiao等<sup>[30]</sup>报道番茄红素可以改善因缺血诱导的神经细胞凋亡, 抑制小胶质细胞的炎症反应。一项对奥地利老年人流行病学研究<sup>[31]</sup>显示, 血清番茄红素浓度可提高机体抗氧化水平及维持白细胞端粒长度从而预防老年人中风, 降低中风的病死率和发病率。以上结果均表明, 番茄红素对大鼠脑缺血造成的组织损伤有明显保护作用, 其可作为预防脑中风及相关造成脑缺血的疾病的选择。

## 2.5 癫痫

癫痫是一种发病率逐年提高的神经系统疾病, 全球大概有0.5%~1%的人群被这种疾病困扰。癫痫是由于大脑内一组神经元自发性的不规则放电导致的, 通常表现为使病人出现突然发作。目前药物治疗主要是抑制癫痫的发作, 小部分临床证据表明, 药物可以改善由于大脑底层异常导致的癫痫。氧化应激和自由基的产生假说是一个解释癫痫发作很重要的假说, 虽然药物可以治疗癫痫, 但是目前世界上仍有1/3的病人遭受因药物无法控制的癫痫发作以及因服用药物而产生的副作用, 由于番茄红素的可获得性及其很强的抗氧化作用, 为癫痫的治疗带来希望。Bhardwaj等<sup>[32]</sup>用2.5、5、10 mg/kg番茄红素干预由戊四唑引起的小鼠癫痫模型, 研究结果表明, 番茄红素5、10 mg/kg剂量可显著减轻小鼠癫痫发作次数、缓解氧化应激损伤以及重塑线粒体酶系功能, 而2.5 mg/kg剂量组与模型组差异无统计学意义。以上结果表明, 番茄红素可以减轻由戊四唑导致的癫痫, 但低剂量番茄红素无此作用, 提示番茄红素缓解癫痫症状可能存在剂量依赖现象。

## 2.6 其他原因导致的神经系统疾病

随着社会的发展, 生活节奏的加快, 人们逐渐选择食用方便食品, 而这些食品中至少含有1~2种防腐剂或者添加剂。长期使用含有食品添加剂的食物可导致机体产生一系列病变, 如呼吸道疾病、过敏性疾病以及消化道疾病等。味精作为一种合成香料, 普遍应用于面条、肉等食品中,

长期食用味精可导致人及动物脑组织及睾丸病变<sup>[33]</sup>。对由味精导致脑损伤的大鼠进行番茄红素干预实验<sup>[34]</sup>结果显示, 番茄红素可通过抑制脂质过氧化和胆碱酯酶的诱导修饰。60%~70%的2型糖尿病病人都患有中枢神经系统并发症, 胰岛素抵抗是主要原因。有研究<sup>[35]</sup>表明, 口服番茄红素可以缓解由果糖引起的胰岛素抵抗导致的大鼠神经细胞损伤及炎症反应, 可能是通过降低胆碱能系统活性, 以及降低脑氧化应激水平<sup>[36]</sup>。番茄红素可加快由LPS处理的大鼠大脑皮层一氧化氮合酶(iNOS)的转录, 从而减缓神经损伤<sup>[37]</sup>。

## 3 小结与展望

综上所述, 动物实验以及人群研究均表明番茄红素对神经系统有保护作用, 番茄红素可以通过抑制相关炎症通路以减轻炎症因子的表达, 降低体内炎症水平, 并抑制凋亡通路, 减少神经细胞缺失与凋亡, 提高神经细胞抗氧化能力、抑制活性氧的产生, 发挥神经保护作用。番茄红素是一种天然色素, 人们可以从食物中摄入从而产生一定健康效应, 但其临床应用较少, 并未得到重视。番茄红素与其他物质联合使用可增强其抗氧化作用, 其临床使用前景光明, 应该加强对番茄红素相关制剂的开发与利用, 探寻番茄红素对神经系统疾病预防和治疗作用的最佳作用剂量, 充分发挥其生物活性作用。

## 参考文献

1. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases[J]. CMAJ, 2000, 163(6):739-44.
2. Guttenplan JB, Chen M, Kosinska W, et al. Effects of a lycopene-rich diet on spontaneous and benzo[a]pyrene-induced mutagenesis in prostate, colon and lungs of the lacZ mouse[J]. Cancer Lett, 2001, 164(1): 1-6.
3. 唐丽娟, 陈勇, 杨拯, 等. 番茄红素影响NF- $\kappa$ B表达对脊髓损伤后大鼠神经功能恢复的作用[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(6): 532-535.  
TANG Lijuan, CHEN Yong, YANG Zheng, et al. Effect of lycopene on expression of NF- $\kappa$ B and its role in recovery of neurological function after spinal cord injury[J]. Journal of Shanxi Medical University, 2015, 46(6): 532-535.
4. Gajendragadkar PR, Hubsch A, Mäki-Petäjä K, et al. Abstract 10021: Oral lycopene supplementation improves endothelial function in

- patients with cardiovascular disease: a randomised controlled trial[J]. *Circulation*, 2012, 126: A10021.
5. Yang CM, Hu TY, Hu ML. Antimetastatic effects and mechanisms of apo-8'-lycopenal, an enzymatic metabolite of lycopene, against human hepatocarcinoma SK-Hep-1 cells[J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(2): 274-285.
  6. Kim JY, Paik JK, Kim OY, et al. Effects of lycopene supplementation on oxidative stress and markers of endothelial function in healthy men[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(1): 189-195.
  7. Kim OY, Yoe HY, Kim HJ, et al. Independent inverse relationship between serum lycopene concentration and arterial stiffness[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(2): 581-586.
  8. Lobo GP, Hessel S, Eichinger A, et al. ISX is a retinoic acid-sensitive gatekeeper that controls intestinal beta,beta-carotene absorption and vitamin A production[J]. *FASEB J*, 2010, 24(6): 1656-1666.
  9. Craft NE, Haitema TB, Garnett KM, et al. Carotenoid, tocopherol, and retinol concentrations in elderly human brain[J]. *J Nutr Health Aging*, 2004, 8(3): 156-162.
  10. Takayama K, Nishiko E, Matsumoto G, et al. Study on the expression of c-Fos protein in the brain of rats after ingestion of food rich in lycopene[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 536: 1-5.
  11. Allen CM, Schwartz SJ, Craft NE, et al. Changes in plasma and oral mucosal lycopene isomer concentrations in healthy adults consuming standard servings of processed tomato products[J]. *Nutr Cancer*, 2003, 47(1): 48-56.
  12. Ettore A, Frosali S, Andreassi M, et al. Lycopene phytochemical, but not pure lycopene, is able to trigger apoptosis and improve the efficacy of photodynamic therapy in HL60 human leukemia cells[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2010, 235(9): 1114-1125.
  13. Qu M, Zhou Z, Chen C, et al. Lycopene protects against trimethyltin-induced neurotoxicity in primary cultured rat hippocampal neurons by inhibiting the mitochondrial apoptotic pathway[J]. *Neurochem Int*, 2011, 59(8): 1095-1103.
  14. 罗连响, 李晓玲, 鲍波. 番茄红素在鱼藤酮诱导的PC12细胞凋亡中的作用[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(10): 884-886.  
LUO Lianxiang, LI Xiaoling, BAO Bo. The effect of lycopene on rotenone-induced apoptosis in PC12 cells[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2013, 30(10): 884-886
  15. Aydın S, Tokaç M, Taner G, et al. Antioxidant and antigenotoxic effects of lycopene in obstructive jaundice[J]. *J Surg Res*, 2013, 182(2): 285-295.
  16. Sachdeva AK, Chopra K. Lycopene abrogates A $\beta$ (1-42)-mediated neuroinflammatory cascade in an experimental model of Alzheimer's disease[J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(7): 736-744.
  17. Chen W, Mao L, Xing H, et al. Lycopene attenuates A $\beta$ 1-42 secretion and its toxicity in human cell and *Caenorhabditis elegans* models of Alzheimer disease[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 608: 28-33.
  18. Prakash A, Kumar A. Implicating the role of lycopene in restoration of mitochondrial enzymes and BDNF levels in  $\beta$ -amyloid induced Alzheimer's disease[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 741: 104-111.
  19. Jiménez-Jiménez FJ1, Molina JA, Fernández-Calle P, et al. Serum levels of beta-carotene and other carotenoids in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 1993, 157(1): 103-106.
  20. Takeda A, Nyssen OP, Syed A, et al. Vitamin A and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuroepidemiology*, 2014, 42(1): 25-38.
  21. Prema A, Janakiraman U, Manivasagam T, et al. Neuroprotective effect of lycopene against MPTP induced experimental Parkinson's disease in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 599: 12-19.
  22. Kaur H, Chauhan S, Sandhir R. Protective effect of lycopene on oxidative stress and cognitive decline in rotenone induced model of Parkinson's disease[J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(8): 1435-1443.
  23. Yi F, He X, Wang D. Lycopene protects against MPP(+)-induced cytotoxicity by maintaining mitochondrial function in SH-SY5Y cells[J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(8): 1747-1757.
  24. Kumar P, Kalonia H, Kumar A. Lycopene modulates nitric oxide pathways against 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity[J]. *Life Sci*, 2009, 85(19-20): 711-718.
  25. Prakash A, Kumar A. Lycopene protects against memory impairment and mito-oxidative damage induced by colchicine in rats: an evidence of nitric oxide signaling[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 721(1-3): 373-381.
  26. Jain D, Gangshettiwar A. Combination of lycopene, quercetin and poloxamer 188 alleviates anxiety and depression in 3-nitropropionic acid-induced Huntington's disease in rats[J]. *J Intercult Ethnopharmacol*, 2014, 3(4): 186-191.
  27. de Freitas GR, Bogousslavsky J. Primary stroke prevention[J]. *Eur J Neurol*, 2001, 8(1): 1-15.
  28. Wei Y, Shen XN, Mai JY, et al. The effects of lycopene on reactive oxygen species and anoxic damage in ischemia reperfusion injury in rats[J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2010, 44(1): 34-38.
  29. Fujita K, Yoshimoto N, Kato T, et al. Lycopene inhibits ischemia/reperfusion-induced neuronal apoptosis in gerbil hippocampal tissue[J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(3): 461-469.
  30. Hsiao G, Fong TH, Tzu NH, et al. A potent antioxidant, lycopene, affords neuroprotection against microglia activation and focal cerebral ischemia in rats[J]. *In Vivo*, 2004, 18(3): 351-356.
  31. Sen A, Marsche G, Freudenberger P, et al. Association between higher plasma lutein, zeaxanthin, and vitamin C concentrations and longer telomere length: results of the Austrian Stroke Prevention Study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(2): 222-229.
  32. Bhardwaj M, Kumar A. Neuroprotective effect of lycopene against PTZ-induced kindling seizures in mice: possible behavioural,

- biochemical and mitochondrial dysfunction[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(2): 306-313.
33. Eweka A, Om'iniabohs F. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the ovaries of adult wistar rats[J]. *Ann Med Health Sci Res*, 2011, 1(1): 37-43.
34. Sadek K, Abouzed T, Nasr S. Lycopene modulates cholinergic dysfunction, Bcl-2/Bax balance, and antioxidant enzymes gene transcripts in monosodium glutamate (E621) induced neurotoxicity in a rat model[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(4): 394-401.
35. Yin Q, Ma Y, Hong Y, et al. Lycopene attenuates insulin signaling deficits, oxidative stress, neuroinflammation, and cognitive impairment in fructose-drinking insulin resistant rats[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 86: 389-396.
36. Kuhad A, Sethi R, Chopra K. Lycopene attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats[J]. *Life Sci*, 2008, 83(3-4): 128-134.
37. Rostoka E, Isajevs S, Baumane L, et al. Effects of lycopene, indole-3-carbinol, and luteolin on nitric oxide production and iNOS expression are organ-specific in rats[J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2010, 61(3): 275-285.

**本文引用:** 张建芬, 胡敏予. 番茄红素保护神经系统作用研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(5): 670-674. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.027

**Cite this article as:** ZHANG Jianfen, HU Minyu. The research progress of neuroprotective effect of lycopene[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(5): 670-674. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.027