

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2006)14-07-0590-03

番茄红素对实验性高甘油三酯血症大鼠血脂、血凝及纤溶的影响

邓祖跃

(浙江省药品检验所, 浙江省杭州市 310004)

[关键词] 药理学; 高甘油三酯血症; 番茄红素; 血脂; 血凝; 纤维蛋白溶解; 大鼠

[摘要] 目的 研究番茄红素对实验性高甘油三酯血症大鼠血脂、血凝及纤溶的影响。方法 建立大鼠高甘油三酯血症模型, 同时给予番茄红素, 测定大鼠空腹 12~14 h 血浆总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、组织型纤溶酶原激活物活性及纤溶酶原激活物抑制剂 1 活性, 分析番茄红素对血脂、血凝及纤溶的影响。结果 饲高糖高脂饲料后, 大鼠血浆甘油三酯含量平均升高 1.95 倍, 高密度脂蛋白胆固醇下降 26%; 与高糖高脂饲料组比较, 饲高糖高脂饲料及番茄红素后大鼠血浆甘油三酯含量平均下降 24%, 高密度脂蛋白胆固醇含量平均增加 32%, 达正常水平。饲高糖高脂饲料后, 大鼠血浆凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间均较对照组明显缩短 ($P < 0.01$), 纤溶酶原激活物抑制剂 1 活性明显增加 ($P < 0.01$), 组织型纤溶酶原激活物活性无显著变化。饲高糖高脂饲料及番茄红素后, 大鼠血浆纤溶酶原激活物抑制剂 1 活性明显增加 ($P < 0.01$), 组织型纤溶酶原激活物活性增加 ($P < 0.01$), 凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间无明显变化。与高糖高脂饲料组比较, 饲高糖高脂饲料及番茄红素后, 大鼠血浆凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间均明显延长 ($P < 0.01$), 纤溶酶原激活物抑制剂 1 活性明显降低 ($P < 0.05$), 组织型纤溶酶原激活物活性增加 ($P < 0.01$)。结论 番茄红素能降低血脂水平, 使凝血系统活性降低, 纤溶系统活性增加。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Effects of Lycopene on Lipidemia, Blood Coagulation and Fibrinolysis in Experimental Hypertriglyceridemia Rats

DENG Zu Yue

(Zhejiang Provincial Institute for Drug Control, Hangzhou 310004, China)

[KEY WORDS] Hypertriglyceridemia; Lycopene; Lipidemia; Blood Coagulation; Fibrinolysis; Rats

[ABSTRACT] **Aim** To explore effects of lycopene (LP) on lipidemia, blood coagulation and fibrinolysis in experimental hyperlipidemia rats. **Methods** Experimental hypertriglyceridemia rats were intragastrically administrated with LP [20 mg/(kg·d)] or 0.5% carboxymethyl cellulose sodium [CMC-Na, 10 mL/(kg·d)] for 30 days. The levels of plasma triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) activity and tissue plasminogen activator (t-PA) activity were measured according to the direction of the kits. **Results** Feeding high carbohydrate and fat diet (HCFD) to rats, plasma TG was 1.95 times of the normal dietary rats. The plasma HDL of HCFD group was 26% lower than that of the control group. Feeding HCFD and LP to rats, plasma TG was 24% lower and plasma HDL was 32% higher than that of the HCFD group. The PT and APTT of HCFD group were significantly shorter than that of the control group ($P < 0.01$). The PAI-1 in HCFD group was higher than that of the control group ($P < 0.01$). The PAI-1 and t-PA of LP and HCFD group were higher than those of the control group ($P < 0.01$). The PT and APTT of the LP and HCFD group were significantly longer than those of the HCFD group ($P < 0.01$). The PAI-1 in LP and HCFD group was lower ($P < 0.05$) and the t-PA in LP and HCFD group was higher than that in the HCFD group ($P < 0.01$). **Conclusion** Lycopene could decrease level of plasma lipids and the activity of blood clotting system and enhance the activity of fibrinolysis system.

番茄红素(lycopene, LP)是一种重要的类胡萝卜素, 具有抗氧化、降脂、抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞间隙连接通讯、增强机体免疫、调节环加氧酶新陈代谢等功能。流行病学资料显示, 人体内 LP 含量过低

与某些慢性病如动脉硬化、糖尿病和癌症等的发生有关。Klipsteir-Grobusch 等^[1]研究了 55 岁以上的人群, 发现血清 LP 的水平与主动脉钙化呈负相关。郭守利等^[2]研究表明 LP 有明显的降血脂作用。沈涛等^[3]报道, 实验性高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)大鼠凝血系统活性增加, 纤维蛋白溶解系统活性降低, 使血液呈高凝状态。LP 对凝血系统

[收稿日期] 2005-08-09

[修回日期] 2006-05-06

[作者简介] 邓祖跃, 硕士, 主管药师, 从事生化药品的药理学研究, 电话为 0571-86467104, E-mail 为 dzy7017@163.com。

有无影响,在所查国内外文献中迄今尚无报道。为此,我们进行了这方面的研究工作。

1 材料和方法

1.1 试剂

茄红康宝软胶囊(内含 LP 3 mg/粒),由香港雷允上诵芬堂药铺有限公司提供,使用时取内容物用 0.5% 羧甲基纤维素钠(carboxymethyl cellulose sodium, CMC-Na)稀释至所需浓度。

1.2 实验动物及分组

健康雄性 Wistar 大鼠 48 只,平均体重 243.6 ± 56.0 g,由中科院上海实验动物中心提供。平衡饮食 1 周后随机分组:对照组饲正常饲料,大鼠基础一级饲料由浙江省药品检验所实验动物中心提供,糖、蛋白质及脂肪各占总热量的 62%、17% 及 21%,0.5% CMC 灌胃。④番茄红素组(LP 组)饲正常饲料,茄红康宝稀释液灌胃(LP 20 mg/kg)。(四)高糖高脂饲料组(high carbohydrate and fat diet, HCFD)饲高糖饲料,由普通基础饲料配置而成,糖、蛋白质及脂肪各占总热量的 79.2%、16.0% 及 4.8%,同时每天另灌喂熟猪油(20 g/kg)一次。0.5% CMC 灌胃。高糖高脂饲料+番茄红素组(HCFD+ LP 组)饲高糖饲料及熟猪油,茄红康宝稀释液灌胃。常规饮水喂食,并每日灌胃,观察 30 天。

1.3 样本采集

实验前晚禁食,饮水不限。乙醚麻醉,6.4% 枸橼酸钠抗凝(抗凝剂与全血比为 1:9),心脏取血,立即以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血浆备用。

1.4 血脂测定

按酶法(南京建成生物工程研究所试剂盒)以 CB171 半自动生化分析仪(美国)测定血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。

1.5 凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间测定

凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)按上海太阳生物技术公司试剂盒凝固法以 SPECTRAMAX190 酶标仪(美国)测定。PT 及 APTT 测定批内重复($n=20$)变异系数为 2.0% 及 2.4%,批间重复($n=5$)变异系数为 3.5% 及 3.6%。

1.6 组织型纤溶酶原激活物活性及纤溶酶原激活物抑制剂 1 活性测定

组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen acti-

vator, t-PA)活性及纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)活性按上海太阳生物技术公司试剂盒发色底物法以 SPECTRAMAX190 酶标仪(美国)测定。t-PA 及 PAI-1 测定批内重复($n=20$)变异系数分别为 2.6% 及 2.8%,批间重复($n=5$)变异系数分别为 3.5% 及 4.1%。

1.7 统计学处理

所有数据均采用 SPSS10.0 软件进行处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异检验用方差分析和 t 检验,相关分析用多元相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 番茄红素对实验性高甘油三酯血症大鼠血浆甘油三酯、总胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇含量的影响

与对照组比较,LP 组大鼠血浆 TG、TC、HDLC 差异无显著性;HCFD 组大鼠血浆 TG 含量平均升高 1.95 倍,HDLC 下降 26%,TC 水平差异无显著性;HCFD+ LP 组大鼠血浆 TG 含量平均升高 1.48 倍,TC 和 HDLC 差异无显著性。与 HCFD 组比较,HCFD+ LP 组大鼠血浆 TG 含量平均下降 24%,HDLC 含量平均增加 32%,达正常水平,而 TC 无明显变化(表 1)。

表 1. 番茄红素对实验性高甘油三酯血症大鼠血脂水平的影响($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

分 组	动物数	TG	TC	HDLC
对照组	12	0.44 ± 0.08	0.90 ± 0.12	0.34 ± 0.08
LP 组	12	0.46 ± 0.14	0.87 ± 0.22	0.32 ± 0.05
HCFD 组	12	0.86 ± 0.24^b	1.06 ± 0.21	0.25 ± 0.06^b
LP+ HCF 组	12	0.65 ± 0.18^{ac}	1.01 ± 0.19	0.33 ± 0.09^d

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与 HCFD 组比较。

2.2 番茄红素对实验性高甘油三酯血症大鼠血浆凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、组织型纤溶酶原激活物活性及纤溶酶原激活物抑制剂 1 活性的影响

与对照组比较,LP 组大鼠血浆的 t-PA 活性增加($P < 0.05$),PT、APTT 及 PAI-1 活性差异无显著性;HCFD 组大鼠血浆 PT 及 APTT 均较对照组明显缩短($P < 0.01$),PAI-1 活性明显增加($P < 0.01$),t-PA 活性无显著变化;HCFD+ LP 组大鼠血浆 PAI-1 活性较对照组明显增加($P < 0.01$),t-PA 活性增加

($P < 0.01$), PT、APTT 无显著变化。与 HCFD 组比较, HCFD+LP 组大鼠血浆 PT 及 APTT 均明显延长 ($P < 0.01$), PAF-1 活性明显降低 ($P < 0.05$), t-PA 活性增加 ($P < 0.01$, 表 2)。

表 2. 番茄红素对实验性高甘油三酯血症大鼠血浆凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、组织型纤溶酶原激活物活性及纤溶酶原激活物抑制剂 1 活性的影响

分 组	动物数	PT (s)	APTT (s)	t-PA (kIU/L)	PAF-1 (kAU/L)
对照组	12	16.4 ± 1.4	40.0 ± 1.2	0.39 ± 0.05	0.34 ± 0.13
LP 组	12	16.4 ± 0.4	38.5 ± 1.2	0.44 ± 0.05 ^a	0.36 ± 0.13
HCFD 组	12	13.9 ± 0.4 ^b	24.8 ± 1.2 ^b	0.41 ± 0.05	0.46 ± 0.13 ^b
LP+HCFD 组	12	15.4 ± 0.2 ^d	35.4 ± 1.0 ^d	0.72 ± 0.08 ^{bd}	0.42 ± 0.12 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与 HCFD 组比较。

3 讨论

血浆 TG 主要存在乳糜微粒及极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 中。外源性 (饲料) 脂肪在小肠形成乳糜微粒, 通过淋巴管进入血液循环。而糖类、脂肪酸等可在肝脏转化为内源性 TG, 以 VLDL 形式直接分泌入血。本实验通过给大鼠饲高糖饲料, 使 TG 以 VLDL 形式直接分泌入血, 形成内源性 HTG。通过灌喂猪油, 将外源性 TG 导入大鼠体内, 形成外源性 HTG。实验结果发现, 饲高糖和猪油后血脂明显升高, TG 含量平均升高 1.95 倍, HDLC 下降 26%, TC 水平差异无显著性, 这与沈涛等^[3]研究结果相似。说明已建立 HTG 大鼠模型。沈涛等^[3]研究发现, HTG 大鼠凝血系统活性增加, 纤维蛋白溶解系统活性降低, 使血液呈高凝状态。本实验结果发现, 饲 HCFD 后, 大鼠血浆 PT 及 APTT 均较对照组明显缩短, PAF-1 活性明显增加, t-PA 活性无显著变化。

郭守利等^[2]研究表明 LP 有明显的降血脂作用。

Nagasawa 等^[4]发现, 小鼠饲以一定量的 LP 可使血清中游离脂肪酸浓度降低。本实验中, 给大鼠饲以 HCFD 及 LP 后, 大鼠血浆 TG 含量明显下降, HDLC 含量增加。

邓祖跃等^[5]研究表明, HTG 患者血浆脂蛋白对血凝及纤溶的影响实质上是升高的脂蛋白及其氧化形式对血凝及纤溶的影响。Rao 等^[6]报道, 摄食 LP 可以有效抑制脂质、蛋白质和 DNA 的氧化, 明显减少血清中的脂质过氧化物如丙二醛。本实验中, 与 HCFD 组比较, HCFD+LP 组大鼠血浆 PT 及 APTT 均明显延长, PAF-1 活性明显降低, t-PA 活性增加。这可能是由于 LP 能降低血脂水平, 同时其本身作为强大的单线态氧自由基捕获剂, 其抗氧化能力很强, 能抑制自由基的产生并加快其清除, 降低了血浆中脂质的氧化, 从而降低了血脂对凝血系统的影响。本实验还发现正常大鼠饲 LP 后, 除血浆的 t-PA 活性增加外, 对血脂水平和凝血系统的其他指标都没有明显影响。由此可见, LP 对凝血系统的影响不仅因为其降脂和抗氧化功能, 也许其本身也有一定的作用, 其机制有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Klipstein-Grobusch K, Launer LJ, Geleijnse JM, Boeing H, Hofman A, Witterman JC. Serum carotenoids and atherosclerosis: the rotterdam study [J]. *Atherosclerosis*, 2000, **148** (1): 49-56
- [2] 郭守利, 王海霞, 王海燕, 林彦, 李涛, 潘洪志. 番茄红素对大鼠血脂水平的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2003, **13** (1): 35
- [3] 沈涛, 白怀, 刘秉文, 张祖辉. 实验性高甘油三酯血症大鼠凝血和纤溶的变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (3): 199-202
- [4] Nagasawa H, Mitamura T, Sakamoto S, Yamamoto K. Effects of lycopene on spontaneous mammary tumour development in SHN virgin mice [J]. *Anticancer Res*, 1995, **15** (4): 1173-1178
- [5] 邓祖跃, 刘秉文, 刘宇, 白怀, 张祖辉. 内源性高甘油三酯血症患者血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白对凝血和纤维蛋白溶解的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (2): 93-98
- [6] Rao AV, Afarwal SB. Bioavailability and in vivo antioxidant properties of lycopene from tomato products and their possible role in the prevention of cancer [J]. *Nutr Cancer*, 1998, **33** (10): 981-984

(此文编辑 许雪梅)