

- mor agent having steroid-like structure from vegetative wasp (tochukaso) [P]. JP; 9943698, 1990-02-25.
- [7] Lin C Y, Shao M S, Wang Z N. Active fractions of *Cordyceps sinensis* and method of isolation thereof [P]. US; 5582828, 1996-12-10.
- [8] Lin C Y. Method for separating active part of *Cordyceps sinensis* and medical use thereof [P]. CN; 1306964, 2001-08-08.
- [9] Lin C Y. (24R)-ergosta-7, 22-dien-3b, 5a, 6b-triol from *Cordyceps sinensis* for improving kidney function in renal diseases [P]. JP; 2002053488, 2002-02-19.
- [10] Jiang H, Liu K, Meng S, et al. Chemical constituents of the dry sorophore of *Cordyceps militaris* [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2000, 35(9): 663-668.
- [11] Prasat K, Juntira P, Palangpon K, et al. Bioactive naphthoquinones from *Coryceps unilateralis* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 52: 453-457.
- [12] Masakiko I, Morakot T, Yodhathai T, et al. Cordyanhydrides A and B: Two unique anhydrides from the insect pathogenic fungus *Cordyceps pseudomilitaris* BCC1620 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 1657-1660.
- [13] Masakiko I, Morakot T. Structure of cordypridones A-D, antimarial N-hydroxy- and N-methoxy-2-pyridones from the insect pathogenic fungus *Cordyceps nipponica* [J]. *J Org Chem*, 2001, 66: 4803-4808.
- [14] Seephonkai R. A new tropolone from the insect pathogenic fungus *Cordyceps* sp. BCC1681 [J]. *J Antibiotics*, 2001, 54(9): 751-752.
- [15] Noriko K, Shinzo M. Extraction of melatonin from cells or tissues [P]. JP; 110112252, 1999-01-19.
- [16] Tan D X, Reiter R J, Manchester L C. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger [J]. *Curr Topic Med Chem*, 2002, 2: 181-197.
- [17] Guo F C, Huo Y S, Tan D X, et al. Melatonin in Chinese medicinal herbs [J]. *Life Sci*, 2003, 73: 19-26.
- [18] See J R. Dietary supplement incorporating beta-sitosterol and pectin [P]. US; 5117016, 1991-06-19.
- [19] Tan D X, Manchester L C, Reiter R J, et al. Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products [J]. *Biol Signals Recept*, 2000, 9: 137-159.
- [20] Weng S C, Chou C J, Lin L C, et al. Immunomodulatory function of extracts from the Chinese medicinal fagus *Cordyceps cicadae* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 83: 79-85.
- [21] Hsu C C, Tsai S J, Huang Y L, et al. Regulatory mechanism of *Cordyceps sinensis* mycelium on mouse Leydig cell steroidogenesis [J]. *FEBS Lett*, 2003, 543: 140-143.
- [22] Kuo Y C, Tsai W J, Wang J Y, et al. Regulation of bronchoalveolar Lavage fluids cell function by the immunomodulatory agents from *Cordyceps sinensis* [J]. *Life Sci*, 2001, 68: 1067-1082.

## 茶多酚的研究进展

陈继英,郭嘉林,张存彦,王成港,王春龙\*

(天津药物研究院制剂研究中心,天津 300193)

茶叶系山茶科植物茶树的干燥嫩叶或叶芽,是一种传统的药食同源的天然保健饮品。茶叶中含有咖啡碱、茶多酚、维生素类、矿物质、氨基酸和脂多糖等物质,其中茶多酚(tea polyphenols, TP)是茶叶的主要生理活性成分。近年来,大量的研究发现,茶多酚具有抗肿瘤、降血脂、抗动脉粥样硬化、强心、抗心律失常、抗衰老和抗菌等多种生物活性,并且揭示这些生物活性均与其抗氧化作用有关。主要概述近年来有关茶多酚的药理、毒理和药动学方面的研究。

### 1 组成成分

茶多酚是天然植物茶叶中分离提纯的30多种酚类化合物的复合体,约占茶叶干物质总量的20%~30%。茶多酚类化合物包括黄烷醇、黄烷双醇、类黄酮和酚酸4类物质。黄烷醇即通常所称的儿茶素,约占茶多酚的70%。儿茶素主要包括表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、表没食子儿茶素(EGC)、表儿茶素没食子酸酯(ECG)、表儿茶素(EC)、没食子儿茶素和儿茶素,其中EGCG含量最高,约占儿茶素的80%<sup>[1]</sup>。

### 2 药理作用

2.1 抗氧化:茶多酚是一种优良的天然抗氧化剂,奥田拓男以大鼠肝线粒体和微粒体模拟体内脂质过氧化试验,结果(-)-EGCG的抑制效果比VC和VE高18倍和6倍。何碧

烟<sup>[2]</sup>等以猪油为实验油采用活性氧法(AOM,97.8℃)对茶多酚、2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)和叔丁基对苯二酚(TBHQ)的抗氧化性能进行了比较研究。实验结果表明:0.02%的TBHQ对猪油的抗氧化稳定因子F为4.9,略大于等量的茶多酚(F=4.4),二者都明显优于BHT(F=2.2)。茶多酚中等浓度各成分间的抗氧化力强度存在差异,依次为EGCG>EGC>ECG>EC。茶多酚是一种高效的复合抗氧化剂,其抗氧化性与各组份之间的协同作用密切相关,最佳组合为EGCG:ECG:EGC:EC=5:2:2:1。而且茶多酚和其他抗氧化剂也存在协同作用,如VC、VE、类胡萝卜素及谷胱甘肽等。这些协同作用增强了茶多酚的抗氧化效果。

目前,大量的实验研究表明,茶多酚具有的抗肿瘤、抗衰老和调血脂等多种药理活性都与茶多酚的抗氧化特性有着密切的关系,因此有必要了解其抗氧化机制<sup>[3]</sup>。

2.1.1 直接清除活性氧自由基:茶多酚结构中富含酚羟基,可提供活泼氢使自由基灭活,本身被氧化形成含有邻苯二酚结构的自由基而具有较高稳定性,因此茶多酚是一种能提供氢的自由基清除剂。茶多酚对无机自由基·OH、O<sup>·-</sup>和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>等活性氧以及有机自由基包括多元不饱和脂肪酸的氧化产物ROO<sup>·</sup>和RO<sup>·</sup>等起着不同的抗氧化效果——预防性抗氧化和链阻断式抗氧化作用<sup>[4]</sup>。

2.1.2 抑制脂质过氧化反应:体内产生的自由基极易侵害细胞脂质中的不饱和脂肪酸形成脂自由基,从而引起脂质过氧化反应。茶多酚不仅可清除链引发阶段的·OH、O<sup>-</sup>等自由基,而且还是断链型抗氧化剂,可清除链反应中间产物脂过氧自由基和烷氧自由基,从而阻止脂自由基的传播扩增。此机制在解释茶多酚具有调血脂和防治动脉粥样硬化等心脑血管方面的药理作用起着举足轻重的作用。

2.1.3 茶多酚与诱导氧化的过渡金属离子络合:茶多酚具有邻苯二酚结构,有较强的络合金属离子的性能。过渡金属如铁、铜等是许多自由基产生过程的催化剂。如Fe<sup>2+</sup>介导脂质过氧化,也是·OH等自由基产生的媒介物,而茶多酚可螯合Fe<sup>2+</sup>,使之形成无活性的铁复合物,从而影响氧化过程。

2.1.4 激活细胞内抗氧化防御系统:细胞内存在抗氧化防御系统,可及时清除体内过剩的自由基,维持自由基的动态平衡。这些抗氧化防御系统主要包括抗氧化酶(超氧化物歧化酶SOD、过氧化氢酶CAT、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽硫转移酶等)和一些低分子化合物(VE、VC和谷胱甘肽等),而茶多酚在抗氧化作用上与以上物质具有协同作用,能够更好地发挥防御系统的作用,维持体内自由基的动态平衡。

2.2 调血脂:茶多酚能较全面的调整血脂尤其是降低血清TG(甘油三酯)、TC(总胆固醇)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的含量,升高高密度脂蛋白。胆固醇(HDL-C)水平,提高SOD活性,抑制脂质过氧化物酶(LPO),使血黏度、血小板聚集率和HCT(红细胞压积)下降,凝血时间延长,脱辅基蛋白A<sub>1</sub>/脱辅基蛋白B<sub>100</sub>(apoA<sub>1</sub>/apoB<sub>100</sub>)、AI(动脉硬化指数)和R-CHD(冠心指数)趋于正常水平,从而对预防和治疗动脉粥样硬化起到重要的作用。何冰等应用茶多酚对实验性高脂血症大鼠的降脂作用进行了研究,结果表明,茶多酚具有降低高血脂大鼠TC及TG含量、提高HDL-C含量及卵磷脂胆固醇乙酰转移酶活性的作用,同时,能明显阻碍高脂血症大鼠血浆及肝脏中LPO的形成,且能抑制血小板聚集。另外茶多酚是低密度脂蛋白氧化的强抑制剂,能有效地抑制LDL的氧化修饰,对动物粥样硬化形成的影响因素有一定的抑制作用。柯荣胜等<sup>[5]</sup>研究了茶多酚对高脂血症患者血脂和载脂蛋白水平的影响。结果表明,po茶多酚150mg/d具有明显降低高血脂症患者血清TC、TG、LDL-C、apoB,升高HDL-C、apoA的作用,其疗效优于po吉非罗齐120mg/d。在茶多酚对血液成分影响的临床研究中发现,po茶多酚不但可有效降低受试者的血清胆固醇和甘油三酯及提升高密度脂蛋白水平,而且还对外周血的血细胞(包括红细胞、白细胞和血小板等)计数无显著影响,并具有轻微降低纤维蛋白原的作用<sup>[6]</sup>。上述结果表明,1天3次,每次po茶多酚300mg,不仅安全,而且相当有效。

2.3 抗病毒、抗菌作用:进行茶多酚抗流感病毒A3型的实验研究中发现,茶多酚与流感病毒A3混合培养条件下,具有显著降低病毒活性、抑制病毒增殖的作用,其作用随药物浓度的增加而相应增强<sup>[7]</sup>。张国营等用绿茶及茶多酚对人轮状病毒进行了细胞培养试验,结果表明,绿茶和茶多酚稀释

质量浓度分别在1:100和1:8时,表现对该病毒的完全抑制作用,使正常细胞不受病毒侵袭。此外,还发现茶多酚与来硒酸钠联合对EBV抗原表达具有抑制作用;日本学者研究还发现茶多酚类物质是一种新型HIV-1逆转录酶的强抑制剂,可能在对艾滋病的治疗起一定作用。

茶多酚作为一种广谱、强效、低毒的抗菌药已被世界上许多国家的学者所公认。在众多的抗菌试验中,人们发现它对普通变形杆菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、变形链球菌、肉毒杆菌、乳酸杆菌、霍乱弧菌和口腔变链菌等许多致病菌,尤其是对肠道致病菌具有不同程度的抑制和杀伤作用。同时它还能有效地防止耐抗生素的葡萄球菌感染,对于溶血素也具有抑制活性。此外,茶多酚对能引起人体皮肤病的病原真菌,如头部白癣、斑状水泡白癣、汗状泡白癣和顽癣等寄生性真菌也具有很强的抑制作用。茶多酚还可以对肠道内的有益菌起着保护作用。

2.4 抗肿瘤作用:据国内外文献报道,茶多酚在体外表现为抗突变作用,能抑制啮齿类动物由致癌物引发的皮肤、肺、前胃、食道、胰腺、前列腺、十二指肠、结肠和直肠肿瘤等。目前认为,茶多酚抑制肿瘤的机制主要有以下几种:①抗氧化、清除自由基。②阻断致癌物的形成和抑制体内的代谢转化。茶多酚能阻断具有强致癌作用的亚硝基化合物在体内的合成,进一步抑制亚硝基胺类化合物的致癌作用。③抑制具有促癌作用的酶的活性,如抑制端粒酶的活性而实现其抗癌活性。④提高机体免疫力。⑤对肿瘤细胞多药耐药性的逆转作用。⑥对PT孔道(线粒体通透性改变孔道)开放的影响。推测茶多酚可能直接作用于PT孔道的蛋白质组分,从而调控线粒体通透改变孔道的开放,保护线粒体免遭破坏。⑦抑制肿瘤细胞DNA的生物合成。茶多酚在肿瘤细胞中可诱使DNA双带断裂,表现出茶多酚浓度和DNA双带断裂程度之间的正相关关系。因而可抑制肿瘤细胞DNA的合成,进一步抑制肿瘤的生长和增殖。

2.5 其他作用:茶多酚是一种天然的抗氧化剂,具有显著的抗氧化作用,可消除人体内产生过多的自由基,保护细胞膜的结构,减缓人体衰老,延长人体寿命。茶多酚对皮肤具有独特的保护和治疗作用<sup>[8]</sup>,能有效的防止紫外线对皮肤的损伤,还有防衰去皱、清除褐斑、预防粉刺、防止水肿和抗过敏等作用。此外茶多酚还具有改善慢性肾功能衰竭和肾小球肾炎的作用,以及调节免疫的作用。

## 2.6 毒性作用

2.6.1 急性毒性作用:宋小鸽等对小鼠进行了茶多酚的急性毒性实验,结果发现茶多酚的LD<sub>50</sub>为2.499g/kg,毒性极低,是一种安全的药物。

2.6.2 长期毒性作用:对家犬以大、中、小3个剂量分别连续饲喂茶多酚90d,观察到服药前、服药中和停药后家犬的活动情况、毛发、粪便、心电图、血尿常规、各项生化指标均未见异常,从而提示茶多酚毒性极低,是一种安全的药物<sup>[9]</sup>。杨解人等做了类似的实验也得出同样的结论,并且认为茶多酚对家犬无毒反应剂量大约为125mg/(kg·d)。

### 3 茶多酚的药动力学

近年来,国内外研究者对茶多酚的药动力学也进行了一系列的研究,并取得了一些令人鼓舞的成果。Donovan 等<sup>[10]</sup>发现肠道微生物群对茶多酚在体内的分解代谢起着非常重要的作用。对茶多酚中的EGCG在人体内的生物转化的研究中发现:在受试者的血浆和尿液中检测到EGCG的原形和它的主要代谢产物4',4"-dimethyl-EGCG,它们的半衰期分别是(2.7±0.9)h和(4.1±0.8)h<sup>[11]</sup>。给志愿者静脉注射DGT(去咖啡因的绿茶)25 mg/kg后,EGCG、EGC和EC的血浆浓度符合二室模型<sup>[12]</sup>。它们的β相半衰期( $t_{1/2}\beta$ )分别是212、45和41 min,清除率(CL)分别是210、710和1 319 mL/(min·kg),表观分布容积分别为115、211和3.6 dL/kg。EGC、EC的 $k_{12}$ 、 $k_{21}$ (中央室与周围室间的分布速率常数)相似,但EGCG的 $R_{12}$ 比 $R_{21}$ 高3倍,提示EGCG更易分布于周围室。EGCG的 $t_{1/2}\beta$ 较长,CL较小,提示EGCG比EGC和EC在体内能停留更长时间。

### 4 展望

研究显示饮用绿茶后血液中儿茶素浓度较低,生物利用度不高。但有研究发现口服茶多酚制剂后茶多酚的生物利用度较高。市场上以茶多酚为主要原料的药品有心脑健片及胶囊,主要用于治疗心脑血管系统的疾病,剂型单一,适用症较少。因此,开发生物利用度高和适用症广的茶多酚新制剂是现阶段研究茶多酚的热点课题。

(上接第1083页)

提供方便、快捷、可视化的基地生产全过程、透明化展示,自觉接受社会监督、指导,也充分展示企业的诚信、自信,大大增进基地GAP实施的可信度。展示的内容包括:基地执行的SOP规范、基地生产进展的全过程、监测的各种参数的图形显示、基地各典型阶段及当前风貌的视频展示。让GAP网站成为GAP的宣传阵地、GAP基地风貌的展示窗口、与同行和协作伙伴交流GAP实施的园地。工作的质量和进展以图形方式动态展现,不仅可以使管理者和操作者都清楚的看到基地种植的工作和进展,还可以使管理置于更广泛的监督之下。基于Web的系统结构和规范而完整的文档管理、查询为管理者提供了另一种可视化和准确了解工作状况的手段。对气候、大气、水质、土壤、病虫害及有害物等因素的监测尽可能的采用集中管理和自动/半自动化的方式,以使数据真实、可靠、及时、高效。

2.2.5 构建并逐步完善以集中数据库为数据分析、数据挖掘子系统:我国数千年的中药材种植史为我

### References:

- [1] Graham H N. Green tea composition, consumption and polyphenol, chemistry [J]. *Prev Med*, 1992, 21: 3341.
- [2] He B Y, Ou G N. Study on the compared antioxidation activity of tea polyphenols, BHT and TBHQ [J]. *J Jimei Univ-Nat Sci* (集美大学学报·自然科学版), 1999, 4(3): 40-41.
- [3] Shi X Y. The antioxidation and mechanism of tea polyphenols [J]. *Foreign Med Sci—Sec Pharm* (国外医学·药学分册), 1998, 25(4): 196-198.
- [4] Chen Y S, Zhang Y P. The antioxidation of tea polyphenols [J]. *Chin J Nephrol*, (中华肾脏病杂志), 1998(1): 65-67.
- [5] Ke Y S, Zhao Z D, Cao H, et al. Clinical investigation of tea polyphenols on the level of serum lipid and lipoprotein [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1999, 24(5): 310-312.
- [6] Peng Z P, Ch P X, Ge Y, et al. Clinical investigation of tea polyphenols on blood cells and fibrinogen [J]. *Chin J Coal Med* (中国疗养医学), 2001, 10(5): 43-44.
- [7] Peng H Q, Cai W M, Xiang X, et al. The anti-influenza virus A3 action *in vitro* of tea polyphenols [J]. *J Tea Sci* (茶叶科学), 2003, 23(1): 79-81.
- [8] Hu X F, Yang X Q, Chen L J. The protective and therapeutic effect on skin of tea polyphenols [J]. *J Fujian Tea* (福建茶叶), 2000 (2): 44-45.
- [9] Zhao Y N, Ke Y S, Zhe Q S, et al. Study on tea polyphenols long-term toxicity of dogs [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther* (中国临床药理学与治疗), 2000, 5(1): 43-46.
- [10] Donovan J L, Crespy V, Manach C, et al. Catechin is metabolized by both the small intestine and liver of rats [J]. *Nutrition*, 2000, 13(1): 1753-1757.
- [11] Meng X F. Identification and characterization of methylated and ring-fission metabolites of tea catechins formed in humans, mice, and rats [J]. *Chem Res Toxicol*, 2002, 15(8): 1042-1050.
- [12] Chen L S. Absorption, distribution, and elimination of the tea polyphenols in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(9): 1045.

国的中药材种植的科学化、规范化提供了坚实的基础,它也是当前实施GAP的基本保证。然而要使中药种植在更高的台阶上继续发展,中医中药大步的走向世界,那么基于充分的科学数据积累、分析、挖掘并与传统经验和历史数据相融合则是必经之路。该子系统将使GAP支撑系统成为一个融管理、控制、辅助决策为一体的完整系统。力图以实际数据为依据,经过不断的数据积累、数据分析和数据挖掘,不断优化、规范、标准化药材种植的管理和质量保障规程,并为种质的筛选与优化、基地生态环境的优选和保护提供更加科学的依据。

### 3 展望

近年来,GAP实施技术是国内一个研究热点,国家也一直在大力推动企业信息化建设,实践表明,信息化可以大大加快企业现代化的步伐。只要大胆采用信息技术,同样可以有力推动GAP实施的不断深化。只是必须从中药材种植企业的实际出发,走出一条适合于该行业特点的信息化之路。