

毒性又小,建议药典收载木通科的木通作为木通正品,以免误用。

5.3 我国药典(1995年版)一部^[9]收载了8个含有关木通的成药,分别是:安阳精制膏、大黄清胃丸、导赤丸、分清五淋丸、妇科分清丸、龙胆泻肝丸、小儿金丹丸和跌打丸等。患者若长期服用这些药品很可能引起肾衰竭的不良反应。建议对这8个成药重新进行安全评价,以确保用药安全,并将8个成药中的关木通以木通科的木通代替。

5.4 建议对含有马兜铃酸的其它中药如广防己、马兜铃等进行必要的安全评价并制订出用药指导原则,以减少不良反应的发生。

5.5 加强中药不良反应的研究和监测,为安全使用中药提供准确的依据。

致谢: 本文部分研究经费由香港工业支援资助计划(AF/281/97)提供。

参 考 文 献

1 Graham M L, *et al.* Lancet, 1999, 354: 9177
2 Mengers U, *et al.* Arch Toxicol, 1993, 67(5): 307
3 Stiborova M, *et al.* Exp Toxicol Pathol, 1999, 51(4-5): 421

4 曾美怡,等. 中药新药与临床药理, 1995, 6(2): 48
5 吴松寒. 江苏中医, 1964, (10): 12
6 洪用森,等. 浙江中医杂志, 1965, 8(12): 32
7 谢宗万. 中药通报, 1986, 11(5): 269
8 楼之岑,等. 常用中药材整理和质量研究. (北方编第3册). 北京: 中国协和医科大学、北京医科大学联合出版社, 1996: 47
9 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典一部, 1995年版. 广州: 广东科技出版社, 1995: 26; 北京: 化学工业出版社, 1995: 124
10 日本公定书协会. 第十一改正日本药局方. 东京: 广川书店, 1986: 1412
11 郑占虎,等. 中药现代研究与应用(第一卷). 北京: 学苑出版社, 1997: 945
12 徐国钧,等. 中国药材学. 北京: 中国医药科技出版社, 1996: 709, 713, 714
13 张卫华. 中国药学杂志, 1989, 24(10): 594
14 马红梅,等. 中药新药与临床药理, 1999, 10(3): 156
15 周方钧,等. 中华肾脏病杂志, 1988, 4(4): 223
16 Cosyns J P, *et al.* Kidney Int., 1994, 45(6): 1680
17 Cosyns J P, *et al.* Arch. Toxicol., 1998, 72(11): 738
18 李 锋,等. 中国中药杂志, 1999, 24(7): 692
19 刘金生,等. 江西中医药, 1984, (5): 313
20 刘金渊,等. 中国中药杂志, 1994, 19(11): 692
21 段新亚,等. 中华肾脏病杂志, 1992, 8(1): 53
22 Levi M, *et al.* Pharm World Sci, 1998, 20(1): 43

(1999-09-27收稿)

茶儿茶素的药效研究概况

天津医科大学药理教研室(300070) 方 芳* 崔志清 韩永晶

摘 要 对近年来茶儿茶素在抗肿瘤、抗基因突变、抗菌消炎、抗动脉粥样硬化等方面的药效及机制研究作一综述。发现茶儿茶素是一类有开发利用价值的药物。
关键词 茶儿茶素 抗肿瘤 抗动脉粥样硬化 抗菌消炎 自由基

饮茶在我国已有数千年历史,至今茶仍是一种风靡全球的保健饮料。自从1929年日本人首先从茶中提取分离出茶儿茶素以来,许多专家和学者对茶儿茶素进行了研究,特别是近年来应用现代科学技术,发现茶儿茶素具有抗肿瘤、抗基因突变、抗菌消炎、抗动脉粥样硬化等多种生物学功能。笔者就其药效及机制研究作一综述。

1 结构和性质^[1]

茶儿茶素是茶叶多酚类物质的主要成分,约占多酚类的80%,属黄烷醇类。由于加工炮制方法不同,绿茶的化学组成成分与鲜茶相近似,而红茶、乌龙茶等的茶儿茶素含量有所下降。茶儿茶素基本结构是α-苯基苯并吡喃,其中又分为酯型和非酯型,

结构的主要区别在于羟基取代的数量和位置不同。主要有没食子酸没食子酰表儿茶素(EGCG)、没食子酰表儿茶素(EGC)、没食子酸表儿茶素(ECG)、表儿茶素(EC)、没食子酰儿茶素(GC)等。其中以EGCG为最重要成分,含量占黄烷醇的50%。

茶儿茶素结构中含有多个酚羟基,易溶于水,容易被氧化成醌类而提供H⁺,有显著的抗氧化作用,抗氧化能力为EGCG> ECG> EC。茶叶中抗氧化有效成分主要为茶多酚、Vit C和Vit E,其中占茶叶干物20%~30%的儿茶素清除自由基的作用最强,1 mol可清除2 mol自由基。阎玉森等研究证明茶儿茶素能与体内自由基结合,清除活性氧在体内与细胞色素P₄₅₀系统形成的羟自由基,尤其是抑制

* Address: Fang Fang, Department of Pharmacology, Tianjin University of Medical Sciences, Tianjin

细胞色素 P₄₅₀系统参与亲电子代谢物的形成。这可能是因为 EGCG 和 ECG 的氧化还原电位较低,易参与辅酶 II 的电子传递链所致^[2]。另有报道,茶儿茶素对单线态氧、烷基过氧化自由基^[3]及多种物质产生的自由基有较强清除作用^[4]和对抗自由基引发的脂质过氧化作用,体内给茶儿茶素可使 MDA 降低 60%。

2 药效实验研究

2.1 抗肿瘤、抗突变作用:大量的实验研究表明,茶儿茶素对多种致癌物诱发的多种肿瘤、体外肿瘤以及转移性肿瘤均有抑制作用。0.15% 绿茶儿茶素可抑制诱癌物(DEN)和促癌物(PB)的致肝癌作用,促癌前病变的酶变灶数目、总面积显著低于单纯致癌物组,对实验性肝癌形成的启动和促进阶段均有明显抑制作用。C3H/Ne Ncrj 小鼠饮用 0.05% 和 0.1% EGCG 后其自发性肝癌发生率降低,每鼠自发性肝肿瘤的平均数目减少^[5]。绿茶儿茶素抑制氮甲基咪唑吡啶对 F344 雌性大鼠乳癌的诱发作用,提高其存活率^[6]。范贤骏等人研究绿茶茶儿茶素在一定剂量和作用时间下能抑制体外培养的肿瘤细胞的生长,且不同细胞对儿茶素的敏感性不同,提示可能与细胞恶性程度或种属有关^[7]。另外,绿茶儿茶素 EGCG 可抑制前列腺癌细胞株及人乳癌细胞株 MCF-7 在 BALB/C 裸鼠体内的生长,并使已生长的移植瘤快速回缩^[8]。绿茶儿茶素还有明显抑制黄曲霉素 B₁(AFB₁)诱导的鼠伤寒沙门氏菌回复突变作用,抑制率可达 70%^[9]。在研究其对入肺癌细胞株 PC-9 时发现茶儿茶素能增强抗肿瘤药的作用,而且混合的茶儿茶素作用大于各单体^[10]。

茶儿茶素抗癌、抗突变的机制主要有以下几个方面:(1)对抗自由基:自由基造成机体核酸、蛋白质代谢异常,与肿瘤的发生、发展有关。给大鼠饮用 EGCG 2 周后腹腔注射致癌物 2-亚硝基丙烷,检测发现其能抑制肝细胞核 8-羟脱氧鸟苷的形成及血清氨基酸转移酶、乳酸脱氢酶、肝组织脂质过氧化物的升高,抑制肝细胞变性。提示茶儿茶素抑瘤作用与抗氧化、清除自由基有关^[11]。(2)阻断亚硝胺合成:茶叶中阻断亚硝胺合成的主要成分是茶多酚,尤为儿茶素。茶儿茶素的阻断能力与 NO₂ 摩尔比与本身的抗氧化能力有关,阻断能力为 EGCG> ECG, ECG> EC。通过检查合成亚硝胺的量,发现 6 种茶儿茶素特别是 EGC 能阻止亚硝基化,且强于 Vit C,而茶叶提取物的抑制作用大部分也归于茶儿茶素,这种抑制作用是通过亚硝酸盐与茶儿茶素快速

反应达到的^[12]。(3)影响多种代谢酶活性:EGCG 可抑制生长因子和肿瘤促进剂等作用于酪氨酸蛋白激酶的信号传导通路,抑制蛋白酪氨酸激酶的活性,从而使某些酪氨酸蛋白不能磷酸化,抑制细胞生长^[13];还可抑制肺癌细胞胶原酶的活性,使肺癌 LL2 和 LU3 细胞的分泌减少而抑制其转移和浸润^[14]。(4)增强免疫功能:绿茶儿茶素不仅有明显的抗癌作用,还兼有增强肿瘤的特异性和非特异性免疫作用。体内研究表明绿茶儿茶素能明显增加 NK 细胞活性,并与 γ IL-2 协同诱导 LAK 细胞活性,增加特异性 CTL 的诱导,增加 IL-2 分泌和 IL-2 mRNA 表达,从而增加小鼠的肿瘤免疫反应^[15]。(5)调节基因表达及诱导凋亡:研究表明,茶儿茶素可诱导胃癌细胞的凋亡,可观察到用 EGCG 治疗的细胞中有凋亡小体^[16]。用 TPA 和 复合标儿茶素处理 BALB/3T3 小鼠成纤维细胞,显示复合标儿茶素抑制 TPA 激活的 c-fos, c-myc 癌基因的表达,而对抑癌基因(Rb)有正调控作用。此外,茶儿茶素还抑制表皮癌细胞、白血病细胞的 DNA 合成^[17,18]。

大量的体内、外研究显示茶儿茶素,尤其是含有没食子酰基的 EGCG 能抑制肿瘤发生的启动、促进等不同阶段,对肿瘤具有明显的预防作用,但对肿瘤发生部位、肿瘤类型及发生阶段有特异性,还值得更深入研究。

2.2 降压、降糖、降血脂和抗动脉粥样硬化作用:茶儿茶素对机体的脂肪代谢起重要作用,能防止血液中胆固醇及其它烯醇类和中性脂肪积累。茶儿茶素的结构与 Vit P 相似,已证明其具有 Vit P 效应,能促进 Vit C 的吸收,调节血管通透性,增加毛细血管壁弹性。动物实验表明含有茶儿茶素的绿茶提取物可降低血清总胆固醇和低密度脂蛋白的含量。另有报道,茶儿茶素通过与胆固醇结合,减少胆固醇的吸收,降低 HMG-Co A 还原酶活性,使胆固醇转变成胆汁酸^[19]。茶儿茶素一方面能控制胆固醇的氧化,使酸败物形成量减少,抑制脂质物在血管壁沉积;另一方面阻止食物中不饱和脂肪酸的氧化,不饱和脂肪酸能促进胆固醇转化成胆酸,从而减少血清胆固醇含量及保持脂质在动脉壁的进入和移出的正常动态平衡。给大鼠喂茶黄烷醇 0.1~0.2 g/d,共 75 d,结果表明,给药组与高胆固醇所致的动脉硬化模型组相比,茶黄烷醇可使动物的血总脂、胆固醇和磷脂含量明显降低,前 β 脂蛋白电泳值降低,血小板最大聚集波明显降低,观察到动脉硬化范围减少,厚度变薄,心肌血管阻塞程度减轻^[20]。

茶儿茶素能通过络合血管紧张素转化酶 (ACE)的金属辅基锌离子而抑制 ACE的活性,达到降压的目的。EGC EGCG对自然高血压大鼠有降低血压的作用,实验组血压比对照组低 14%~17%。动物实验发现茶儿茶素能降血糖,增加肝糖元的合成,减少其分解,10 mg/(kg·d)时降糖作用最大,超过这个剂量活性下降^[21]。

2.3 抗菌消炎、抗病毒作用:茶儿茶素能抑制葡萄糖基转移酶,减少葡聚糖的生成量,干扰菌体需糖粘连,实验表明其明显影响变形链球菌的生长、产酸和对玻棒的粘附,而且随着浓度的上升,对变形性链球菌的生长抑制越明显,最佳的抑菌浓度为 0.25%~0.5%。变形性链球菌是主要的致龋菌,Suchiya研究发现茶儿茶素可以降低龋菌的蚀斑,对肝细胞有保护作用^[22]。

茶儿茶素有抗炎效应。研究表明绿茶儿茶素 EGCG 能降低紫外线辐射造成的皮肤炎症和白细胞的渗出。肿瘤坏死因子 (TNF- α) 在炎症中起了重要作用。NF- κ B 为一种对氧敏感的核转录因子,控制着多种基因包括 TNF- α 基因的表达,茶儿茶素能降低脂多糖诱导的 TNF- α 含量,同时可抑制 RAW264.7 细胞的 TNF- α mRNA 的表达和 NF- κ B 结合活性。表明茶儿茶素的抗炎作用是通过阻断 NF- κ B 活性使 TNF- α 基因表达降低而达到的^[23]。在慢性炎症中,细胞因子诱导产生 NO, EGCG 能抑制脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠腹膜炎细胞产生的亚硝酸盐^[24]。另有报道,茶儿茶素能抑制诱导型 NO 合成酶基因的表达和酶活性,提示可能是其抗炎机制之一。

在筛选抗 HIV 的药物中发现 EGCG 和 ECG 是 HIV 逆转录酶的强效抑制剂,IC₅₀ 分别为 0.006 6 及 0.84 μ mol/L, EGCG 的抑制作用比治疗 HIV 的首选药 AZT 的三磷酸化合物 AZTTP 还要强。动力学研究表明,EGCG 是 HIV 逆转录酶底物 dTTP 的非竞争性抑制剂,是模板 (rA) (dT) 12-18 的混合型抑制剂^[25]。

2.4 其它作用:茶儿茶素因抑制黄嘌呤氧化酶减少尿酸形成,可用于治疗痛风^[26];绿茶儿茶素的清除自由基作用可降低癫痫大鼠的感觉运动皮层中氧化产物的增加,同时可增加过氧化培养中 SOD 的活性,提示可预防癫痫^[27];另有研究报道了茶儿茶素能改善小鼠脑缺血再灌注后自由基引发的学习记忆功能和保护培养的新生小鼠脑细胞免受葡萄糖氧化

酶诱导死亡^[28]; Matsuo 等研究发现茶儿茶素能抑制大鼠腹膜渗出细胞释放的白三烯和组胺, EGCG > ECG > EGC, 这些结果提示茶儿茶素可能参与过敏反应^[29]; 辐射射线引起体内生物分子和水分子均裂,产生大量自由基导致过氧化损害。通过对闭环和开环 DNA 比率分析,揭示茶儿茶素 (L-EGCG) 有对抗 β 射线诱导的 DNA 断裂作用并呈剂量依赖关系,这种保护作用是通过清除自由基达到的,表明儿茶素能中止自由基氧化链,提高机体酶活力,对抗辐射作用^[30]。

3 小结

综上所述,茶儿茶素具有广泛的生物学活性,其抗氧化及清除自由基的性质在多种疾病的实验研究中起了重要作用。目前大多数研究停留在动物实验、药效机制研究或体外模拟实验上,其各种药理作用还有待于在临床证实。从茶叶中提取纯化天然的茶儿茶素用于临床治疗各种疾病,对提高人类的健康、延缓衰老将有重要意义。

参考文献

- Graham H N. *Pre Med*, 1992, 21: 334
- 阎玉森,等. 中华预防医学杂志, 1993, 27(3): 129
- Nakao M, *et al.* *Phytochemistry*, 1998, 49(8): 2379
- Guo Q, *et al.* *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1427(1): 13
- Nishida H, *et al.* *Jpn J Cancer Res*, 1994, 85: 221
- Hirose M, *et al.* *Carcinogenesis*, 1995, 16(2): 217
- 范贤骏,等. 中华肿瘤杂志, 1992, 14(3): 190
- Liao S, *et al.* *Cancer Lett*, 1995, 96: 139.
- Choi J S, *et al.* *Arch Pharm Res*, 1994, 17(2): 71
- Suganuma M, *et al.* *Cancer Res*, 1999, 59(1): 44
- Chung F L, *et al.* *Ann N Y Acad Sci*, 1993, 686: 186
- Tanaka K, *et al.* *Mutat Res*, 1998, 412(1): 91
- Kenneedy D O, *et al.* *Chem Biol Interact*, 1998, 110: 159
- Sazuka M, *et al.* *Biosci Biotechnol Biochem*, 1997, 61(9): 1504
- 罗利群,等. 中国免疫学杂志, 1995, 11(5): 294
- Basami H, *et al.* *Oncol Rep*, 1998, 5(2): 527
- Liang Y C, *et al.* *J Cell Biochem*, 1997, 67(1): 55
- Otsuka T, *et al.* *Life Sci*, 1998, 63(16): 1397
- Valsa A K, *et al.* *Indian J Physiol Pharmacol*, 1998, 42(2): 286
- 程秀娟,等. 吉林中医药, 1993, 5: 45
- Valsas A K, *et al.* *Indian J Biochem Biophys*, 1997, 34(4): 406
- Tsuchiy H. *Pharmacology*, 1999, 59(1): 33
- Yang F, *et al.* *J Nutr*, 1998, 128(12): 2334
- Chan M M, *et al.* *Cancer Lett*, 1995, 96(1): 23
- 陶佩珍,等. 中国医学科学院学报, 1992, 10(5): 334
- Aucamp J, *et al.* *Anticancer Res*, 1997, 17(6D): 4381
- Yoneda T, *et al.* *Biochem Mol Bio Int*, 1995, 35(5): 995
- Matsuoka Y, *et al.* *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 274(2): 602
- Matsuo J, *et al.* *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 1996, 32(6): 340
- Yoshioka H, *et al.* *Biosci Biotechnol Biochem*, 1997, 61(9): 1560

(1999-11-23收稿)