

产生重大的影响。我国现在运用的中药绝大部分为人工栽培的品种,经多年繁衍,其药性和有效成分就会发生变化。如栽培的柴胡、板蓝根、三七、首乌、地黄等,因种植地域的不同,其活性成分就大相径庭,严重影响疗效,这就是人工栽培中出现的问题。另外,在长期的中药材种植中,难以解决的问题主要有品种种质老化、病毒寄生蔓延、种植费工费时、繁殖系数低下等。这些问题很难适应当前正在进行的开设生产基地,发展药材生产的趋势。如果引进和利用生物工程中的基因和细胞工程技术,这些悬而未决的难题就可以迎刃而解。另一方面可运用基因工程技术培育出抗病毒、抗虫害的新型中药材品种,以减少农药的施用,进一步杜绝农药和重金属的污染,保证中药使用的安全可靠,促进中药进入国际市场。

2.2 严格中药材种植管理,尽快建立中药材质量标准:中药材产业化必须建立在依法治药的基础上,确立中药材安全监督机制,对中药材生产种植过程中普遍存在的问题,以法律条文的形式,加以规范和约束。适当的范围内,加快GAP的认证速度和广度,并根据实际情况,加以调整和完善,使GAP的认证工作有序、合理、公正的进行下去,使中药材的种植有法可依,实现其规范化、规模化和标准化。

2.3 规范中药材炮制方法:依法对中药材进行加工炮制,规范炮制方法,确保炮制品质量,这也是保证中药安全有效的重要保证之一。

2.4 以中医现代化促进中药现代化:中药的现代化,离不开中医的现代化。因为中药理论的形成和发展,是建立在中医理论基础上的。因此,中药临床的安全性,表现在正确运用中医药理论,深入理解中医辨证施治的精髓,根据各种临床症状,以中医治则为依据,正确制定处方和用药。在论治效果的评估体系中,应该考虑到:针对疾病公认的常规标准;构成证候的若干指标变化的评定标准;患者生存质量的综合评估。

同时根据治疗目标的差异,分别计算病、证疗效的权重,根据不同的治疗重点,综合评估临床疗效,形成综合的评估体系。

2.5 完善中药临床不良反应监督机制:在临床实践中,不断建立中药的不良反应监督机制,认真总结和避免中药的滥用。在中药日益为国际社会所接受的今天,注意宣传中医的理论和合理使用中药,不仅是保证用药安全的有力措施,也是中药能否走向世界的根本保障。认真学习发达国家的先进经验,尽早建立起我国药品不良反应监控网络,对由于个体差异引起的严重不良反应,应该及早上报,决不隐瞒。总之,在中药临床应用过程的每个环节,必须严格做到有法可依,执法必严,违法必究。

2.6 加强剂型、合理用药对中药安全性影响的研究:必须选择适宜的剂型,并确定安全有效的制剂方法,特别是对于一些特殊的剂型,要严格控制其质量标准,最大限度地消除可预见的不良反应发生率。在中药的联合应用过程中,尽量收集其配伍实验资料,如果资料不全,但是临床应用确有必要,要采取正确的防范措施,如间隔用药等方案来确保用药的安全性。而对于报道中,明确不可以配伍应用的,要绝对避免联合应用。

3 结语

中药的安全性问题是中药能否健康、持续、高速发展下去的关键之所在,涵盖中药的种植、生产、使用等各个环节。面对新的发展机遇,中药必须走出安全高效的路子,在保证用药安全的基础上,谋求更大的发展空间和加大发展力度。这也是中药现代化进程中,无法逃避,必须面对的重大问题。正确理解、充分认识中药的安全性问题,既不盲目乐观,夸大中药的疗效和忽视中药的不良反应,也不盲目悲观,怀疑中药的疗效和否认中药的治疗作用,抓住机遇,迎接挑战,使中药——中华文明园里的这朵奇葩,走出国门,走向世界!

茶叶中表没食子儿茶素没食子酸酯的研究进展

朱发伟

(台州市立医院,浙江台州 318000)

茶是中国的传统饮品之一。许多研究表明茶叶具有抗氧化、抗癌、抗动脉粥样硬化等多种功能,其主要活性成分为茶多酚中儿茶素类物质。儿茶素类物质主要包括表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、表儿茶素没食子酸酯(ECG)、表儿茶素(EC)、表没食子儿茶素(EGC)。其中EC、EGC为简单儿茶素,ECG及EGCG为复杂儿茶素。研究表明以上4种单体抗氧化能力,以强至弱顺序为EGCG>EGC>ECG>EC。EGCG具有较强的生理活性,因此逐步成为茶多酚研究的重点。本文对其在国内的研究进展进行综述。

1 制备方法

经过近几年的研究形成了几种制备高纯度EGCG的方法,主要有以下几种。

1.1 高效液相色谱法^[1]:提取后的粗儿茶素粉末,采用高压液相色谱仪分离出4个峰,依次为EGC、EC、EGCG、ECG。EGCG流份浓缩,反复精制得EGCG的纯品。

1.2 Sephadex LH-20S柱色谱法^[2]:EGCG粗品用无水乙醇溶解并冰冻至干,经Sephadex LH-20柱色谱分离,用40%的乙醇洗脱,收集第2流份,冰冻干燥得质量分数为96.70%的

EGCG。

1.3 树脂法^[3]:将茶多酚粗提粉,反复经 LSA-7 树脂或 SIPI-49 树脂过柱,洗脱液为 60℃ 的 90% 乙醇或 90% 丙醇。收集到符合 EGCG 纯度要求的洗脱液合并,在柠檬酸保护下,真空或冷冻干燥可得所含 EGCG 98% 以上的产品。

1.4 金属盐沉淀法^[4]:茶多酚经有机溶剂萃取后,调 pH 2.5~7.5,用二价或三价金属盐沉淀,沉淀洗涤后酸溶,并用醋酸乙酯萃取,有机相经反复结晶品后得 EGCG,其质量分数可达 90% 以上。

2 药理作用

2.1 抗肿瘤作用:EGCG 对多种致癌物质诱发的动物肿瘤有抑制作用。在儿茶素抑制二甲基脍诱发的鼠大肠癌的实验中发现,不同剂量的 EGCG 均有防癌作用。而且儿茶素对小鼠无毒副作用。张星海等在儿茶素对前列腺癌细胞的抑制作用研究中发现,儿茶素对前列腺癌细胞具有明显的抑制和诱导凋亡作用,作用效果顺序为(EGCG>ECG>EGC)。近几年的研究表明,EGCG 的抗肿瘤作用是诱导癌细胞的凋亡。冉志华等在 EGCG 抗消化道肿瘤作用的实验研究中发现,EGCG 对 SW1116、MKN45、BGC823 和 SGC7901 等 8 种消化道肿瘤细胞株具有不同程度的杀伤作用^[5]。有实验表明 EGCG 能够诱导胃癌 MGC-803 细胞的凋亡,而高质量浓度的 EGCG 直接导致细胞坏死^[6],EGCG 能诱导体外白血病细胞 HL-60 凋亡,但引起细胞凋亡的机制目前仍在研究中。EGCG 引起细胞凋亡,可能与 EGCG 使癌细胞端粒酶活性降低有关。另外 EGCG 使癌细胞凋亡还可能与 bcl-2 基因和 Bax 基因表达改变有关。谭晓华等在 EGCG 诱导胃癌和肝癌细胞凋亡及 bcl-2 表达下调的研究中发现,EGCG 是通过下调肿瘤细胞 bcl-2 蛋白表达水平从而诱导细胞凋亡的^[7]。EGCG 还具有协同其他抗癌药物的作用。EGCG 能够增强阿霉素对 K562 细胞(白血病)的抗肿瘤作用;增强长春新碱对耐药性口腔表皮癌细胞 KBV200 的凋亡作用^[8],与阿糖胞苷合并应用可增强对人白血病 HL-60 细胞的抗肿瘤作用^[9]。其机制可能与降低多药耐药相关基因 MDR₁ 表达,并阻止 MDR₁ 产物 P-gp 的表达量有关^[10]。

2.2 对缺血再灌注损伤的保护作用:胡宗礼等在对大鼠心肌缺血再灌注实验中发现,EGCG 能够通过抑制脂质过氧化反应及细胞凋亡,对缺血再灌注损伤心肌产生保护作用。其机制是 EGCG 通过清除自由基有效地保护了心肌细胞膜 ATP 酶活性,防止钙超载,从而减轻心肌细胞损伤^[11,12]。

2.3 其他作用:杨贤强实验证明,EGCG 与有机酸、维生素 E、维生素 C 具有协同作用,且比维生素 C 和合成的二叔丁对甲酚抗氧化作用更强。等浓度的抗氧化作用强度依次为:EC<ECG<EGC<EGCG。EGCG 具有降血脂和胆固醇的作用,其能够减少小鼠小肠对胆固醇的吸收^[1]。EGCG 可明显抑制血小板聚集,明显抑制人富含血小板血浆产生 TXB₂、P-selectin,且可下调血小板膜糖蛋白 P-selectin 表达,从而产生抗血栓作用^[13]。EGCG 还具有抗突变作用,有实验证明其对环磷酰胺诱发的小鼠骨髓细胞微核发生率和姐妹染色单体互换

都有明显的抑制作用^[14]。EGCG 还能影响变形链球菌合成细胞外多糖,对链球菌的生长、产酸、黏附有一定抑制作用,因此具有防龋齿作用。有报道表明 EGCG 对 6-DHDA 造成的 PC12 细胞损伤有一定保护作用^[15],因此有可能开发成一种抗帕金森氏病的神经保护药。EGCG 还有增强人体免疫的作用。另外,EGCG 有增加 CCl₄ 对肝脏的毒性作用^[16]。

3 展望

EGCG 具有强抗氧化性,并具抗肿瘤、抗血栓等多种药理作用。因此其在食品工业及医药工业中有广泛用途和应用前景。但目前制备取得高纯度的 EGCG 还存在高成本问题,如何改进工艺,以低成本取得高纯度的 EGCG 仍是工艺研究的重点。

References:

[1] Zhang Y, Zou G L, Peng S J. The research progress of epigallocatechin gallate [J]. *Amino Acids Biotic Res* (氨基酸和生物资源), 1998, 20(4): 51-54.
 [2] Zhang X H, Guo B H, Shen S R. Study on the new technology of catechins enrichment and EGCG purification [J]. *J Tea* (茶叶), 2002, 28(3): 136-137.
 [3] Tang H M. Separable method of tea polyphenols mixture [P]. CN: 1546485A, 2004-11-17.
 [4] Zheng Y J. Extract method of EGCG [P]. CN: 1367171A, 2002-09-14.
 [5] Ran Z H, Zou J, Feng Y, et al. Experimental study on anti-neoplastic activity of epigallocatechin-3-gallate in digestive tract carcinomas [J]. *Chin J Gastroenterol* (胃肠病学), 2003, 8(6): 326-331.
 [6] Lu C, Sun Z J, Chen X Y, et al. Induction of apoptosis in stomach cancer MGC-803 cell by EGCG and comparison of effect at various EGCG concentration [J]. *Tianjin Med J* (天津医药), 2000, 28(7): 413-415.
 [7] Tan X H, Zhang Y L, Zhou D Y. EGCG induced apoptosis and expression change of bcl-2 protein in gastric and hepatic carcinoma cells [J]. *Chin J Cancer* (癌症), 2000, 19(7): 638-641.
 [8] Zhang S, Liang G, Huang Z M, et al. Apoptosis of KBV200 cells admistrated with catechina and VCR [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2004, 20(2): 188-191.
 [9] Dai J Z, Xu F, Fu X X, et al. Potentiation of antitumor effect induced by cytosine arabinoside with (-)-epigallocatechin-3-gallate in HL-60 cells [J]. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 2002, 22(8): 458-461.
 [10] Liang G, Zhang S, Huang Z M, et al. The study of chemotherapy sensitizing effect of ECG and EGCG on two multidrug resistant carcinoma cells [J]. *Chin J Nat Med* (中国天然药物), 2004, 2(2): 119-122.
 [11] Hu Z L, Huang X P. Effects of epigallocatechin gallate on lipid peroxidation and cellular apoptosis in the ischemia-reperfusion myocardium of rats [J]. *Chin J Pract Chin West Med* (中华实用中西医杂志), 2004, 4(17): 1771-1773.
 [12] Hu Z L, Huang X P, Yuan X W. Effects of epigallocatechin gallate on enzyme activities and ultrastructure in ischemia-reperfusion myocardium of rats [J]. *Chin J Pract Chin West Med* (中华实用中西医杂志), 2004, 4(17): 2096-2098.
 [13] Pang A M, Ruan C G. The effect of (-)-epigallocatechin gallate (EGCG), main component of green tea, on platelet function [J]. *Chin J Hemorrh* (中国血液流变学杂志), 2004, 14(1): 37-39.
 [14] Liang G, Fu L J. Inhibition of epigallocatechin gallate on micronucleus and sister chromatid exchanges induced by cyclophosphamide [J]. *Guangxi Prev Med* (广西预防医学), 2000, 6(4): 201-204.
 [15] Shen S R, Jin C F, Zhao B L. The cellular biological investigation on the inhibitory activity of EGCG on apoptosis of PC12 cells *in vitro* [J]. *J Tea Sci* (茶叶科学), 2001, 21(2): 148-152.
 [16] Huang R B, Zang L Q, Liang G, et al. Effects of EGCG on hepatic microsomal drug-metabolizing enzyme and CCl₄-induced liver injury [J]. *J Guangxi Coll Tradit Chin Med* (广西中医学院学报), 1999, 16(3): 129-131.