

茶多酚的药动学研究进展

付 婷, 韩国柱*

(大连医科大学药学院, 辽宁 大连 116044)

摘 要:大量的国内外研究表明, 自绿茶中得到的儿茶素类成分, 即茶多酚具有极强的抗氧化、抗自由基活性和多种有益的药理作用, 对多种疾病具有预防和治疗价值, 从而受到医药界广泛的重视。近 20 年来, 其药动学研究亦取得很大进展。综合国内外文献并结合多年的研究, 综述了茶多酚吸收、分布、代谢和排泄等体内过程, 非临床和临床药动学特点以及用于药动学研究的儿茶素类的生物分析方法, 为其进一步研究提供参考。

关键词:茶多酚; 药动学; 儿茶素

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)12-2102-05

Advances in studies on pharmacokinetics of tea polyphenols

FU Ting, HAN Guo zhu

(College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Key words: tea polyphenols (TP); pharmacokinetics; catechins

茶多酚(tea polyphenols, TP)是自绿茶 *Camellia sinensis* (L.) O Kuntze 中提取得到的一类多羟基酚类化合物的总称, 其主要活性成分儿茶素类化合物, 包括表没食子儿茶素没食子酸酯((-) epigallocatechin-3-gallate, EGCG)、表儿茶素没食子酸酯((-) epicatechin-3-gallate, ECG)、表没食子儿茶素((-) epigallocatechin, EGC)、表儿茶素((-) epicatechin, EC) 和儿茶素(catechin, C) 等, 其中以 EGCG 量最高, 抗氧化活性最强^[1]。

TP 由于其强大的抗氧化、抗自由基生物活性^[2], 以及在医疗保健中的独特功能, 如肿瘤的化学预防、降糖、抗辐射、抗动脉粥样硬化、抗病毒等作用, 已成为近几十年来医学界研究的热点。尤其是 2006 年, TP 软膏(Veregen) 获美国 FDA 批准, 作为新的处方药用于局部治疗由人类乳头瘤病毒引起的生殖器疣, 成为 FDA 首个批准上市的植物(草本)药, 更引起人们对 TP 研发的强烈兴趣。在大量药理学研究的同时, 其药动学研究亦取得重大进展。

本文综合国内外文献并结合笔者多年的研究, 对 TP 的体内过程、非临床和临床药动学特点以及 TP 中儿茶素类活性成分的生物分析方法进行综述, 以期有助于 TP 的新药研发和临床合理使用。

1 TP 的体内过程

1.1 吸收:TP 的口服吸收较差。Chen 等^[3]发现, 大鼠 ig 去咖啡因的绿茶提取物 DGT 200 mg/kg 后, EGCG、EGC 和 EC 的生物利用度分别为 0.1%、13.7% 和 31.2%。单独 ig EGCG 75 mg/kg 后, 其生物利用度增加至 1.6% 提示 DGT 中其他成分可能对 EGCG 的吸收有影响。Lambert^[4]研究表明小鼠 ig 单一组分 EGCG 后, 虽能被吸收, 但由于广泛的

葡醛酸结合, 致其生物利用度也仅有 26.5%。

为探明茶多酚类口服生物利用度低的原因, Cai 等^[5]分别从大鼠门静脉和外周静脉给予 DGT 后, 进行比较性研究发现, EGCG、EGC 和 EC 的肝脏生物利用度(F_{liver}) 分别高达 87.0%、108.3% 和 94.9%, 且所得的药动学参数基本类似, 这说明儿茶素类化合物的肝首关效应很低, 提示儿茶素类化合物口服的体循环前消除与肝脏首关效应没有很大的关系。研究表明转运体介导的肠细胞外排, 也可能在茶多酚的体循环前丢失中起着一定的作用。采用 Caco-2 细胞系进行的研究表明, EC 不能自顶侧向基底侧吸收, 反而自基底侧向顶侧被外排, 且表观渗透系数较高。这种外排能被多药耐药相关蛋白 2(MRP₂) 转运体竞争性抑制剂 MK-571 所抑制, 但 P-gp 抑制剂维拉帕米却不能抑制这种外排^[5]。近来有关 EGCG 在 MDCK II 细胞转运的研究表明, 吡啶美辛(MRP 抑制剂) 增加了 EGCG 及其甲基化代谢物的胞内蓄积。同样, 用 MK-571 处理 MRP₂ 过表达的 MDCK II 细胞导致胞内 EGCG 及其甲基化代谢物增加 10~12 倍, 但用 P-gp 抑制剂处理 P-gp 过表达的 MDCK II 细胞则未见明显影响, 而用吡啶美辛处理 HT-29 人结肠癌细胞则导致胞内 EGCG 及其甲基化和葡萄糖醛酸结合物的量明显增加。这些提示是 MRPs 而不是 P-gp 在 EGCG 的低生物利用度中发挥一定作用^[6]。也有认为茶多酚类在肠道的不稳定是其生物利用度低的原因之一。肠道的 pH 为 5~8, 而 EGCG 和 EGC 将可能发生降解^[5]。

将 10% EGCG 的亲水性软膏施于人和小鼠皮肤, 导致显著的皮内摄取, 其摄取量可达给药剂量的 1%~20%。但小鼠仅有少量的 EGCG 透皮吸收进入体循环, 而人的透皮

吸收量极微,人的皮肤具有更为有效的屏障作用,从而防止局部应用的 EGCG 进入体循环。10% EGCG 丙酮溶液外用于小鼠皮肤,其吸收更快。当 EGCG 作为 10% 软膏外用时,其皮内吸收速率较慢,但较完全。10% EGCG 软膏外用于人的皮肤后,其皮内稳态浓度为 0.15 mg/cm^2 [7]。王栋等[8]采用 Franz 扩散池,以小鼠离体皮肤作为渗透屏障,发现 1% TP 搽剂的经皮渗透动力学行为符合 Higuchi 方程,其渗透系数 P_s 平均为 $0.41 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$,当加入 1% 丙二醇、2% 氮酮促渗剂时, P_s 明显增加,两种促渗剂对 TP 的经皮渗透有协同作用。另外,还发现 6% TP 乳膏外用可导致显著的皮肤摄取,且 2% 氮酮可起到增渗作用,这对于 TP 外用治疗皮肤局部感染性疾病具有重要意义[9]。

1.2 分布: Kim[10]等给予大鼠 0.6% 绿茶多酚(固体粉末中 EGCG、EGC 和 EC 的质量分数分别为 590、76 和 86 mg/g)溶液,连续 8 d 自由饮用,发现 EGCG、EGC 和 EC 在大肠(487.8、303.2、925.0 ng/g)和食管(279.9、185.9、192.8 ng/g)中的量都较高。EGCG 量的顺序为:大肠>食管>膀胱>肾、前列腺>脾; EGC 为膀胱>肾>大肠>前列腺>脾>食管、肺; EC 为大肠>膀胱>肾>前列腺、肺>食管>脾。三者在大肠、心和甲状腺中的量低。儿茶素在食管、大肠、膀胱和肾等器官中的量明显高于肝和心。

Lin 等[11]采用高灵敏度的 LC-MS/MS 技术测得大鼠 iv EGCG 50 mg/kg 后 15 min, EGCG 在不同脑区中的量降至 ng/g 水平,如皮层 6.23 ng/g,脑干 3.76 ng/g,海马 4.18 ng/g,小脑 7.13 ng/g,纹状体 4.72 ng/g。Nayagawa[12]测得大鼠 ig 500 mg/kg EGCG 后 60 min,脑组织中 EGCG 的量为 0.5 nmol/g。EGCG 在脑组织中的低水平分布可能是由于分子中存在的双极性基团,以及高的蛋白结合率(>90%)使其不易透过血脑屏障所致。

1.3 代谢: 已发现儿茶素类化合物的代谢转化主要包括 3 个方面。

1.3.1 II 相代谢: 由于茶多酚分子中含有多个酚羟基,故易发生结合反应,包括甲基化、与硫酸、葡萄糖醛酸乃至半胱氨酸结合。分子中 4- 和 4'- 羟基在结合反应中显得尤为重要。甲基化的同时分子中其他羟基可发生硫酸/葡萄糖醛酸结合。

(1) 甲基化: 这是 TP 代谢的一条重要途径[13-19],从 (-)-EC 得到 3- 和 4-*O* 甲基 (-)-EC 及 *O* 甲基 (-)-EG 葡萄糖醛结合物; 从 ECG 得到 4'-*O* 甲基 ECG; 从 EGC 得到 4'-*O* 甲基 (-)-EGC; 从 EGCG 得到 4'-*O* 甲基 EGCG 和 4',4'-二-*O* 甲基 EGCG; 以及从 EGCG 3'-*O* 葡萄糖醛结合物得到的 4'-*O* 甲基 EGCG-3'-*O* 葡萄糖醛结合物等。与小鼠相比,EGC 在人的肝微粒体中 4-*O* 甲基化的效率较高,EGCG 则 4'-*O* 甲基化效率较高。TP 中儿茶素类成分的甲基化受胞液中 COMT 催化,其甲基的供体来自 *S*-腺苷酰基甲硫氨酸。研究发现,EGCG 的 B 环或 D 环上的葡萄糖醛结合物会极大地抑制苯环的甲基化,但 A 环上的葡萄糖醛结合物却不会影响其甲基化[14]。在小肠和空回肠的竞争性转运中研究 (+)-C 和 (-)-EC 的吸收和代谢,结果发

现在转运过程中产生的葡萄糖醛酸结合物占 45%, 3'- 和 4'-*O* 甲基化合物占 30%, *O* 甲基化-葡萄糖醛酸结合物占 20%, 提示这些代谢物可能会进入到门静脉。

(2) 硫酸和葡萄糖醛酸结合: 早期在大鼠的肝脏离体灌流研究中发现[19-20], (+)-C 有 3 种硫酸化的代谢物,两种 (+)-G 硫酸结合物和 (+)-C 硫酸-葡萄糖醛酸结合物。近年来发现, (-)-EC 在人的肝脏胞液中主要通过硫酸基转移酶 1A1 (SULT1A1) 来进行有效的硫酸化; 在小肠里则是 SULT1A1 和 SULT1A3 共同起作用,而其他的 SULT 同工酶对 (-)-EC 的硫酸化所起作用较小[21]。人的 (-)-EC 硫酸化效率要比大鼠高; 在人的肝脏和小肠以及空肠微粒体中,未发现 (-)-EC 的葡萄糖醛酸结合物。这提示在人的肝脏和小肠中, (-)-EC 不发生葡萄糖醛酸化,硫酸化是其主要代谢途径, (-)-EC 的硫酸化和葡萄糖醛酸化在大鼠和人之间有很大的种属差异。

Lu 等[22]曾系统的研究了 EGCG 和 EGC 在人、小鼠和大鼠肝脏微粒体中的葡萄糖醛酸结合物,结果显示 EGCG-4'-*O* 葡萄糖醛酸结合物是重要的代谢形式,其反应效率顺序为小鼠小肠>小鼠肝脏>人肝脏>大鼠肝脏; EGC 与葡萄糖醛酸结合的水平要比 EGCG 低, EGC-3'-*O* 葡萄糖醛酸结合物的反应效率顺序为小鼠肝脏>人肝脏>大鼠肝脏。

对于上述两种葡萄糖醛酸结合物形成速率,小鼠比大鼠更与人接近。人的葡萄糖醛酸转移酶 UGT1A1、UGT1A8 和 UGT1A9 基因对 EGCG 的催化活性高。UGT1A1 在人的肝脏和小肠中表达; UGT1A9 在人的肝和肾中表达; UGT1A8 是一种小肠特异的葡萄糖醛酸转移酶,它对 EGCG 有最高的 $V_{\max}/K_m$ 值,而对 EGC 的催化活性低。

1.3.2 微生物的代谢: 研究发现,TP 在小肠的吸收量相对较少,提示摄取的大部分(包括吸收和结合的)TP 将会到达大肠,与结肠的微生物区系相接触。结肠微生物通过环裂解反应催化 TP 分解为简单的复合物,如酚酸及其甘氨酸结合物等。有研究[10]发现 (+)-C 被肠道菌群代谢为苯基戊内酯,部分被进一步转化为酚酸。随之这些代谢物被吸收,一些可能会被甲基化,进而被氧化为苯甲酸衍生物,并与甘氨酸结合。不同种属(动物)间 (+)-C 的微生物代谢通路基本相似。人口服 EGCG 200 mg 后,尿和血浆中可检测出数种环裂解产物,包括 5(3',4',5'-三羟苯基)- γ -戊内酯、5(3',4'-二羟苯基)- γ -戊内酯和 5(3',5'-二羟苯基)- γ -戊内酯,它们在血浆中的峰浓度为 100~200 nmol/L,达峰时间为 7.5~13.5 h,最大尿浓度为 4~8 $\mu\text{mol/L}$ 。将 EGC、EC 和 ECG 与人类菌群进行厌氧培养亦检测出上述 3 种环裂解产物[9]。

1.3.3 水解: EGCG 与 ECG 均为没食子酸酯,通常酯类化合物在血浆和肝脏等组织中易被酯酶水解,但令人奇怪的是迄今有关酯型儿茶素衍生物的酯水解鲜有报道。Yang 等[23]发现在人的唾液中,EGCG 能被水解成 EGC,这个反应是由人的唾液酯酶所催化。然而,常用的酯酶抑制剂如 EDTA 和毒扁豆碱并不能抑制这种反应,提示 EGCG 的酯酶活性不属于芳基酯酶、羧酸酯酶以及胆碱酯酶中的任何一种。

1.4 排泄:大鼠 iv TP 100 mg/kg 后, EGCG、ECG、EGC 和 EC 在尿中的 8 h 累积排泄分数 $f_{e,0-8h}$ 分别为 1.45%、0.84%、7.88% 和 10.73%; 在胆汁中的 $f_{e,0-8h}$ 分别为 0.12%、1.16%、0.45% 和 0.053%, 粪中仅检出 EGCG 和 EGC, 其 24 h 累积排泄分数 $f_{e,0-24h}$ 分别为 0.07% 和 9.99%, 3 种途径的总累积排泄分数 f_{total} 为 18.32% (EGC)、10.78% (EC)、2.0% (ECG) 和 1.64% (EGCG)。这些说明 EGCG 和 EC 主要通过尿排泄, ECG 和 EGC 分别主要从胆汁和粪排泄。基于 f_{total} , 非酯型儿茶素的排泄超过了酯型儿茶素, 提示酯型儿茶素可能在体内水解产生非酯型儿茶素, 仅少量原型儿茶素自尿、胆汁和粪排泄, 说明它们在体内受广泛的代谢转化^[24]。

2 TP 的药动学

2.1 TP 的非临床药动学特点: Chen 等^[3]首次报道了大鼠给予脱咖啡因绿茶提取物(DGT)后, 儿茶素类活性成分的吸收、分布和消除。结果表明单次 iv DGT 25 mg/kg, EGCG、ECG 和 EC 的血药曲线符合 iv 二室模型, 从血浆消除较快, 其 $t_{1/2\beta}$ 分别为 212、44.9、41.2 min, V_d 分别为 0.15、0.21、0.36 L/kg, CL 分别为 2.0、7.0、13.9 mL/(min·kg); EGC 和 EC 的 K_{12} 和 K_{21} 相似, 但 EGCG 的 K_{12} 比 K_{21} 高 3 倍左右, 提示 EGCG 易于分布于周边室; 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。单次 iv EGCG 10 mg/kg 后, EGCG 的 $t_{1/2\beta}$ 缩短至 135.1 min, V_d 增大为 2.20 L/kg, CL 增大为 72.5 mg/(min·kg), 且未检测出 EGC 和 EC, 说明 EGCG 在体内不易转化为 EGC 和 EC, DGT 中其他成分可能会影响 EGCG 的血药浓度和消除。

改变给药方式, 单次 ig DGT 200 mg/kg, EGCG、ECG 和 EC 的血药曲线符合一室口服模型, 从血浆消除较快, 其 t_{max} 分别为 74.4、64.2、54.6 min, C_{max} 分别为 16.3、1432.8、685.4 ng/mL, K_a 分别为 5.0×10^{-3} 、 11.6×10^{-3} 、 12.7×10^{-3} /min; 单次 ig EGCG 75 mg/kg 后, EGCG 的 t_{max} 为 85.5 min, C_{max} 为 19.8 ng/mL, K_a 为 1.4×10^{-3} /min。给予 DGT 中的 EGCG 的 K_a 值是单独给予 EGCG 的 3.6 倍, 说明 DGT 中其他成分可能会促进 EGCG 的吸收。无论给药方式是 iv 还是 ig, 纯品 EGCG 的血药浓度和 AUC 都要比 DGT 中的小, 而 V_d 增大。可能原因是给药后, EGCG 迅速分布于体内或转化为代谢物, DGT 中的其他成分通过竞争结合位点或竞争性抑制代谢转化, 从而增加 EGCG 的初始浓度, 导致 V_d 值降低。纯品 EGCG 的消除快速, 而儿茶素类化合物的蛋白结合率高, 可能是 DGT 中的其他成分与 EGCG 竞争血浆和组织的蛋白结合位点, 从而改变了其药动学行为。另外, 儿茶素类化合物的一条重要消除途径是形成葡萄糖醛酸和硫酸结合物, 因此它们之间竞争葡萄糖醛酸和硫酸的结合过程也有可能抑制 EGCG 的消除。

研究发现, 大鼠 iv TP 50、100、150 mg/kg 后, EGCG 和 ECG 的药时曲线符合二室模型, 消除快速, $t_{1/2\beta}$ 分别为 111~144 min 和 46~61 min; 其分布广泛, V_d 值远超过总体水体积, 分别达 4.6~6.0 L/kg 和 2.0~2.8 L/kg; 与非酯型

儿茶素 EGC 相比, 酯型儿茶素 EGCG 相对消除较慢, 分布更广, 但清除率基本相同。EGCG 和 ECG 的 AUC 均与剂量呈正比, 但 $t_{1/2}$ 、 V_d 和 CL 不随剂量而改变, 说明在此剂量范围内呈线性药理学^[25]。

Lin 等^[12]应用 LC-MS/MS 技术研究了大鼠 iv 单组分 EGCG 10 mg/kg 后, EGCG 在血中的处置, 结果表明其药理学行为可用二室模型予以描述, 其清除快速, $t_{1/2\beta}$ 为 62 min; ig 100 mg/kg EGCG 后测得 $t_{1/2\beta}$ 为 48 min, 生物利用度低 (4.95%)。

2.2 TP 的临床药动学特点: 一项有 18 位健康志愿者参加的研究表明^[26], 服用不同剂量 (1.5、3.0、4.5 g) 的 DGT 后, 所有受试者 EGCG、ECG、EC 在 1.5~2.5 h 血药浓度达到峰值, 其后血药水平迅速下降, 24 h 药物浓度基本不可测。当 DGT 剂量由 1.5 g 增加到 3.0 g 时, EGCG、ECG、EC C_{max} 分别相应增加 2.7、3.4 和 3.4 倍, AUC 分别增加 2.5、4.0 和 3.8 倍。但当剂量增加到 4.5 g 时, C_{max} 和 AUC 均不再明显增加, 即为饱和现象。EGCG 的 t_{max} 1.6~2.7 h 比 EGC 和 EC 1.3~1.8 h 长, 并且不受剂量的影响。EGCG 的 $t_{1/2}$ 为 5 h, 长于 EGC 的 2.7 h 和 EC 的 4.1 h。虽然 DGT 中 EGCG 的量要稍高于 EGC, 但 EGC 的 C_{max} 却比 EGCG 高, 提示 EGCG 的吸收度低或者其分布容积大。未发现 EGCG 向 EGC 和 EC 的转化。3 种儿茶素的 $t_{1/2}$ 和 MRT 随剂量增加无明显变化, 提示儿茶素类化合物血浆药理学为线性药理学。尿中 EGCG 不可测, 90% 的 EGC 和 EC 在 8 h 内排除, 24 h 后不可测。

另一项有 8 名健康受试者参加的研究表明^[27], 口服绿茶、脱咖啡因绿茶 (20 mg/kg) 或 EGCG 2 mg/kg 后, 药时曲线拟合一室模型。EGCG、ECG 和 EC 的 C_{max} 分别为 77.9、223 和 124 ng/mL, T_{max} 1.3~1.6 h, 消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 分别为 3.4、1.7 和 2 h。EGCG 在血浆中主要以游离型存在, 而 EGC 和 EC 主要以结合型存在, 血尿中检出 4'-O 甲基 EGC 以及 2 个环裂解产物。

3 用于药动学研究的 TP 生物分析方法

3.1 高效液相色谱法 (HPLC): 通过配备不同的检测器, HPLC 法已广泛用于分析生物样品中儿茶素类化合物。

3.1.1 HPLC-UV 法: 在 HPLC 法分析生物样品中儿茶素类, 尤以 RP-HPLC-UV 法文献报道最多^[24,25,28]。该法简单, 特异性及精密度高, 但一次测定约需 30 min。与其他方法比较, 该法灵敏度较低, 不能测定痕量的儿茶素。

3.1.2 HPLC-CL 法: 该法系将 HPLC 配以化学发光检测器, 具有极高的灵敏度, 可检测尿和血浆中痕量的 EGCG 和 EGC 浓度^[29,30]。但这种方法主要采用等度洗脱方法, 限制了儿茶素类化合物的分离。

3.1.3 HPLC-FLD 法: 利用 C 和 EC 具有荧光特性可以在低水平上检测其浓度, 而没有荧光特性的儿茶素就只能用 UV 来检测^[31,32]。

3.1.4 HPLC-ECD 法: 对于儿茶素的分析, 该法是一个比较好的选择, ECD 对抗氧化剂灵敏且特异^[33]。但是 HPLC

ECD 在分析儿茶素的时候, 受限于其等度洗脱的要求。然而, 近年来一种新的称之为“coulometric array detector”的库仑型电化学检测器得到了越来越多的利用, 因其允许梯度洗脱, 可用于生物样品中痕量儿茶素的分析。Chu 等^[34] 应用该法 25 min 内同时测定了人血尿中 8 种儿茶素类化合物, 检测限为 5 ng/mL。

3.2 液相色谱-质谱联用法 (LG-MS): 将液相色谱的高分离能力与质谱的高灵敏度、强专属性结合起来, 液-质联用技术 (LG-MS、LG-MS/MS) 近几年已越来越多的用于分析生物样品中茶儿茶素及其代谢物, 检测限达纳克水平^[11, 35]。Li 等^[35] 首次报道了采用 LC/ESI-MS 技术同时分析尿样中多种茶多酚及其结合物; Lin 等^[11] 在研究 EGCG 药动学时应用 LG-MS/ESI-MS 技术, 测定 EGCG 在大鼠血浆中的浓度。该法采用 MRM 模式, 以检测脱质子分子 (m/z 457 [M-H]) 向产物离子 (m/z 169) 的转移。但是, LG-MS 设备比较昂贵, 在一般实验室很难实现。

4 结语

茶多酚已展示出十分广阔的应用前景, 为将其开发成新药, 其药动学研究至关重要。虽已取得重大进展, 但由于多数研究采用 HPLC 法, 其灵敏度受限, 应用 LG-MS 和 LG-MS/MS 这一高灵敏度、高选择性的分析技术以深化其研究, 从而探明 TP 的药动学行为十分必要。另外, 目前的研究多局限于动物, 人体的研究十分缺乏; 多数资料来自 TP 中单一组分给药的结果, 多组分 TP 给药后各活性成分间的药动学相互作用研究亦很缺乏; 目前对 TP 药动学的了解多数来自国外研究报道, 国内的研究仅局限于个别实验室, 这些有待克服和改进。现有研究表明 TP 口服生物利用度低, 难以透过血脑屏障, 因此如何通过改进剂型或对其活性成分进行化学结构修饰以改善其药动学行为, 进一步提高其疗效是目前需迫切完成的任务。TP 软膏 (Veregene) 已被 FDA 批准上市, 这表明由复杂的多组分组成的中药, 已发展到能满足 FDA 关于质量管理和临床试验的标准。应利用这一契机, 加速和强化 TP 研究, 特别是其药动学研究, 为其新药开发做出贡献。

参考文献:

- [1] Yokozawa T, Nakagawa T. Antioxidative activity of green tea polyphenols in cholesterol fed rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(12): 3549-3552
- [2] Zhao B L, Liu S L, Chen Y S, *et al*. Scavenging effect of catechin on free radicals studied by molecular orbital calculation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1999, 13: 9-13
- [3] Chen L, Lee M J, Li H, *et al*. Absorption, distribution, and elimination of tea polyphenols in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(9): 1045-1050
- [4] Lambert J D, Lee M J, Lu H, *et al*. Epigallocatechin 3-gallate is absorbed but extensively glucuronidated following oral administration to mice [J]. *J Nutr*, 2003, 133: 4172-4177
- [5] Cai Y, Anavy N D, Chow H-H S. Contribution of presystemic hepatic extraction to the low oral bioavailability of green tea catechins in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30: 1246-1249
- [6] Lambert J D, Sang S, Yang C S. Biotransformation of green tea polyphenols and the biological activities of those metabolites [J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(6): 819-825
- [7] Dvorakova K, Dorr R T, Valcic S, *et al*. Pharmacokinetics of the green tea derivative, EGCG, by the topical route of administration in mouse and human skin [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999, 43(3): 331-335
- [8] 王 栋, 韩国柱, 陈兆军. 促渗剂对茶多酚搽剂体外经皮渗透的影响 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(13): 1171-1174
- [9] 王 栋, 隋丽华, 韩国柱. 应用正交设计法研究不同促渗剂对茶多酚乳膏经皮渗透的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(6): 478-480
- [10] Kim S, Lee M J, Hong J, *et al*. Plasma and tissue levels of tea catechins in rats and mice during chronic consumption of green tea polyphenols [J]. *Nutr Cancer*, 2000, 37(1): 41-48
- [11] Lin L C, Wang M N, Tseng T Y, *et al*. Pharmacokinetics of (-)-epigallocatechin 3-gallate in conscious and freely moving rats and its brain regional distribution [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55: 1517-1524
- [12] Nakagawa K, Miyazawa T. Absorption and distribution of tea catechin [J]. *J Nutr Sci Vitamin*, 1997, 43(6): 679-684
- [13] Scheline R R. *CRC Handbook of Mammalian Metabolism of Plant Compounds* [M]. Boca Raton: CRC Press Inc, 1991
- [14] Okushio K, Suzuki M, Matsumoto N, *et al*. Methylation of tea catechins by rat liver homogenates [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63(2): 430-432
- [15] Zhu B T, Patel U K, Cai M X, *et al*. Rapid conversion of tea catechins to monomethylated products by rat liver cytosolic catechol O-methyltransferase [J]. *Xenobiotica*, 2001, 31(2): 879-890
- [16] Zhu B T, Patel U K, Cai M X, *et al*. O-Methylation of tea polyphenols catalyzed by human placental cytosolic catechol O-methyltransferase [J]. *Drug Metab Dispos*, 2000, 28(9): 1024-1030
- [17] Lu H, Meng X, Li C, *et al*. Enzymology of methylation of tea catechins and inhibition of catechol O-methyltransferase by (-)-epigallocatechin gallate [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(5): 572-579
- [18] Kuhnle G, Spencer J P, Schroeter H, *et al*. Epicatechin and catechin are O-methylated and glucuronidated in the small intestine [J]. *Biophys Res Commun*, 2000, 277(2): 507-512
- [19] Antonio L, Grillasca J P, Taskinen J, *et al*. Characterization of catechol glucuronidation in rat liver [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(2): 199-207
- [20] Shali N A, Curtis C G, Powell G M, *et al*. Sulphation of the flavonoids quercetin and catechin by rat liver [J]. *Xenobiotica*, 1991, 21(7): 881-893
- [21] Vaidyanathan J B, Walle T. Glucuronidation and sulfation of the tea flavonoid (-)-epicatechin by the human and rat enzymes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(8): 897-903
- [22] Lu H, Meng X, Li C, *et al*. Glucuronides of tea catechins: enzymology of biosynthesis and biological activities [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(4): 452-461
- [23] Yang C S, Lee M J, Chen L. Human salivary tea catechin levels and catechin esterase activities: implication in human cancer prevention studies [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999, 8(1): 83-89
- [24] Li Q S, Zou L L, Fu T, *et al*. Excretion of four catechins in tea polyphenols in rats [J]. *Chin Herb Med*, 2009, 1(1): 59-65
- [25] Fu T, Liang J, Han G Z. Pharmacokinetic study of the main antioxidant active components of tea polyphenols in rats following a single dose intravenous administration [J]. *Asian J Pharmacodyn Pharmacokin*, 2009, 9(2): 144-150
- [26] Yang C S, Chen L, Lee M J, *et al*. Blood and urine levels of tea catechins after ingestion of different amounts of green tea by human volunteers [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998, 7(4): 351-354
- [27] Lee M J, Maliakal P, Chen L. Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin 3-gallate by humans: formation of different metabolites and individual variability [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11: 1025-1032
- [28] Fu T, Liang J, Han G Z, *et al*. Simultaneous determination of the major active components of tea polyphenols in rat plasma by a simple and specific HPLC assay [J]. *J Chromatogr B*, 2008, 875: 363-367
- [29] Nakagawa K, Okuda S, Miyazawa T. Dose-dependent incorporation of tea catechins, (-)-epigallocatechin 3-gallate and

- (-)-epigallocatechin, into human plasma [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1997, 61(12): 1981-1985
- [30] Nakagawa K, Miyazawa T. Chemiluminescence high performance liquid chromatographic determination of tea catechin, (-)-epigallocatechin 3-gallate, at picomole levels in rat and human plasma [J]. *Anal Biochem*, 1997, 248(1): 41-49
- [31] Tsuchiya H, Sato M, Kato H, *et al*. Nanoscale analysis of pharmacologically active catechins in body fluids by HPLC using borate complex extraction pretreatment [J]. *Talanta*, 1998, 46(4): 717-726
- [32] Carando S, Teissedre P L, Cabanis J C. Comparison of (+)-catechin determination in human plasma by high performance liquid chromatography with two types of detection: fluorescence and ultraviolet [J]. *J Chromatogr B*, 1998, 707(1-2): 195-201
- [33] Yang B, Arai K, Kusu F. Determination of catechins in human urine subsequent to tea ingestion by high performance liquid chromatography with electrochemical detection [J]. *Anal Biochem*, 2000, 283(1): 77-82
- [34] Chu K O, Wang C C, Rogers M S, *et al*. Determination of catechins and catechin gallates in biological fluids by HPLC with coulometric array detection and solid phase extraction [J]. *Anal Chin Acta*, 2004, 510: 69-76
- [35] Li C, Meng X F, Winnik B, *et al*. Analysis of urinary metabolites of tea catechins by liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Chem Res Toxicol*, 2001, 14: 702-707.

中药功效数据集市的多维分析和数据挖掘研究

曹 宜¹, 杭爱武², 虞 舜¹

(1 南京中医药大学 中医文献研究所, 江苏 南京 210046; 2 南京中医药大学基础医学院, 江苏 南京 210046)

摘 要: 为获得中药功效和相关研究文献中的显性和隐性的知识, 提出建设综合中药功效、植物学分类、化学成分、现代药理作用和临床应用方面相关数据的中药功效数据集市; 然后建立同一功效的数据立方体, 利用多维数据分析和关联数据挖掘方法, 剖析相关数据特征, 发掘中药功效与植物学分类、化学成分、药理作用之间的潜在联系, 探寻中药功效的实质。

关键词: 中药功效; 数据集市; 多维分析; 数据挖掘

中图分类号: R285.1; TP18

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)12-2106-03

Multidimensional data analysis and data mining on Chinese materia medica efficacy data mart

CAO Yi¹, HANG Aiwu², YU Shun¹

(1. Institute of Traditional Chinese Medicine Literature, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2. College of Basic Medical Science, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

Key words: Chinese materia medica (CMM) efficacy; data mart; multidimensional data analysis; data mining

中药功效是在中医药理论指导下的药物治疗作用的概括, 是临床用药的重要依据。历代临床实践积累了许多中药功效方面的文献资料。随着中医药的不断发展, 国内外出现了大量的药用植物基原、中药有效成分、药理作用以及现代临床疗效方面的研究资料。在中药传统知识和中药现代研究结果之间存在着千丝万缕的联系, 这些联系既包括通过常规检索可得到的显性的联系或知识, 也包括那些常规检索得不到的隐性的联系或知识。为了更加有效地获得这些中药相关研究文献中的显性和隐性的联系或知识, 本文提出建设中药功效数据集市, 分析与提取功效相关数据背后潜在的知识或规律, 以便阐释中药功效的实质与内涵。

1 研究的理论依据

中药功效与中药化学成分、基原(植物学分类)、药理作用及现代临床疗效之间存在着一定的联系。中药药理作用、

现代临床疗效是功效在现代实验条件下和现代医疗实践中的表现; 化学成分是中药功效、药理作用和现代临床疗效表达的物质基础。根据药用植物亲缘学说, 亲缘相近的植物不仅在形态、生理生化特性上相似, 含有的作为植物次生代谢产物的化学成分也比较相似, 从而亲缘相近的植物在生物活性和疗效上相似^[1]。因此, 功效相同或相近的中药, 所含的化学成分有可能结构相似, 现代药理作用和临床疗效也较接近。中药功效与成分、植物学分类、药理作用和现代临床疗效之间的潜在联系为开展中药功效数据集市的多维分析和数据挖掘研究提供了理论基础。

2 研究思路与方法

本文提出建设基于多维数据模型的中药功效数据集市。该数据集市围绕中药功效, 收集了中药化学成分、植物学分类、现代药理作用等相关资料的信息; 然后获得关于某一功