

茶叶提取物对帕金森病的防治作用研究进展

胡雅琼¹, 罗理勇^{1,2}, 曾亮^{1,2*}

1. 西南大学食品科学学院, 重庆 400715

2. 西南大学茶叶研究所, 重庆 400715

摘要: 帕金森病是一种与环境因素密切相关的神经退行性疾病, 多发于中老年以上人群。其特点是黑质致密部和大脑其他部分多巴胺能神经元逐渐丧失, 导致运动障碍、认知障碍、痴呆, 严重地影响了患者的生存质量。研究表明, 茶叶提取物包括茶氨酸、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、茶黄素、咖啡碱等可通过调节蛋白激酶 C(PKC)、3-磷脂酰肌醇激酶(PI3K)等信号通路、降低细胞内钙离子超载、减轻氧化应激、防止细胞程序性死亡、阻止线粒体膜电位降低、抑制活性氧和一氧化氮产生等方面防治帕金森病。综述了茶叶提取物在防治帕金森病方面的研究状况, 介绍了茶叶提取物在药品、保健品中的应用前景。

关键词: 帕金森病; 茶叶提取物; 茶多酚; 茶氨酸; 表没食子儿茶素没食子酸酯; 茶黄素; 咖啡碱

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)09-1342-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.09.027

Research progress on effects of tea extract on Parkinson's disease

HU Ya-qiong¹, LUO Li-yong^{1,2}, ZENG Liang^{1,2}

1. College of Food Science, Southwest University, Chongqing 400715, China

2. Tea Research Institute of Southwest University, Chongqing 400715, China

Key words: Parkinson's disease; tea extract; tea polyphenols; *L*-theanine; epigallocatechin gallate; theaflavin; caffeine

茶叶系山茶科(Theaceae)山茶属植物茶 *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, 的干燥芽叶, 是世界上广泛饮用的饮料之一。茶叶中含有丰富的生物活性成分, 包括茶多酚(tea polyphenols)^[1]、茶氨酸(*L*-theanine)、生物碱、茶多糖、茶皂素、维生素、微量元素和矿物质元素等, 其营养和保健功效越来越受到人们的广泛关注。茶叶中的生物活性成分具有延缓衰老、抑制心血管疾病、预防和治疗癌症、提神醒脑、调脂助消化等功能^[2]。茶叶的神经保护作用及其机制研究发展迅速, 是近年来茶叶与健康领域的研究热点之一。茶叶中的茶多酚、茶氨酸、生物碱以及茶叶制作过程中产生的茶黄素的神经保护作用受到广泛关注。相较于化学药, 茶叶的神经保护作用具有多靶点、低毒副作用、协同功效等优点^[3]。茶叶神经保护作用机制主要有抗氧化应激所引起的神经损伤、调节神经递质水平、调节相关信号转导通路、增加

抗氧化酶的表达、降低细胞内钙超载等。

1 帕金森病及其发病机制

随着人民生活水平的不断提高, 人的寿命普遍延长。21 世纪人类开始步入老龄化社会, 伴随着人类老龄化进程, 神经系统慢性疾病发病率日益增加, 这些疾病不仅严重威胁着老年人的身体健康, 也极大地加重了社会的负担。其中仅次于阿尔茨海默病的第二大中枢神经系统退行性疾病——帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种影响患者活动能力的中枢神经系统退行性疾病, 且多发于中老年人群^[4]。PD 病理的主要变化是中脑黑质致密部多巴胺能神经元进行性变性丢失, 纹状体区多巴胺(dopamine, DA)量减少, 以及残存的多巴胺能神经元内形成以 α -突触核蛋白(α -Syn)为主要成分的嗜酸性包涵体——路易小体(Lewy body, LB)。

至今关于 PD 的病理研究较多、较透彻; 且其诊断方式较容易, 主要依靠家族病史、临床症状及

收稿日期: 2013-12-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31100500); 重庆市科委自然科学基金计划资助(CSTC, 2013jcyjA80021); 中央高校基本科研业务费专项资金资助(XDJK2013B036)

作者简介: 胡雅琼(1988—), 女, 硕士研究生。

*通信作者 曾亮(1980—), 女, 副教授, 研究方向为茶资源开发与利用。E-mail: zengliangbaby@126.com

体征；但治疗尚无根治性的方法^[5]。当前的治疗方法主要有内科药物治疗、外科手术治疗和细胞基因移植治疗 3 大类^[6]。此外，将干细胞作为基因载体、进行干细胞移植联合多基因治疗，为 PD 的治疗提供了新的思路^[7]。然而，内科药物治疗效果不明显且副作用大；手术治疗有风险，会引起并发症且费用昂贵；基因治疗虽极具潜力，但目前尚无理想的载体且操作困难，干细胞作为载体虽在动物研究上

取得一定成果，其致癌性和免疫排斥问题还有待研究。茶叶提取物毒副作用低，并且获取方便，通过日常饮茶就能摄入，非 PD 患者也能通过日常饮茶起到预防作用。

2 茶叶提取物对 PD 的防治作用

茶叶提取物防治 PD 主要是通过其有效成分茶多酚、茶氨酸、茶黄素、咖啡碱等对 PD 产生影响，具体作用机制见表 1。

表 1 茶叶提取物防治 PD 机制比较

Table 1 Comparison on mechanism of tea extract on prophylaxis and treatment of PD

有效成分	信号通路	mRNA 表达	蛋白表达	其他
茶多酚	SIRT1/PGC-1 α 通路、ROS-NO 通路、PI3K 信号通路、PKC 通路	PGC-1 α 、SOD1 和 GPX1 mRNA 表达上调；阻止 caspase-9 表达；增加 Bcl-xL、Bcl-2、Bcl-w 表达；抑制 Bax、Bad 和 Mdm2 表达	PGC-1 α 和 SIRT1 蛋白表达增加；抑制 COMT 的活性；增强 PKC 和 ERK1/2 活性；抑制 nNOS 和 iNOS 的表达	减少 ROS 产生；防止线粒体膜电位的降低；抑制细胞内游离 Ca ²⁺ 的累积；抑制 NO 的产生；清除纹状体铁聚集；降低蛋白质结合的 3-NT 的水平；抑制多巴胺转运体摄取 3H-多巴胺 (3H-DA) 和 MPP ⁺
茶氨酸	抑制 JNK 信号通路	抑制 JNK 和 caspase-3 表达	促进 ERK1/2 磷酸化；抑制 HO-1 表达上调	与谷氨酸受体 NMDA 结合；抑制短时暴露于谷氨酸引起的大脑皮层神经细胞迟发性神经元死亡；降低细胞内 Ca ²⁺ 浓度
茶黄素		减少 caspase-3, 8, 9 表达	提高 DAT、VMAT2 在纹状体和黑质中的表达；TH 表达增加	阻止线粒体膜电位降低、降低细胞内 ROS 和 NO 水平；降低氧化应激
咖啡碱	激活 PI3K/Akt 信号通路	降低 caspase-3 活性；促进 CYP1A1 表达；抑制 CYP2E1、GST-ya、GST-yc、GSTA4-4 的表达	促进 Akt 磷酸化；促进 VMAT-2 表达	保护黑质致密部神经元

2.1 茶多酚对 PD 的防治作用

2.1.1 茶多酚 茶多酚是茶叶中多酚类物质的总称，包括黄烷醇类、花色苷类、黄酮类、黄酮醇类和酚酸类等，其中以黄烷醇类物质（儿茶素）最为重要。茶多酚作为茶叶中的主要生物活性物质之一，约占干物质总量的 18%~36%，其中儿茶素又是茶叶中多酚类物质的主体成分，占茶多酚量的 70%~80%^[2]。儿茶素有 4 种类型，分别为表没食子儿茶素没食子酸酯（epigallocatechin gallate, EGCG）、表没食子儿茶素（epigallocatechin, EGC）、表儿茶素没食子酸酯（epicatechin-3-gallate, ECG）和表儿茶素（epicatechin, EC）。其中 EGCG 是儿茶素中量最高的组分。茶多酚有抗氧化、调节血脂代谢、预防心脑血管疾病、防癌抗癌、抗突变、抗菌消炎、

抗辐射等功能^[8]。

2.1.2 茶多酚对 PD 的防治作用及机制 氧化应激反应是 PD 的一个重要发病机制。PD 患者大脑中氧代谢高，缺乏抗氧化保护机制。最近研究表明，茶多酚尤其是 EGCG 在抗氧化方面起了重要作用。EGCG 可通过血脑屏障发挥其生物学效应，如强抗氧化、清除自由基及抗凋亡等作用^[9-10]。

在细胞模型方面，Ye 等^[9]用 1-甲基-4-苯基吡啶离子（MPP⁺）处理高度分化的 PC12 细胞作为体外细胞模型，研究显示，SIRT1/PGC-1 α 通路是 EGCG 抑制 MPP⁺诱导的 PC12 细胞损伤的机制之一，EGCG 通过 SIRT1/PGC-1 α 通路能增加抗氧化酶的表达，去除自由基，抑制 MPP⁺引起的细胞变性和死亡。

多巴胺为纹状体内的抑制性递质, PD 患者的黑质多巴胺能神经元变性、脱落及黑质-纹状体系统神经通路的神经纤维变性, 导致纹状体多巴胺显著减少, 抑制作用降低, 从而出现 PD 的症状^[11]。研究表明, 从绿茶中提取的多酚可以抑制多巴胺转运体摄取 ³H-多巴胺 (³H-DA) 和 MPP⁺, 从某种程度上保护胚胎大鼠中脑多巴胺能神经元免受 MPP⁺ 的诱导损伤^[12]。Lu 等^[13]研究了人类、小鼠和大鼠体内儿茶酚-氧位-甲基转移酶 (COMT) 催化 EGCG 和 EGC 甲基化的酶学。结果表明, EGCG 可抑制 COMT 催化的内源性和外源性化合物甲基化, 而多巴胺是 COMT 的底物, COMT 酶活性高, 作为底物的多巴胺降解及消除会加快^[14], 因此, EGCG 可通过抑制 COMT 的活性增加突触中多巴胺的水平。

Guo 等^[15]应用 6-羟基多巴胺 (6-OHDA) 诱导的 SH-SY5Y 细胞作为 PD 病理细胞模型, 评价了茶多酚的神经保护作用。茶多酚可以减缓凝聚核和凋亡小体的变化, 减弱 6-OHDA 诱导的早期凋亡, 防止线粒体膜电位的降低, 抑制活性氧 (ROS) 和细胞内游离 Ca²⁺ 的积累。茶多酚可抵消 6-OHDA 诱导的 NO 水平增加, 以及神经型 NO 合酶 (nNOS) 和诱导型 NO 合酶 (iNOS) 的表达, 降低蛋白质结合的 3-硝基酪氨酸 (3-NT) 的水平。对于 SH-SY5Y 细胞作用方面, 茶多酚具备量效和时效双效抑制 6-OHDA 自动氧化和清除氧自由基的能力。研究结果表明, 茶多酚对 SH-SY5Y 细胞的保护作用大致是通过控制 ROS-NO 通路来调节的。

Jang 等^[16]将神经细胞 N18D3 用 EGCG 预处理 2 h 后, 暴露在 30 mmol/L 的喹啉酸中 24 h, 分别用 MTT 比色法和 DAPI 染色法检测细胞活力和细胞凋亡; 结果表明, EGCG 能明显提高细胞活力和阻止细胞凋亡。EGCG 还可以阻断细胞内 Ca²⁺ 增加, 并抑制 NO 的产生, 减少喹啉酸诱导的兴奋性细胞死亡。基因表达分析表明, EGCG 可以阻止细胞凋亡基因 (caspase-9) 的表达, 并且增加了抗凋亡基因 (Bcl-xL、Bcl-2、Bcl-w) 的表达; EGCG 可激活 3-磷脂酰肌醇激酶 (PI3K) 信号通路, 起到神经保护作用。另有 Kang 等^[17]研究表明, 儿茶素尤其是 EGCG 能抑制 Ca²⁺ 进入细胞。方芳等^[18]也通过实验证实儿茶素可有效降低脑细胞内的 Ca²⁺ 浓度。

Levites 等^[19]研究表明, EGCG 可以恢复 6-OHDA 引起的蛋白激酶 C (PKC) 和细胞外信号调节激酶 (ERK1/2) 活性的降低。此外, 基因表达

分析表明, EGCG 阻止 6-OHDA 诱导的如 Bax、Bad 和 Mdm2 mRNA 的表达, 同时抑制了 Bcl-2、Bcl-w、和 Bcl-xL 表达的降低。

在动物模型方面, Levites 等^[20]还研究了 EGCG 对小鼠模型的神经保护作用。研究表明 EGCG 提高了约 6 倍可溶性淀粉样前体蛋白 α (sAPP α) 的释放。EGCG 诱导 PKC 磷酸化, 从而确定了一个新的通过激活非淀粉样通路的依赖 PKC 的 EGCG 作用机制。除了保护作用, EGCG 还可以增强 PC12 细胞对抗 β 淀粉样蛋白 (A β) 的毒性作用。此外, EGCG 还显著增加小鼠海马膜和胞浆馏分中的 PKC α 和 PKC 的量。因此, EGCG 具有抗 A β 诱导的神经毒性的保护作用 and 通过 PKC 通路调节非淀粉样 APP 的分泌。

Kim 等^[21]用 2 种不同剂量的 EGCG (10、50 mg/kg) 处理 1-甲基 4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的 PD 小鼠模型, EGCG 处理组的神经元死亡率降至 50% 以下, MPTP 组 iNOS 的表达水平比对照组高 20%, 而 EGCG 组 iNOS 的表达水平低于对照组。2 个剂量都对细胞具有保护作用, 并且高剂量组未检出毒性。结果表明 EGCG 可以抑制 iNOS 的活性, 从而阻止 NO 的过量释放。

此外, EGCG 可以通过清除小鼠纹状体铁聚集, 抑制 PD 患者铁调节蛋白 2 (IRP2) 量的降低, 从而起到神经保护作用^[22]。

2.2 茶氨酸对 PD 的防治作用

2.2.1 茶氨酸 茶氨酸学名为 *N*-乙基- γ -L-谷氨酰胺 (*N*-ethyl- γ -L-glutamine), 是一种特有的非蛋白质氨基酸。茶氨酸最早由 Sakato 从日本绿茶中发现^[23], 在茶叶中的量远远高于其他山茶科植物^[24]。茶氨酸有降血压、静心安神、抗疲劳和改善学习记忆力等作用^[22]。Terashima 等^[25-26]以鼠为对象研究了茶氨酸在体内的代谢动力学变化情况, 发现茶氨酸经 ig 1 h 后, 鼠的血清、肝中茶氨酸的浓度增加至最高值, 此后逐渐降低, 而脑中的茶氨酸浓度保持增长趋势, 直到 ig 5 h 后浓度达到最高值。经过 24 h 后, 茶氨酸在血清、脑、肝等组织中未能检测到。

2.2.2 茶氨酸对 PD 的防治作用及机制 在 PD 病理状态下, 亲离子型谷氨酸受体中的 *N*-甲基-D-天冬氨酸 (*N*-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 型受体受谷氨酸激活后, 导致大量的细胞外 Ca²⁺ 内流, 胞内 Ca²⁺ 大量增加, 激活 Ca²⁺ 依赖性蛋白酶 (涉及蛋白质、磷脂、核酸等生物大分子的降解和 NO 的合

成), 导致神经元坏死和/或凋亡^[27]。Nozawa 等^[28]通过实验证明, 将培养的鼠中枢神经细胞暴露于 800 $\mu\text{mol/L}$ 的茶氨酸中能缓解因培养引起的细胞内 Ca^{2+} 浓度升高。

利用 PD 相关的神经毒素鱼藤酮和狄氏剂对多巴胺诱导的神经细胞系 SH-SY5Y 培养实验表明, 500 μmol 的茶氨酸通过抑制上述 2 种神经毒素引起的血红素氧合酶 (HO-1) 表达上调, 并促进 ERK1/2 磷酸化, 起到减轻 PD 多巴胺诱导的神经细胞损伤的作用^[29]。

此外, 还有实验证明培养 PD 模型 SH-SY5Y 细胞, 茶氨酸可与谷氨酸受体 NMDA 结合, 显著降低由谷氨酸诱导的细胞凋亡, 抑制 C-Jun 氨基端激酶和半胱氨酸蛋白酶-3 的激活, 下调 iNOS 和 nNOS 蛋白水平, 防止神经损伤^[30]。Nagasawa 等^[31]通过大脑皮层神经细胞实验表明, 茶氨酸能抑制短时暴露于谷氨酸引起的大脑皮层神经细胞迟发性神经元死亡, 起到神经保护作用。

2.3 茶黄素对 PD 的防治作用

2.3.1 茶黄素 茶黄素 (theaflavin) 是存在于黄茶、红茶中的一种金黄色色素, 是茶叶发酵的产物。在生物化学上, 茶黄素是一类多酚羟基具茶鞣酚结构的物质。茶黄素是第一次从茶叶中找到具有确切药理作用的化合物, 被誉为茶叶中的“软黄金”。经过临床试验验证了茶黄素具有调节血脂、预防心血管疾病的功效, 而且无毒副作用。近年来, 其对 PD 的防治作用也日益受到关注。

2.3.2 茶黄素对 PD 的防治作用及机制 Luo 等^[32]研究了茶黄素对 6-OHDA 诱导的 SH-SY5Y 神经细胞凋亡的保护作用。实验表明, 茶黄素在 0.5~25 $\mu\text{g/mL}$ 以剂量依赖的方式抑制 6-OHDA 的氧化。SH-SY5Y 细胞经 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 茶黄素预处理能防止 6-OHDA 诱导的细胞失活、凝聚, 减弱 6-OHDA 诱导的细胞凋亡的毒性, 阻止线粒体膜电位降低和细胞内 NO 水平的增加。结果表明, 茶黄素在低浓度下对 6-OHDA 诱导的细胞凋亡的保护作用可能是通过抑制 ROS 和 NO 的产生实现的。

临床和实验研究表明, 黑质纹状体多巴胺能神经元变性是 PD 的病理特点之一。Anandhan 等^[33]研究了茶黄素对 MPTP 诱导的神经退行性病变如氧化应激、单胺转运和行为异常等的神经保护作用。施用 MPTP (30 mg/kg) 导致小鼠氧化应激增加、行为模式减少、纹状体多巴胺转运体 (DAT) 和囊

泡单胺转运体 2 (VMAT2) 表达降低。茶黄素预处理可以降低氧化应激, 提高运动行为和 DAT、VMAT2 在纹状体和黑质中的表达。

Anandhan 等^[34]评估了茶黄素对 MPTP/p 诱导的 C57BL/6 小鼠神经退行性病变的影响。实验发现茶黄素抑制 MPTP/p 诱导的细胞凋亡和神经退行性病变, 如黑质酪氨酸羟化酶 (TH) 和 DAT 表达增加, 细胞凋亡标记如 caspase-3, 8, 9 减少, 伴有正常行为表征。这些数据表明茶黄素可能为 PD 提供新的治疗策略。

2.4 咖啡碱对 PD 的防治作用

2.4.1 咖啡碱 茶叶中的生物碱包括咖啡碱、茶叶碱和可可碱, 有兴奋中枢神经、利尿、促进代谢、扩张心血管等功效。咖啡碱 (caffeine) 是茶叶中量最多的生物碱, 是一种黄嘌呤 (xanthine) 衍生物, 在茶叶中量一般在 2%~4%。咖啡碱能溶于水, 易溶于 80 $^{\circ}\text{C}$ 以上热水, 是茶叶中重要的滋味物质。以日常饮茶量 (3~4 g) 计, 一杯茶中咖啡碱量最高为 140 mg, 实际摄入量更远远低于这个数值, 不会对人体造成危害。实验证实, 咖啡碱摄入量与患 PD 风险成反比, 且这一关系没有性别差异^[35]。另有研究表明摄入咖啡碱可降低 PD 的发病率, 并能减轻女性激素替代疗法的影响^[36]。

2.4.2 咖啡碱对 PD 的防治作用及机制 Nakaso 等^[37]用 6-OHDA、鱼藤酮等处理的 SH-SY5Y 细胞建立 PD 模型, 发现咖啡碱可以降低 caspase-3 活性, 同时减少凋亡凝聚和/或核碎片的数量。咖啡碱处理 60 min 后出现 Akt 磷酸化; PI3K 抑制剂能消除咖啡碱的细胞保护作用; 另一方面, 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 如 Erk1/2、p38 或 JNK 等并未被咖啡碱活化。这些结果表明, 咖啡碱的神经细胞保护作用是通过激活 PI3K/Akt 信号通路实现的。

毒性反应酶和 II 型囊泡单胺转运体 (VMAT-2) 在化学诱导的 PD 中发挥关键作用, 但是咖啡碱对毒物反应基因的表达和活性及对 VMAT-2 的影响效果尚不清晰。Singh 等^[38]通过 MPTP 诱导的小鼠 PD 表型研究了咖啡碱对 CYP1A1、CYP2E1、GST-ya、GST-yc、GSTA4-4 等毒物反应基因及 VMAT-2 的影响效果。结果显示, MPTP 明显抑制 CYP1A1 和 VMAT-2 表达, 对 CYP2E1、GST-ya、GST-yc、GSTA4-4 的表达有所增强。咖啡碱能调节上述变基因的变化。

Joghataie 等^[39]用 6-OHDA 诱导的单侧纹状体损伤 PD 大鼠模型, 咖啡碱处理 1 个月能减轻大鼠的

旋转行为, 保护黑质致密部 (SNC) 神经元。

3 存在的问题与展望

3.1 当前存在的问题与解决方法

茶氨酸具有保护神经的作用, 在临床上可用于预防和治疗 PD 综合征^[40]。但是茶氨酸预防和治疗 PD 综合征的机制尚未完全清楚^[29]。分析茶氨酸对 PD 综合症的预防和治疗的分子机制, 有利于完善茶氨酸的神经保护作用, 为茶氨酸作为 PD 综合征的临床预防和治疗药物的深度开发提供理论依据。

在人体生理条件下, EGCG 稳定性存在不足^[41], 生物利用率低, 为 2%~5%^[42]; 且半衰期短, 总清除率为 8.9 mL/min, 肝脏首过清除率为 87%^[43]。祖元刚等^[44]研究发现, 制备的叶酸介导表没食子儿茶素没食子酸酯白蛋白纳米粒 (FA-EGCG-BSANPS) 可明显提高 EGCG 对前列腺癌细胞 (PC-3) 的靶向效果, 并提高对细胞的致死作用。本实验室研究发现, 结构修饰的 EGCG 纳米粒子, 抑制 MCF-7 细胞增殖的能力明显提高, 具有用来治疗乳腺癌的潜力。可见结构修饰的 EGCG 稳定性高、靶向性好、生物利用率高, 因此, 对 EGCG 进行结构修饰并评价其对 PD 的预防和治疗作用也是一个研究的方向。

3.2 应用前景

有文献报道, 绿茶提取物 (主要是儿茶素) 和茶氨酸可以协同改善小鼠的记忆和提高注意力^[45], 因此, 亟待开展评价 EGCG 和茶氨酸以及结构修饰的 EGCG 和茶氨酸对 PD 综合征的协同作用及分子机制的研究。未来的研究方向: 考察上述物质对细胞信号传导链 (PI3K/AKT 信号通路、JNK 信号通路) 中相关蛋白表达的调节、对细胞内酶活性和对 mRNA 表达量的影响, 探求防治 PD 的分子机制, 为 PD 药物产品的开发提供理论依据。此外, 葛根素^[46]、芹菜素、黄芩素、桑色素、愈创木酸^[47]等天然产物也有防治 PD 的效果, 可考虑将茶叶提取物与这些化合物配伍使用, 筛选出高效、低毒副作用的 PD 治疗药物。

参考文献

- [1] 白清清, 刘永峰, 裴 栋, 等. 茶叶中茶多酚提取分离技术的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(3): 220-228.
- [2] 宛晓春. 茶叶生物化学 [M]. 第 3 版. 北京: 中国农业出版社, 2007.
- [3] 李大祥, 鲜 殊, 杨 卫, 等. 茶叶的神经保护作用研究进展 [J]. 茶叶科学, 2011, 31(2): 79-86.
- [4] Olanow C W, Tatton W G. Etiology and pathogenesis of

- Parkinson's disease [J]. *Annu Rev Neurosci*, 1999, 22: 123-144.
- [5] 卢 芳, 刘树民. 帕金森病发病机制及治疗的国内外研究进展 [J/OL]. 中国科技论文在线, <http://www.paper.edu.cn>.
- [6] 张国柱, 盛守权. 帕金森病的治疗研究进展 [J]. 基层医学论坛, 2011, 15(4): 353-355.
- [7] 石晶晶. 干细胞移植在帕金森病治疗中的应用与进展 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2005, 11(20): 4005-4008.
- [8] 陈继英, 郭嘉林, 张存彦, 等. 茶多酚的研究进展 [J]. 中草药, 2004, 35(10): 附 11-附 13.
- [9] Ye Q Y, Ye L F, Xu X J, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate suppresses 1-methyl-4-phenyl-pyridine-induced oxidative stress in PC12 cells via the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 82-88.
- [10] 仇燕嵘, 李 楠, 韩国柱, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯的研究进展 [J]. 中草药, 2006, 37(2): 303-306.
- [11] 叶 民, 董海蓉, 丁新生. 帕金森病的病因与发病机制研究进展 [J]. 临床神经病学杂志, 2002, 15(1): 57-59.
- [12] Pan T, Fei J, Zhou X, *et al.* Effects of green tea polyphenols on dopamine uptake and on MPP⁺-induced dopamine neuron injury [J]. *Life Sci*, 2003, 72: 1073-1083.
- [13] Lu H, Meng X F, Yang C S. Enzymology of methylation of tea catechins and inhibition of catechol-O-methyltransferase by (-)-epigallocatechin gallate [J]. *Drug Metabol Disp*, 2003, 31: 572-579.
- [14] 陈丽敏, 禹顺英, 赵 敏. 儿茶酚胺-O-甲基转移酶基因在物质依赖中的研究进展 [J]. 上海精神医学, 2009, 21(2): 125-127.
- [15] Guo S H, Erwan B, Zhao B L. Protective effect of green tea polyphenols on the SH-SY5Y cells against 6-OHDA induced apoptosis through ROS-NO pathway [J]. *Free Radical Biol Med*, 2005, 39: 682-695.
- [16] Jang S J, Jeong H S, Park J S, *et al.* Neuroprotective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate against quinolinic acid-induced excitotoxicity via PI3K pathway and NO inhibition [J]. *Brain Res*, 2010, 1313: 25-33.
- [17] Kang W S, Lim I H, Yuk K Y, *et al.* Antithrombotic activities of green tea catechins and (-)-epigallocatechin gallate [J]. *Thromb Res*, 1999, 96: 229-237.
- [18] 方 芳, 崔志清, 韩永晶. 茶儿茶素抗大鼠脑缺血再灌注损伤与对脑细胞内 Ca²⁺的作用 [J]. 中国医药杂志, 2003, 38(12): 918-919.

- [19] Levites Y, Amit T, Youdim M B H, *et al.* Involvement of protein kinase C activation and cell survival/cell cycle genes in green tea polyphenol (-)-epigallocatechin 3-gallate neuroprotective action [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(34): 30574-30580.
- [20] Levites Y, Amit T, Mandel S, *et al.* Neuroprotection and neurorescue against Abeta toxicity and PKC-dependent release of nonamyloidogenic soluble precursor protein by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate [J]. *FASEB J*, 2003, 17(8): 952-954.
- [21] Kim J S, Kim J M, Jeon B S, *et al.* Inhibition of inducible nitric oxide synthase expression and cell death by (-)-epigallocatechin-3-gallate, a green tea catechin, in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease [J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(9): 1165-1168.
- [22] La Vaute T, Smith S, Cooperman S, *et al.* Targeted deletion of the gene encoding iron regulatory protein-2 causes misregulation of iron metabolism and neurodegenerative disease in mice [J]. *Nat Genet*, 2001, 27: 209-214.
- [23] 阮雪莲. 茶氨酸的生理活性及开发利用 [J]. 德宏师范高等专科学校学报, 2010, 19(4): 103-105.
- [24] Deng W W, Ogita S, Ashihara H. Distribution and biosynthesis of theanine in Theaceae plants [J]. *Plant Physiol Biochem*, 2010, 48(1): 70-72.
- [25] Terashima T, Takido J, Yokogoshi H, *et al.* Time-dependent changes of amino acids in the serum, liver, brain and urine of rats administered with theanine [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 64(4): 615-618.
- [26] Tayge H, Sano S, Hayakawa T, *et al.* Theanine, gamma-glutamylethylamide, is metabolized by renal phosphate-independent glutaminase [J]. *Biochem Biophys Acta*, 2003, 1620: 47-53.
- [27] 陈生弟. 帕金森病病因和发病机制研究进展 [J]. 国外医学: 神经病学神经外科学分册, 1997, 24(5): 243-247.
- [28] Nozawa A, Umezawa K, Kobayashi M, *et al.* Theanine, a glutamate analog, stimulates NMDA-receptors but suppresses excitatory effect of caffeine neurons [J]. *Society Neuroscience's 25th Annual Meeting* [M]. San Diego: Society Neuroscience, 1995.
- [29] Cho H S, Kim S, Lee S Y, *et al.* Protective effect of the green tea component, l-theanine on environmental toxins-induced neuronal cell death [J]. *Neurol Toxicol*, 2008, 29: 656-662.
- [30] Di X, Yan J, Zhao Y, *et al.* L-theanine protects the APP(Swedish mutation)transgenic SH-SY5Y cell against glutamate-induced excitotoxicity via inhibition of the NMDA receptor pathway [J]. *Neuroscience*, 2010, 168: 778-786.
- [31] Nagasawa K, Aoki H, Yasuda E, *et al.* Possible involvement of group I mGluRs in neuroprotective [J]. *Biochem Biophysical Res Comm*, 2004, 320: 116-122.
- [32] Luo Z H, Zhao Y, Wang Y F, *et al.* Protective effect of theaflavins on neuron against 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in SH-SY5Y cells [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2012, 50(2): 133-138.
- [33] Anandhan A, Janakiraman U, Manivasagam T. Theaflavin ameliorates behavioral deficits, biochemical indices and monoamine transporters expression against subacute 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced mouse model of Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 218: 257-267.
- [34] Anandhan A, Tamilselvam K, Radhiga T. Theaflavin, a black tea polyphenol, protects nigral dopaminergic neurons against chronic MPTP/probenecid induced Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2012, 1433: 104-113.
- [35] Liu R, Guo X G, Park Y, *et al.* Caffeine intake, smoking, and risk of parkinson disease in men and women [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 175(11): 1200-1207.
- [36] Palacios N, Gao X, Mc Cullough M, *et al.* Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(10): 1276-1282.
- [37] Nakaso K, Satoru I, Nakashima K. Caffeine activates the PI3K/Akt pathway and prevents apoptotic cell death in a Parkinson's disease model of SH-SY5Y cells [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 432: 146-150.
- [38] Singh S, Singh K, Patel S, *et al.* Nicotine and caffeine-mediated modulation in the expression of toxicant responsive genes and vesicular monoamine transporter-2 in 1-methyl 4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease phenotype in mouse [J]. *Brain Res*, 2008, 1207: 193-206.
- [39] Joghataie M T, Roghani M, Negahdar F, *et al.* Protective effect of caffeine against neurodegeneration in a model of Parkinson's disease in rat behavioral and histochemical evidence [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004, 10: 465-468.
- [40] 王开荣, 邵淑宏, 叶俭慧, 等. 茶氨酸保健功能研究进展 [J]. 茶叶, 2009, 35(3): 140-144.
- [41] Siddiqui I A, Adhami V M, Bharali D J, *et al.* Introducing nanochemoprevention as a novel approach for cancer control: Proof of principle with green tea polyphenol

- epigallocatechin-3-gallate [J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 1712-1716.
- [42] Henning S M, Niu Y, Lee N H, *et al*. Bioavailability and antioxidant activity of tea flavanols after consumption of green tea, black tea, or a green tea extract supplement [J]. *Am J Clin Nutrit*, 2004, 80: 1558-1564.
- [43] Cai Y, Anavy N D, Chow H. Contribution of pre-systemic hepatic extraction to the low oral bioavailability of green tea catechins in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30: 1246-1249.
- [44] 祖元刚, 袁 帅, 赵修华, 等. 叶酸介导表没食子儿茶素没食子酸白蛋白纳米粒的制备及其体外靶向性与活性评价 [J]. *药学报*, 2009, 40(5): 525-531.
- [45] Park S K, Jung I C, Lee W K, *et al*. A combination of green tea extract and l-theanine improves memory and attention in subjects with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study [J]. *J Med Food*, 2011, 14(4): 334-343.
- [46] Zhu G Q, Wang X C, Wu S B, *et al*. Involvement of activation of PI3K/Akt pathway in the protective effects of puerarin against MPP⁺-induced human neuroblastoma SH-SY5Y cell death [J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(4): 400-408.
- [47] Caruana M, Neuner J, Hogen T, *et al*. Polyphenolic compounds are novel protective agents against lipid membrane damage by alpha-synuclein aggregates in vitro [J]. *Biochim Biophysica Acta*, 2012, 1818: 2502-2510.