

茶叶中 EGCG 功效研究进展

赵丽萍, 邵宛芳

(云南农业大学普洱茶研究院, 昆明 650201)

摘要:表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)药理作用已经得到了国内外一些研究人员的认可。近年来科学工作者已经越来越多将注意力集中于儿茶素上,尤其是其中的单体之一表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)最引人注目。本文就近年来对 EGCG 药理作用、机理进行阐述,为探索 EGCG 的药用价值提供参考依据。

关键词:EGCG; 功效及机理

中图分类号: S571.1, K892.25 文献标识码: E

Research Effect of Epigallocatechin Gallate In the Tea

Zhao Liping, Shao Wanfang

(Pu-erh tea research institute of Yunnan Agricultural University, Kunming 650201)

Abstract: The Epigallocatechin Gallate (EGCG) pharmacology action has been approved of domestic and foreign researcher. In recent years, the scientific worker already more and more focused the attention on the catechin of Epigallocatechin Gallate was in particular most noticeable. This article carried on the summary on the recent years to the EGCG pharmacological action and the mechanism research, produced EGCG for medicinal purposes value to provide the reference.

Key words: Epigallocatechin Gallate(EGCG), Function and mechanism

茶叶中的儿茶素(catechin)属于黄烷醇类化合物,是多酚类物质的主体成分。茶叶中的儿茶素是2-苯基苯并吡喃的衍生物,主要可分为4种主要类型:表儿茶素(Epicatechin, EC),表没食子儿茶素(Epigallocatechin, EGC),表儿茶素没食子酸酯(Epicatechin Gallate, ECG),表没食子儿茶素没食子酸酯(Epigallocatechin Gallate, EGCG)。以EGCG含量最高,占儿茶素80%。儿茶素中的酚羟基易氧化形成邻醌,而邻醌又很不稳定,易发生复杂的聚合、缩合反应,而形成双黄烷醇类(Bisflavanos)、茶黄素类(Theaflavins)和茶红素(Thearubigins)等。儿茶素除了易氧化形成邻醌外,还存在着许多其它活性部位,大量动物实验和临床实践已证明EGCG具有多种作用,EGCG是儿茶素中抗氧化作用

最强的一种成分,属非酶抗氧化剂。它的抗氧化活性是维生素E的20倍、过氧化歧化酶(SOD)的6倍^[1],具有明显的清除体内自由基、抗癌、抗炎、抗突变、抗衰老及改善肝功能等生物活性,现已被列为潜在的抗癌药物在中美等国被研究^[2]。

1 EGCG 性质

1.1 EGCG 的理化性质

儿茶素类化合物,属于典型的黄烷醇类化合物,因此具有黄烷醇的光谱特征。没食子儿茶素类除在240~280nm有吸收峰外,因具有内酯结构而在350nm出峰,且通常有2个以上的峰位,EGCG的分子量为458,在室温和水中稳定,pH值越低,稳定性越好^[3]。茶饮料中加入柠檬酸和维生素C后,稳定性下降,提示有

第一作者简介:赵丽萍,女,1982年出生,云南农业大学普洱茶研究院在读研究生。研究方向:茶叶生物化学及其综合利用。通信地址:650201 云南昆明云南农业大学普洱茶学院 Tel:0871-5228343, E-mail:zlp_heycon@163.com。

通讯作者:邵宛芳,女,1957年出生,教授、硕士生导师;云南省茶业协会第三届理事会副会长兼云南省茶文化专业委员会主任;中国国际茶文化研究会理事。通信地址:650201,云南昆明云南农业大学普洱茶学院, E-mail:Shaowf38@vip.sina.com。

收稿日期:2007-03-20,修回日期:2007-04-05。

可能存在相互作用。同时,有研究表明,EGCG 加入果汁后能改善其质量,加入糖果和口香糖能降低龋齿发病率。

1.2 EGCG 在体内的分布

Lambert 等^[4]给小鼠灌胃 EGCG(163.8nmol / kg)后检测组织中总 EGCG 水平,结果表明,小肠中 EGCG 在 50min 时达最大浓度(46.2nmol / g±13.5nmol / g);300min 时还维持在一个较高浓度 (13.3nmol / g±4.4nmol / g);结肠在 180min 时达最大浓度(7.9nmol / g±2.4 nmol / g)。EGCG 在其它组织中的水平均低于小肠和结肠^[5],Masami Suganuma 等利用放射标记的([³H]EGCG)对 CD-1 鼠进行研究,证实 EGCG 可在鼠体内广泛分布,利用[³H]EGCG 直接灌胃,在鼠的消化道、不同的器官、血液、粪及尿液中均检测到了放射线的存在。他们证实如同先前报道的 EGCG 的靶器官(消化道、肝、肺、前列腺、乳腺、皮肤)一样,EGCG 同样存在于脑、肾、子宫、卵巢及睾丸中。皮肤中都可检测到其放射活性,且在所有器官中的放射活性都随时间增加而增加,24 h 时达到最大。Swezey 等研究了[⁴-³H]EGCG 在狗体内的分布情况,口服给药 (250mg/<kg·d>)27d 后,给动物静注射[⁴-³H]EGCG(25mg/kg),1h 后检测放射活性的分布。结果表明,放射活性广泛分布于各种上皮组织,肝脏和胃肠道组织中的浓度最高,这与 Lambert 研究结果有所区别,但也有共同点即在肠道组织中浓度最高。

2 保健功效及机理

2.1 抗肿瘤

肿瘤是当今世界直接危及人类生命的一种最常见、最严重的疾病。肿瘤的形成是一个多步骤、多因素、多阶段的过程,EGCG 可以通过影响肿瘤细胞生长周期正常进程而抑制肿瘤细胞的生长,可使肿瘤细胞停留在某一期。当癌细胞生长阻滞在 G1 期,达到某一程度和时间仍不能被解除使细胞无法进入 S 期和 M/G2 时,将激活细胞内的某机制启动程序,导致细胞无法正常分化而死亡。这就是 EGCG 抑制癌细胞生长,从而达到防癌抗癌的目的机制。且阻滞细胞的数量与 EGCG 的用量浓度成正相剂量关系^[6]。有研究表明^[7]。在肿瘤的发生,发展,演变过程中 EGCG 都有阻抑效应,摄入一定量的 EGCG 与食道癌,胃癌,结直肠癌,胆管癌,肝癌,胰腺癌,前列腺癌,宫颈癌,皮肤癌,白血病的发生呈负相关关系。众多研究显示 ECCG 有可能诱导肿瘤凋亡、周期阻滞、信号传导、抑制肿瘤侵袭等作用。余艳辉^[8]等以胃癌细胞系(MGC)为模型,对 EGCG、GCG、ECG、EGC 以 EC 的抗肿瘤作用进行了筛选,发

现 EGC 和 EC 几乎无抗肿瘤作用,ECG 的作用较弱,因而选择单体 EGCG、GCG,并以复合体 TP 为阳性对照,首次观察比较其对结肠癌细胞系 SW480 的抑制作用,发现 EGCG、GCG 及 TP 均能呈剂量依赖性地抑制细胞生长,提示 EGCG 和 GCG 均能抑制 SW480 细胞的生长,且 EGCG 的抗肿瘤活性明显高于 GCG,为抗肿瘤药物的开发提供重要理论依据^[9]。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)。

2.2 清除自由基

自由基不仅与人类肿瘤有密切关系,而且与人的衰老进程也有重要联系。研究表明,儿茶素具有很强的清除自由基的作用,它可降低血浆中丙二醛的含量,增加红细胞 SOD 的活性,抑制二甲基胍诱发的脂质过氧化作用及致癌作用。MDA 是反映体内自由基水平和损伤的良好指标,SOD 是体内直接清除氧自由基的酶,对肾组织抵御自由基损伤起非常重要的作用。自由基可以影响细胞的 SOD 活性,当损伤较轻时,细胞的 SOD 活性可发生代偿性增加,而损伤较重时,细胞的 SOD 活性可以被破坏,甚至完全失活。研究表明^[10],化合物分子中的酚羟基是其抗氧化作用的功能性基团,而 EGCG 具有多个酚羟基结构,有很强的抗氧化作用,可对抗氧自由基对组织细胞的损伤。应用 EGCG 后,内毒素血症小鼠肾组织 MDA 水平显著降低,SOD 活力显著提高,提示 EGCG 可以通过增强机体清除氧自由基的能力和加强对脂质过氧化反应的抑制来对抗内毒素对肾脏的损害作用。研究表明,茶多酚及其单体对氧自由基的清除率可达 98%,在一定浓度范围内呈量效关系,且均优于传统的抗氧化剂维生素 C、维生素 E 等^[11]。绿茶及其提取物均具有较强的清除氧自由基活性,而 EGCG 是其提取物中抗自由基活性最强的成分^[12]。刘国辉等^[13]研究结果发现 EGCG 在培养 SGC 的氧化应激损伤中具有显著的保护作用,EGCG 能明显提高 H₂O₂ 处理后培养耳蜗螺旋神经节细胞 (SGC) 的存活率,并减少 H₂O₂ 诱导的 SGC 凋亡,而且比经典抗氧化剂 VitC 作用更强,随着 EGCG 浓度提高,其保护作用加强,为体外寻求抗耳蜗氧化损伤药物提供了实验基础。罗一帆^[14]等应用化学发光方法研究了 4 种儿茶素及其组合物对超氧阴离子自由基(O[•]-₂)和羟基自由基(OH[•])的清除能力,结果表明:EGCG、ECG、EGC 和 EC4 种儿茶素的浓度相同时,其 O[•]-₂ 和 OH[•]清除率的大小顺序为:EGCG>ECG>EGC>EC。EGCG 对自由基清除率影响是最大和最显著的。

2.3 对肾脏的保护

正常人肾小球内有 TGF- β 1mRNA 的表达, EGCG 能通过对 C- myc 癌基因启动子的反式调控序列的作用而减少 C- myc 基因的表达, 并可通过阻止视网膜神经胶质瘤蛋白的磷酸化而使细胞周期停止在 G1 期, 通过调节细胞周期调控蛋白的表达, 抑制肾固有细胞的异常增生。EGCG 抑制正常肾细胞凋亡, 同时促进肾肿瘤细胞凋亡, 因此这种选择性作用对于肾病治疗具有积极意义。EGCG 还能使系膜细胞周期调控蛋白适当表达, 抑制肾脏系膜细胞的增殖, 减缓肾小球毛细血管血流动力学阻力, 从而改善肾小球基底膜的通透性, 降低蛋白的滤过, 改善血脂代谢及肾脏功能, 延缓肾脏病理慢性进展。因此, EGCG 对于防治肾小球疾病的慢性进展确具有较好的作用。同时为临床治疗肾衰等慢性肾损害提供新的治疗手段, 也为进一步研究 EGCG 对肾病的作用机制提供了新思路^[3]。徐文萍^[4]等研究表明, EGCG 可以通过增强机体清除氧自由基的能力和加强对脂质过氧化反应的抑制来对抗内毒素对肾脏的损害作用。糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见的并发症之一, 是糖尿病患者的主要致死原因。李彩蓉^[5]研究结果表明, EGCG 可显著提高糖尿病大鼠肾脏的抗氧化能力和降低氧化应激, 对糖尿病大鼠肾脏具有保护作用。说明 EGCG 对糖尿病肾功能和结构具有保护作用^[6]。

2.4 对肝脏的保护

周晓蓉, 龚作炯等^[7]通过对实验大鼠肝功能、肝组织病理结构等的观察, 证明 EGCG 具有良好的抗大鼠酒精性肝病作用, 可显著改善早期酒精性肝病大鼠肝细胞脂肪变性及炎症, 具有明显抗炎作用, 促使肝细胞功能正常化。其作用机制可能与抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 及 IL-18 等有关。EGCG 高、低剂量均明显抑制了早期酒精性肝病大鼠肝细胞损害。刘超等^[8]报道儿茶素类化合物(GTC)能恢复 CCl₄ 引起的 A/G 倒置现象, 增加解毒酶 GST 的活性而促进肝脏解毒功能, 若每日以 50mg/kg 腹腔注射, 可降低乙醇中毒的小鼠肝线粒体膜脂质的流动性, 明显增加肝线粒体还原型谷胱甘肽的含量, 减少 Ca²⁺ 的摄取和脂质过氧化物的生成, 从而对肝组织细胞起到保护作用^[9]。更重要的是, 对于人类急性病毒性肝炎, 它可降低血清胆红素, 缩短黄疸期; 而对慢性肝炎和中毒性肝损害也有一定的治疗作用, 且具有毒性低、副作用小的特点。

2.5 抗病毒

儿茶素具有抑制甲型和乙型流感病毒增殖的作用。近代科研表明, 茶的功效主要来自儿茶素类物质对

很多引起人体致病微生物, 如肉毒杆菌有抑制的效果, 而又不伤害肠内有益微生物如乳酸菌的繁衍, 具有清理肠道的功能。利用茶多酚抗菌、抗病毒的原理, 国外已将儿茶素安装于空调机内, 以除菌和除病毒。儿茶素具有对食物中毒、细菌、病原性细菌和植物病原性细菌的抗菌活性。茶多酚化合物 EGCG 和茶黄素双没食子酸酯 (TF3) 与流感病毒的血红细胞凝集素相结合, 抑制病毒吸附在犬肾细胞上, 因而阻断了病毒的侵染力。儿茶素对流感 A 病毒的抑制效果次序为 ECGG>EGCG>GC>EGC。茶提取物可以抑制 MA104 细胞中的轮状病毒。EGCG、ECG 和 EGC 对人体艾滋病毒类型逆转录 (HIV-1-RT) 的有效浓度 (IC₅₀) 分别为 0.00661 μ M/L, 0.084 μ M/L, 7.21 μ M/L, 表明 EGCG 对 HIV-1-RT 有强抑制活性。

2.6 降压、降脂、降血糖

医学研究和临床应用表明, 高血压患者坚持每天饮茶 10g, 半年后血压可降低 20%~30%。茶叶中的有效成分之一没食子儿茶素没食子酸酯(GCG)0.5mg/kg 剂量可使压降低 20~40mmHg。在体外对血管紧张肽转化酶(ACE)具有较强的抑制作用, 且活性随聚合度的增加而增强, 因此可以降血压, 同时还可以抑制血小板中释放花生四烯酸酯, 改善红细胞的变形, 降低血浆纤维蛋白原, 减少在活体外血栓的形成。杜万红^[20]研究表明, EGCG 能较全面地调整血脂, 尤其是降低血清 TG、TC 和 LDL-C 的含量, 升高 HDL-C 水平, 升高血清 apo, 降低 apoB 和 apoB / apoA 比值。调脂作用可能是通过降低脂蛋白脂肪酶的活性, 促进肾上腺素诱导的脂解酶活性实现的。一方面通过儿茶酚类物质自身的强抗氧化活性可控制胆固醇的氧化, 使酸败物形成量减少, 起到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为胆酸, 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。

2.7 抗突变

随着医学科学的发展, 人们对肿瘤的研究越来越深入, 多数学者认为诱变剂—基因突变—癌变这一学说可解释大部分肿瘤的发生原因, 因此, 灭活诱变原, 防止基因突变乃是预防肿瘤的关键, 梁钢^[21]等以昆明纯种小鼠的骨髓细胞为实验材料, 用公认的诱变剂环磷酰胺(CP)诱发的微核(MN)率和姐妹染色单体互换(SCE)频率为指标, 研究 EGCG 对 CP 诱导小鼠骨髓细胞 MN 和 SCE 的影响。结果表明 EGCG 对 MN 和 SCE 均具明显抑制作用。因此 EGCG 具有抗突变和潜在的预防肿瘤的作用, 其低剂量(10mg/kg)组经 10d 灌胃就

可达有效的抗突变作用,表明 EGCG 具有良好的抗突变作用。

2.8 抑制黑素合成

2004 年 Kim 等用 Melan- A 细胞系研究 EGCG 对黑素细胞黑素含量、小眼畸形转录调节因子 MITF 的影响以及对体外酪氨酸酶(TYR)活性的影响,结果发现 5 μ g/ml EGCG 可以明显抑制黑素的合成,在体外有轻度抑制人 TYR 活性的作用,并且可以下调 MITF 蛋白量的生成。岳学状,朱文元等^[9]研究表明 5.0~20.0 μ g/ml 的 EGCG 对体外培养的人黑素细胞黑素含量和 TYR 活性具有显著的抑制作用。20.0 μ g/ml EGCG 可以明显抑制黑素细胞中 TYR、TRP-1 mRNA 的表达,随着浓度增加,细胞内黑素含量减少。EGCG 抑制黑素合成的作用,可能是通过降低 TYR mRNA 和 TRP-1 mRNA 的表达,以降低 TYR 的活性来实现抑制黑素细胞的黑素合成,降低黑素含量。

2.9 抗白血病

白血病是一种骨髓造血干细胞恶性克隆增殖性疾病,虽已有骨髓移植治疗可以根治白血病,但由于移植费用昂贵难以找到合适的骨髓供者以及移植抗宿主反应未能彻底解决,因此其治疗首选方法仍是化疗。EGCG 作为一种有效的抗癌天然产物可以起到诱导白血病细胞凋亡,抑制白血病细胞增殖,提高其他化疗药物疗效以及诱导白血病细胞分化的作用。EGCG 对于白血病细胞的作用效果明确,优点明显,因此,EGCG 有可能成为一种廉价高效的治疗白血病的新型化疗药物或辅助治疗药物。

2.10 对日常保健作用

EGCG 有多个酚羟基,可以提供质子,能够有效地清除脂类自由基,切断脂类氧化的链式反应,防止脂质的过氧化,它们能抑制有关氧化酶的活性、与其他抗氧化剂协同作用、保护和修复抗氧化系统的作用,具有良好的抗氧化活性,能提高人体抗衰老和防病变的能力。儿茶素对脂类代谢的影响有助于预防心血管疾病。EGCG 参与免疫调节、影响生物酶的活性、以及它们的灭菌抗病毒作用对人们的日常保健都有积极的作用。

2.11 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。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-selection,且可下调血小板膜糖

蛋白 P-selection 表达,从而产生抗血栓作用。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。李锐^[9]等研究表明 EGCG 在一定剂量范围内对多巴胺能神经元具有显著的保护作用,具有潜在治疗帕金森病的价值,EGCG 对多巴胺能神经元的保护作用可能与其抑制小胶质细胞的激活密切相关。

3 讨论

EGCG 虽然已经做了大量的研究,且研究相对较深入,并证实了有许多功效,但仍有许多问题需要进一步探索,如肠粘膜上皮究竟利用何种机制吸收儿茶素类物质,儿茶素类物质发挥作用的机制与形式是什么,喝茶时 EGCG 是否和其他物质共同起作用还是单独作用,解决好这些问题对认识、利用、开发儿茶素类物质具有很重要的意义。

参考文献

- [1] 徐志泉,易著文,何小解.表没食子儿茶素没食子酸酯对大鼠肾衰的治疗研究进展[J].现代医药卫生,2006,22(16):2471-2472.
- [2] 王霞,高丽娟,林炳昌.表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)的分离与制备[J].食品科学,2005,26(9):242-246.
- [3] 陈科,罗招阳. EGCG 的特性及抗肿瘤作用[J].美国中华临床医学杂志,2006,8(2) 238-240.
- [4] 岳学状,朱文元,马慧军,王大光,李诚让.表没食子儿茶素没食子酸酯对人表皮黑素细胞黑素合成的影响及制临床皮肤科杂志[J]. 2005,34(12),795-797.
- [5] LI Rui,PENG Ning,DU Fang,LI Xu-ping,LE Weidong.Epig-allocatechingallateprotects dopaminergicneuronsagainst 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity by inhibiting microglial cell activation [J]. South Med Univ (南方医科大学学报)2006,26(4): 376-380.
- [6] 张星海,唐德松,沈生荣. EGCG 防癌抗癌的药理药效研究进展[J].茶叶 2001,27(4):43-48.
- [7] 何小解,易著文,党西强,等.儿茶素对肾病综合征大鼠血清氧自由基及抗氧化酶的影响 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2002,11(4): 342-345.
- [8] 余艳辉,丁仁奎,张志伟,欧阳咏梅,贺智敏,陈主初.酯型儿茶素单体 EGCG 和 GCG 对人肠癌 SW480 细胞生长抑制作用及其机制[J]. 中国医师杂志,2005,2(7):161-163.
- [9] 陈留记,扬贤强.茶提取物和茶多酚抗突变机理研究[J].天然产物研究与开发,2004,13(2):84-86.
- [10] 沈荣生,金超芳,杨贤强,等. EGCG 和 GCG 清除单线态氧效果的 ESR 鉴别[J].茶叶科学,2000,20(1):19-22.
- [11] 刘国辉,谢鼎华,朱纲华,伍伟景,等. EGCG 对过氧化氢造成的螺旋神经节细胞损害的抑制作用 [J]. 听力学及言语疾病杂志,2004,12(5):317-320.
- [12] 罗一帆,郭振飞,许旋,陈剑经.儿茶素及其组合物清除自由基能力的研究[J].林产化学与工业,2005,25(4):26-30.
- [13] 胡秀芳,杨贤强.表没食子儿茶素没食子酸酯对 Cr6 加诱导的 Vero 及

- 786-0 肾细胞凋亡的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,2003,17(2):136-139.
- [14] 徐文萍,曹永安,嵇月娥,施文艳.表没食子儿茶素没食子酸酯对内毒素血症小鼠肾损伤的保护作用[M].南京医科大学学报,2005,25(10):727-728.
- [15] 李彩蓉,蔡飞,杨晓,朱忠华.EGCG对糖尿病大鼠肾氧化应激的影响[J].咸宁学院学报(医学版)2005,19(4):283-285.
- [16] 卢向阳,何小解,刘永乐,等.儿茶素对肾病综合症大鼠系膜细胞增生的影响[J].营养卫生食品科学,2003,24(7):120-124.
- [17] 周晓蓉,龚作炯,袁光金,孙小梅.茶多酚及没食子酸表没食子酸儿茶素对实验性酒精性肝病大鼠肝脏的保护作用及机制研究 [J].中国现代医学杂志,2006,16(6):840-843.
- [18] 刘超,陈若芸.儿茶素及其类似物的化学和生物活性研究进展[J].中国中药杂志,2005,29(10):1017-1021.
- [19] 林晓贞,梁钢,黎莉,唐安洲.EGCG 逆转人耐药肝癌细胞株多药耐药的体内实验研究[J].广西医科大学学报,2006,23(1):8-11.
- [20] 杜万红,彭世喜,肖创清,刘小阳,等.儿茶素对高脂血症兔血脂水平影响的初步探讨[J].中国医师杂志,2004,6(12):1651-1652.
- [21] 梁钢,符麟军.表没食子儿茶素没食子酸酯抗突变的实验研究[J].广西预防医学,2000,8(6):201-203.

(责任编辑:王芬露)