

儿茶素的药理作用研究综述

徐先祥

(华侨大学 分子药物学研究所, 福建 泉州 362021)

摘要:对儿茶素及其类似化合物所具有的抗氧化、保护心血管、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎、免疫调节、神经保护、调节糖脂代谢等药理作用进行了综述,指出其具有重要的医疗保健应用价值,儿茶素类的手性研究及其体内与金属离子、蛋白质等物质的相互作用将是今后研究开发的重点。

关键词:儿茶素;药理作用;抗氧化;抗肿瘤

中图分类号:R961 **文献标志码:**A **DOI:**10.3969/j.issn.1004-1478.2012.04.016

Review of research on pharmacological effects of catechins

XU Xian-xiang

(Inst. of Molecular Medicine, Huaqiao Univ., Quanzhou 362021, China)

Abstract: The research progress on the pharmacology of catechins and its analogues was reviewed from remarkable pharmacological activities such as antioxidation, cardioprotection, anticancer effect, antibiosis, antiviral, anti-inflammation, immunomodulation, neuroprotection, regulation of glucose and lipid metabolism and so on. It is indicated that catechins has the important medical care application value, future studies on catechins might focus on chiral resolutions and their interactions with metallic ions and proteins in vivo.

Key words: catechins; pharmacological effect; antioxidation; antitumor

0 引言

儿茶素(catechin)最初由儿茶得名,是一种黄烷醇型黄酮化合物^[1]。由于其具有光学异构体,儿茶素有时特指(+)-catechin,有时则是指儿茶素类化合物如表儿茶素 EC(epicatechin)、表没食子儿茶素 EGC(epigallocatechin)、儿茶素没食子酸酯 CG(catechin gallate)、表儿茶素没食子酸酯 ECG(epicatechin gallate)、表没食子儿茶素没食子酸酯 EGCG(epigallocatechin gallate)等的总称。儿茶素类化合物在绿茶等多种食物和药用植物中广泛分布。近年来研究表明儿茶素类物质具有多样药理活性,可在多种疾病

防治过程中发挥重要作用。本文拟对其抗氧化、保护心脑血管、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎作用等方面进行综述。

1 儿茶素的药理作用

1.1 抗氧化作用

儿茶素具有很强的清除自由基和抗氧化的作用,该作用也是儿茶素其他药理作用的重要基础。文献[2-4]的研究表明:从厚叶岩白菜中首次分离的新儿茶素化合物(+)-catechin 3,5-di-O-gallate能强烈抑制人胰脂肪酶($IC_{50} = 0.42 \mu\text{g}/\text{mL}$),并显示出显著的自由基清除能力($SC_{50} = 1.04$

收稿日期:2012-02-13

基金项目:国家自然科学基金项目(30600821);华侨大学中央高校基本科研业务费"福建省杰出青年基金培育计划"专项(JB-SJ1012);泉州市科技计划项目(2011Z8)

作者简介:徐先祥(1978—),男,安徽省无为县人,华侨大学副研究员,博士,主要研究方向为中药药理学。

$\mu\text{g}/\text{mL}$)^[2]. (+) - 儿茶素比 (-) - 儿茶素更能有效阻止杂环胺引起的 DNA 氧化损伤^[3]. 儿茶素对红细胞溶血和血清自氧化均具有很好的保护作用,并能有效抑制肝匀浆自发性和 Fe^{2+} 诱导性脂质过氧化^[4].

1.2 保护心脑血管作用

文献[5-9]的研究表明:儿茶素对大鼠脑缺血-再灌注损伤有保护作用,并降低脑组织中髓过氧化物酶(MPO)和一氧化氮合酶(NOS)的活性^[5]. EGCG 或 GCG 能够抑制动物心脏缺血再灌注损伤,主要作用靶点包括 NO, 活性氧自由基及生物性氧化还原反应系统^[6]. 儿茶素可缩小平均动脉粥样硬化斑块面积达到 32%,但对血浆和肝脏总胆固醇和甘油三酯没有影响. 此外,儿茶素还能下调粘附分子, CD_{34} 和 PSGL-1 的基因表达,下调有关能量和脂质代谢的基因表达^[7]. 儿茶素能降低自发性 II 型糖尿病大鼠血压、空腹血糖和胰岛素水平,减少大动脉中内皮活性氧(ROS)生成,降低 NADPH 氧化酶活性^[8]. 负载入血小板中的 EGCG 对血小板各种生理功能有明显的影响,降低血小板的聚集活性,负载 EGCG 后的血小板更易发生细胞程序性死亡^[9].

1.3 抗肿瘤作用

文献[10-18]的研究表明:绿茶儿茶素可以抑制癌细胞增殖,诱导其凋亡,儿茶素单体间作用效果存在差异,EGC 和 CG 抗胰腺导管癌细胞增殖作用明显,作用均强于 EGCG^[10]. 绿茶儿茶素可通过干预活性氧诱导的 ERK 信号途径活化减少乳腺癌形成危险^[11]. 有研究发现(-) - EGCG, (-) - ECG 和 (-) - EC 在功能和结构上与分子伴侣相似,由此推测绿茶儿茶素通过分子伴侣样特性产生抗癌活性^[12]. 儿茶素能引起 caspase 依赖性的肿瘤细胞坏死状凋亡^[13]. EGCG 则是凋亡基因 p53 的强烈诱导剂^[14],另外直接结合于 actin 类蛋白并破坏细胞骨架可能是 EGCG 诱导肿瘤细胞凋亡的途径之一^[15]. EGCG 对不同器官的肿瘤均有抑制作用,机制涉及 JAK/STAT, MAPK, PI3K/AKT, Wnt 和 Notch 多个细胞信号途径,还可以抑制端粒酶活性^[16]. 此外,EGCG 的抗癌活性还至少部分地与抑制特受体酪氨酸激酶活化有关^[17]. EGCG 能抑制肿瘤血管生成,减弱细胞内基质金属蛋白酶 MMP-2 的活性,降低其 mRNA 转录和表达^[18].

1.4 抗菌、抗病毒作用

文献[19-22]的研究表明:儿茶素可增加细菌细胞膜的通透性,造成胞内蛋白质和糖类物质的渗漏,使细菌代谢发生紊乱,对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的最小抑菌浓度(MIC)分别为 0.32 g/L 和 1.25 g/L^[19]. EGCG 可用于治疗厌氧菌释放挥发性硫化物引起的口臭^[20]. EGCG 具有很好的体外抗柯萨奇病毒 3(CVB₃)的作用,可直接灭活病毒和抗 CVB₃ 生物合成,治疗指数 TI 分别为 8.7 和 15.3,高浓度 EGCG 能阻止 CVB₃ 的吸附,其抗病毒方式是多途径的^[21]. EGCG 能够抑制 HIV-1 病毒糖蛋白 gp120 与 CD₄ 分子的粘附,降低艾滋病病毒的感染性^[22].

1.5 抗炎作用

文献[23-28]的研究表明:儿茶素可降低佐剂性关节炎大鼠的继发性炎症,抗炎作用与调节前列腺素 E₂(PGE₂)和环磷酸腺苷(cAMP)水平及抑制前炎因子分泌有关^[23]. 血管细胞粘附分子介导(VCAM-1)的血管炎性病变是动脉粥样硬化等疾病的病理基础,儿茶素能降低氧化修饰的 LDL(ox-LDL)诱导的巨噬细胞 VCAM-1 的表达,这可能是其发挥抗动脉粥样硬化药效的另一机制^[24]. EGCG 能降低炎症反应,减少中性粒细胞和肥大细胞浸润,降低纤维化,对改善闭塞性气道疾病具有巨大潜力^[25]. EGCG 抑制哮喘模型小鼠呼吸道变应性炎症,其作用途径可能是通过诱导 T 细胞的产生和白细胞介素-10(IL-10)的分泌,进而抑制 Th2 型免疫反应^[26]. EGCG 膏剂涂敷烫伤皮肤能抑制烫伤组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-1 的表达,减弱创伤组织的炎症反应,有助于创伤组织的修复^[27]. EGCG 和 ECG 能降低细菌脂多糖(LPS)或肽聚糖引起的牙髓组织炎症^[28].

1.6 神经保护作用

文献[29-34]的研究表明:绿茶儿茶素对高脂饲料小鼠脑有保护作用^[29]. ECG 能提高老年大鼠脑组织线粒体抗氧化性^[30]. EGCG 能显著降低脊髓损伤大鼠血清炎症因子 IL-6, IL-8 的浓度,促进脊髓组织内源性神经营养因子-3、脑源性神经营养因子的表达^[31]. EGCG 可降低 β -淀粉样物质引起的 Alzheimer 转基因小鼠认知功能损伤^[32],可减少滴滴涕(DDT)诱导的 SHSY-5Y 多巴胺神经元细胞死亡^[33]. 儿茶素能保护 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6

- 四氢吡啶(MPTP)引起的黑质多巴胺神经元的毒性损伤,恢复小鼠纹状体中多巴胺的耗减,抑制 JNK 和 GSK-3 β 信号通路的活化^[34]。

1.7 肝保护作用

文献[35-38]的研究表明:EGCG 和儿茶素能影响酒精的氧化应激损伤的不同方面,减轻酒精引起的肝损伤^[35]。绿茶儿茶素能通过抑制氧化应激和肝星状细胞转录因子表达,减少肝纤维化^[36]。EGCG 能够降低肝脏中四氯化碳(CCl₄)诱导的肝炎、氧化应激及纤维化作用,其作用机制是降低了致炎因子及纤维化调节因子的转录表达^[37]。EGCG 可通过促进人源肝星状细胞株 LX-2 细胞中 STAT1 磷酸化以及二聚体形成,并增加干扰素- γ (IFN- γ)的表达抑制肝星状细胞功能,发挥抗肝纤维化作用^[38]。

1.8 肾保护作用

文献[39-40]的研究表明:儿茶素可有效阻止 5/6 肾切除大鼠肾脏微血管密度的减少,抑制肾小球硬化与肾间质纤维化的进展,这可能与儿茶素抑制血管紧张素活化酶(ACE)的活性,减少血管紧张素 II(Ang II)的生成有关^[39]。EGCG 对单侧输尿管梗阻所致的大鼠肾脏纤维化的形成有明显的抑制作用,能减轻胶原在肾间质的沉积,改善肾脏病理改变,其作用可能跟降低转化生长因子- β (TGF- β)的表达,阻止细胞损伤有关^[40]。

1.9 减肥、抗糖尿病作用

文献[41-46]的研究表明:儿茶素能降低高脂饮食肥胖大鼠模型大鼠体重,降低血脂和血糖^[41]。长期服用 EGCG 可以降低高脂饮食引起的小鼠肥胖,机制可能与减少脂肪吸收及促进脂肪分解有关^[42]。绿茶儿茶素在体外能抑制 α -糖苷酶和组织糖原磷酸化酶,有益于 II 型糖尿病的防治^[43]。绿茶儿茶素可抑制 3T3-L1 前脂肪细胞向脂肪细胞分化,其中以 CG 和 ECG 作用最强,这 2 种儿茶素不影响胰岛素信号途径的磷酸化,但能下调 PPAR γ , C/EBP α 和 GLUT4 转录因子的表达^[44]。EGCG 可以改善自发性 II 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗,其作用机制可能与抑制肝脏糖异生作用以及骨骼肌 GLUT4 的转位水平有关,EGCG 还具有代偿胰岛素的作用^[45]。(-)-儿茶素可促进脂肪细胞分化,增强胰岛素敏感性,机制部分由于直接活化 PPAR γ ,而(+)-儿茶素则无 PPAR γ 激动剂样作用,表明表儿茶素对 PPAR γ 的作用具有立体专一性^[46]。

1.10 其他作用

文献[47-50]的研究表明:儿茶素能通过其抗氧化活性和黏液保护作用,保护缺血-再灌注引起的胃黏膜损伤^[47]。儿茶素可明显促进小鼠造血祖细胞的增殖,并可与造血生长因子起协同效应,具有明显的造血促进作用^[48]。绿茶儿茶素能通过抑制 IL-1 β 产生或直接抑制破骨细胞,减轻 LPS 导致的骨重吸收^[49]。儿茶素对“毒死蜱”引起的大鼠毒性损伤有保护作用^[50]。

2 结语

儿茶素生物活性显著、药理作用广泛。近年来对儿茶素类物质的药理活性的研究越来越多,显示其多样的生物活性对多种疾病的防治具有重要价值,此外儿茶素与其他抗癌药联合使用具有增效特点,作为抗癌辅助治疗具有广阔的前景。然而儿茶素类成分复杂,自身具有易氧化、易降解的生物学特性,体内外的研究结果并不完全一致,儿茶素类的手性研究及其体内与金属离子、蛋白质等物质的相互作用可能是今后研究的重点。鉴于儿茶素类物质具有优越的保健功能,各种儿茶素现已作为食品添加剂、化妆品功能成分被广泛使用,但目前儿茶素类作为单独药物应用于临床还有一定距离。相信随着构效关系、作用机制、代谢动力学等研究的深入,儿茶素类物质的药理活性能得到进一步的提高,应用领域可得到进一步拓展。

参考文献:

- [1] 尹志萍,张古英,王建军. 儿茶及儿茶素的研究进展[J]. 河北医药,2008,30(3):360.
- [2] Ivanov S A, Nomura K, Malfanov I L, et al. Isolation of a novel catechin from *Bergenia* rhizomes that has pronounced lipase-inhibiting and antioxidative properties[J]. *Fitoterapia*, 2011, 82: 212.
- [3] Haza A I, Morales P. Effects of (+)-catechin and (-)-epicatechin on heterocyclic amines-induced oxidative DNA damage[J]. *J Appl Toxicol*, 2011, 31: 53.
- [4] 赵文红,邓泽元,范亚苇,等. 儿茶素体外抗氧化作用的研究[J]. 食品科技,2009,34(12):278.
- [5] 刘珊珊,刘宗文,卢沛琦,等. 儿茶素对大鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用及机制[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(2): 255.
- [6] Masaya H, Yoshihiro H, Naohisa I, et al. Protective effects of EGCG or GCG, a green tea catechin epimer, against

- postischemic myocardial dysfunction in guinea-pig hearts [J]. *Life Sciences*, 2007, 80:1020.
- [7] Auclair S, Milenkovic D, Besson C, et al. Catechin reduces atherosclerotic lesion development in apo E-deficient mice; A transcriptomic study [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2):e21.
- [8] Ihm S H, Lee J O, Kim S J, et al. Catechin prevents endothelial dysfunction in the prediabetic stage of OLETF rats by reducing vascular NADPH oxidase activity and expression [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(1):47.
- [9] 房磊, 王捷熙, 刘敏霞, 等. 负载表没食子儿茶素没食子酸酯对血小板功能与凋亡等影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(3):764.
- [10] Kürbitz C, Heise D, Redmer T, et al. Epicatechin gallate and catechin gallate are superior to epigallocatechin gallate in growth suppression and anti-inflammatory activities in pancreatic tumor cells [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102:728.
- [11] Rathore K, Choudhary S, Odoi A, et al. Green tea catechin intervention of reactive oxygen species-mediated ERK pathway activation and chronically induced breast cell carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33:174.
- [12] Kuzuhara T, Suganuma M, Fujiki H. Green tea catechin as a chemical chaperone in cancer prevention [J]. *Cancer Lett*, 2008, 261:12.
- [13] Iwasaki R, Ito K, Ishida T, et al. Catechin, green tea component, causes caspase-independent, necrosis-like cell death in chronic myelogenous leukemia [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100:349.
- [14] Rieko Y, Kaori S, Kenichi Y, et al. Identification of epigallocatechin-3-gallate in green tea polyphenols as a potent inducer of p53-dependent apoptosis in the human lung cancer cell line A549 [J]. *Toxicology in Vitro*, 2009, 23:834.
- [15] 周晓, 王晔恺, 周吉航, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对Hela细胞的诱导凋亡作用及靶点蛋白质研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(1):194.
- [16] Singh B N, Shankar S, Srivastava R K. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): Mechanisms, perspectives and clinical applications [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82:1807.
- [17] Shimizu M, Shirakami Y, Moriwaki H. Targeting receptor tyrosine kinases for chemoprevention by green tea catechin EGCG [J]. *Int J Mol Sci*, 2008(9):1034.
- [18] Troparna S, Shuvojit M, Anindita D, et al. Multifunctional effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in downregulation of gelatinase-A (MMP-2) in human breast cancer cell line MCF-7 [J]. *Life Sciences*, 2009, 84:194.
- [19] 曾亮, 黄建安, 李赤翎, 等. 儿茶素的抑菌效果及机理研究 [J]. *食品工业科技*, 2009, 30(5):89.
- [20] Xu X, Zhou X D, Wu C D. Tea catechin EGCG suppresses the *mgl* gene associated with halitosis [J]. *J Dent Res*, 2010, 89:1304.
- [21] 石丽桥, 杨自文, 王开梅, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯体外抗柯萨奇病毒的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(8):1945.
- [22] Nance C L, Siwak E B, Shearer W T. Precinical development of the green tea catechin epigallocatechin gallate as an HIV-1 therapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123:459.
- [23] Tang L Q, Wei W, Wang X Y. Effects and mechanisms of catechin for adjuvant arthritis in rats [J]. *Adv Ther*, 2007, 24:679.
- [24] 赵兴梅, 范春雷. 儿茶素对小鼠巨噬细胞 VCAM-1 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(3):443.
- [25] Liang O D, Kleibrink B E, Schuette-Nuetgen K, et al. Green tea epigallo-catechin-gallate ameliorates the development of obliterative airway disease [J]. *Exp Lung Res*, 2011, 37:435.
- [26] 吴奎, 陈章, 毕玉田, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对哮喘小鼠呼吸道变应性炎症作用的研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(15):1673.
- [27] 张江江, 贾永芳, 李嘉雯, 等. 表没食子儿茶素-3-没食子酸酯抑制 TNF- α 和 IL-1 在小鼠皮肤烫伤修复期间的表达 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2011, 27(2):168.
- [28] Nakanishi T, Mukai K, Yumoto H, et al. Anti-inflammatory effect of catechin on cultured human dental pulp cells affected by bacteria-derived factors [J]. *Eur J Oral Sci*, 2010, 118:145.
- [29] Unno K, Yamamoto H, Maeda K, et al. Protection of brain and pancreas from high-fat diet: Effects of catechin and caffeine [J]. *Physiol Behav*, 2009, 96:262.
- [30] Srividhya R, Zarkovic K, Stroser M, et al. Mitochondrial alterations in aging rat brain: Effective role of (-)-epigallocatechin gallate [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2009, 27:223.
- [31] 邓凤君, 杨迎暴, 徐江平, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对脊髓损伤大鼠炎症因子释放及神经营养因子表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(5):195.
- [32] Kavon R Z, Arendash G W, Hou H Y, et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces β -amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice [J]. *Brain Res*, 2008, 1214:

- 177.
- [33] Tai K K, Truong D D. (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol, reduces dichlorodiphenyl-trichloroethane (DDT)-induced cell death in dopaminergic SHSY-5Y cells [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 482:183.
- [34] Ruan H, Yang Y, Zhu X, et al. Neuroprotective effects of (+ / -)-catechin against 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced dopaminergic neurotoxicity in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 450:152.
- [35] Oliva J, Bardag-Gorce F, Tillman B, et al. Protective effect of quercetin, EGCG catechin and betaine against oxidative stress induced by ethanol in vitro [J]. *Exp Mol Pathol*, 2011, 90:295.
- [36] Kobayashi H, Tanaka Y, Asagiri K, et al. The antioxidant effect of green tea catechin ameliorates experimental liver injury [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17:197.
- [37] Tipoe G L, Leung T M, Liong E C, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces liver inflammation, oxidative stress and fibrosis in carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver injury in mice [J]. *Toxicology*, 2010, 273:45.
- [38] 刘逸飞, 胡玲娜, 吴兴新, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对肝星状细胞 LX-2 中 STAT1 信号的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2011, 22(4):355.
- [39] 曹艳, 何小解, 向伟, 等. 儿茶素对 5/6 肾切除大鼠肾脏微血管的保护作用及其机制 [J]. *中西医结合学报*, 2009, 7(6):557.
- [40] 冯江超, 邵志成, 罗治彬, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对肾间质纤维化大鼠的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(7):1175.
- [41] 谷芳芳, 孙跃, 许刚. 儿茶素对营养性肥胖大鼠代谢综合征的防治作用 [J]. *实用医药杂志*, 2010, 27(9):830.
- [42] Klaus S, Pültz S, Thne-Reineke C, et al. Epigallocatechin gallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2005, 29:615.
- [43] Kamiyama O, Sanae F, Ikeda K, et al. In vitro inhibition of α -glucosidases and glycogen phosphorylase by catechin gallates in green tea [J]. *Food Chem*, 2010, 122:1061.
- [44] Furuyashiki T, Nagayasu H, Aoki Y, et al. Tea catechin suppresses adipocyte differentiation accompanied by down-regulation of PPAR γ 2 and C/EBP α in 3T3-L1 cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2004, 68:2353.
- [45] 赵先哲, 乔伟伟. 表没食子儿茶素没食子酸酯对大鼠胰岛素抵抗的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2011, 19(6):489.
- [46] Shin D W, Kim S N, Lee S M, et al. (-)-Catechin promotes adipocyte differentiation in human bone marrow mesenchymal stem cells through PPAR γ transactivation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77:125.
- [47] Rao C V, Vijayakumar M. Protective effect of (+)-catechin against gastric mucosal injury induced by ischaemia-reperfusion in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59:1103.
- [48] 闫丽莎, 刘屏, 王东晓, 等. 儿茶素对小鼠造血祖细胞的刺激增殖作用 [J]. *中国药师*, 2008, 11(5):492.
- [49] Nakamura H, Ukai T, Yoshimura A, et al. Green tea catechin inhibits lipopolysaccharide-induced bone resorption in vivo [J]. *J Periodontol Res*, 2010, 45:23.
- [50] Kalender Y, Kaya S, Durak D, et al. Protective effects of catechin and quercetin on antioxidant status, lipid peroxidation and testis-histoarchitecture induced by chlorpyrifos in male rats [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2012, 33:141.