

## • 文献综述 •

[文章编号] 1007-3949(2000)-02-0176-03

## 茶与心血管疾病关系的研究进展

亓玄万里<sup>1</sup> 综述, 王申五<sup>2</sup>, 韩 驰<sup>1</sup>, 陈君石<sup>1</sup> 审校

(1. 中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所, 北京 100050;

2. 北京医科大学人民医院中心实验室, 北京 100044)

[主题词] 茶叶; 动脉粥样硬化; 脂蛋白, 低密度; 肌, 平滑, 血管

[摘要] 本文描述了茶叶与心血管疾病的关系, 茶叶预防动脉粥样硬化的效果, 并对茶叶中有效成分的作用机制制作了简要综述。

[中图分类号] R543.1

[文献标识码] A

茶叶是世界上三大饮料之一, 对茶叶防癌已进行了广泛而深入的研究。近年来流行病学和实验研究还证实, 茶叶具有抗氧化、抗动脉粥样硬化的功能, 本文就茶叶中有效成分及其与心血管疾病的关系作一综述。

## 1 茶叶的化学

茶叶包括绿茶、红茶和乌龙茶。绿茶主要是亚洲国家饮用, 占茶消费总量的 20%; 红茶主要是西方国家和一些亚洲国家饮用, 占茶消费总量的 78%; 乌龙茶主要是中国东南部地区饮用, 占茶消费总量的 2%<sup>[1]</sup>。

绿茶是新鲜的茶叶经过蒸青和晒青后制成, 化学成分与新鲜茶叶基本相同。绿茶主要活性成分为茶多酚(tea polyphenols), 占茶叶干重的 30%, 包括黄烷醇类(flavanols)、黄烷二醇(flavandiol)、黄酮类(flavonoids)和酚酸(phenolic acids), 其中黄烷醇类所占比重最大, 占多酚类总量的 80%, 通常把黄烷醇类称为儿茶素, 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]和表儿茶素[(-)-epicatechin, EC]、(+)-没食子儿茶素[(+)-gallocatechin]、(+)-儿茶素[(+)-catechin]<sup>[1]</sup>。

红茶是全发酵茶, 制红茶的鲜茶叶在加工中充分利用酶的生物化学作用, 将其有效成份氧化、降解, 此工艺是红茶与绿茶的本质区别。茶中多酚类物质主要是儿茶素经多酚氧化酶的作用, 氧化并聚合, 生成茶色素。茶色素主要有茶黄素(theaflavins, TF)和茶红素(thearubigins, TR), 茶黄素含量为红茶干物质总量的 1%~2%; 茶红素含量为红茶干物质总量的 10%~20%<sup>[1]</sup>。

乌龙茶是半发酵茶, 主要成分有儿茶素单体、茶黄素及茶红素等<sup>[1]</sup>。

## 2 茶叶与心血管病防治的流行病学研究

[作者简介] 亓玄万里, 男, 食品毒理专业博士研究生, 副教授。

在荷兰, 调查了 6 000 人, 结果发现茶叶是膳食中黄烷醇类和黄酮类物质的主要来源(占总量的 48%)。在 7 个国家进行 25 年跟踪调查表明, 黄烷醇和黄酮的平均摄入水平与冠心病死亡率呈负相关<sup>[2]</sup>。另有 5 年前瞻性研究表明, 冠心病死亡率与黄烷醇和黄酮的平均摄入水平呈明显负相关, 黄烷醇摄入水平高者可降低冠心病死亡危险性的 50%。在摄入水平高的人群中, 黄烷醇平均摄入水平可达 42 mg/d, 低者只有 12 mg/d<sup>[3]</sup>。随后进行的 10 年研究进一步证实了上述 5 年的研究结果, 而且黄烷醇摄入水平与冠心病死亡率有明显负相关<sup>[4]</sup>。

在芬兰, 对 5 130 名年龄在 30~69 岁受调查者进行 20 年的队列研究表明, 黄烷醇和黄酮摄入水平与冠心病死亡率有微弱的负相关, 高摄入人群(>5 mg/d)与低摄入人群(<2.5 mg/d)比较, 患冠心病的相对危险性男性为 0.67, 女性为 0.73<sup>[5]</sup>。

总之, 在前瞻性队列研究中, 有三次研究结果揭示黄烷醇对心血管病有预防作用, 一次前瞻性横断面研究亦获得同样结果。到目前为止, 流行病学证据多倾向于抗氧化剂黄烷醇对心血管病有预防作用, 但尚未定论<sup>[6,7]</sup>。

## 3 茶叶防治心血管病的药理研究

根据动脉粥样硬化的病理特点, 研究者选用不同的动物模型来观察茶叶防治动脉粥样硬化的效果。绿茶消耗量的增加可降低患心血管疾病的危险性, 绿茶降低血清胆固醇、甘油三酯, 升高高密度脂蛋白, 从而降低动脉硬化指数<sup>[8]</sup>。Xu<sup>[9]</sup>等研究在每千克饲料中添加 200 mg 儿茶素, 可使食用高脂饲料的地鼠主动脉斑块形成明显减少。楼福庆等<sup>[10]</sup>首先报道了茶色素对家兔实验性动脉粥样硬化的效果, 茶色素组与对照组比较, 斑块面积明显减少。Tijburg 等<sup>[11]</sup>用新西兰白兔食用高脂饲料 21 周, 实验组分别饮用 3 g/L 绿茶水和红茶水, 结果发现对照组斑块面积为 35%±5.7%, 绿茶组为 24%±3.2% ( $P < 0.11$ ), 红茶组为 29%±4.2%。Crawford 等<sup>[12]</sup>用低密度脂蛋白受体缺乏小鼠研究膳食中抗氧化剂对脂纹形成的抑制作用, 实验分三组, 抗氧化剂组给予 0.1%

维生素 E、0.5%  $\beta$  胡萝卜素和 0.05% 维生素 C, 饮茶组给予 1.25% 红茶。在食用 8 周脂肪高胆固醇饲料后, 低密度脂蛋白氧化持续期对照组为 84 min, 饮茶组 100 min, 抗氧化剂组 143 min, 且抗氧化剂组斑块面积明显减少。

动物实验结果显示, 茶色素具有降血脂、增加纤维蛋白溶解、抑制血小板聚集及血栓形成的作用<sup>[10]</sup>。近年来进行的临床观察表明, 茶色素对心血管疾病具有一定的治疗效果, 可降低血清胆固醇、甘油三酯, 升高高密度脂蛋白<sup>[13]</sup>。但亦有一些效果不确切的报导。Princen 等<sup>[14]</sup> 给健康男性和女性吸烟者每天 6 杯 (900 mL) 红茶或绿茶水, 共 4 周, 或给 3.6 g 绿茶多酚 (相当于每天消耗 18 杯绿茶), 结果未发现对血胆固醇和甘油三酯有影响, 对低密度脂蛋白的氧化亦未观察到明显效果。Hof 等<sup>[15]</sup> 对 18 名健康人给予绿茶、红茶、红茶和牛奶, 每 2 h 一杯, 每天 18 杯, 共 3 天。结果表明, 饮茶后, 血浆中儿茶素水平明显升高, 但在血浆低密度脂蛋白中的儿茶素水平尚不能抑制其氧化。由此可见, 在动物实验中, 由于选用动物的品种不同, 给受试物剂量的不同, 尚未得出统一的结论。在人体实验中, 实验周期短, 所选用的中间标志物还有待进一步研究, 尚不能过早下结论。

## 4 茶叶抗心血管病作用机制的研究

### 4.1 抑制低密度脂蛋白氧化修饰

低密度脂蛋白的氧化修饰与心血管疾病的发生密切相关, 低密度脂蛋白可被细胞、二价金属离子 ( $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{2+}$ ) 氧化修饰, 低密度脂蛋白发生氧化修饰结果是其多不饱和脂肪酸双键重排, 产生共轭双烯, 在 234 nm 呈现特征性吸收峰。此外, 在低密度脂蛋白氧化修饰过程中, 脂肪酸氧化断裂生成具有极高反应活性的醛类和酮类小分子物质, 这些物质可与载脂蛋白发生结合反应, 导致低密度脂蛋白的负电荷增加。因此, 电泳迁移率比天然低密度脂蛋白相应增加。当低密度脂蛋白发生氧化修饰后, 氧化产物如丙二醛增加, 硫代巴比妥酸反应物质也随之增加。

茶多酚在体外已证实可抑制铜诱导的低密度脂蛋白氧化修饰<sup>[16]</sup>, 其作用强于维生素 C 和维生素 E<sup>[17]</sup>。在体外加入 25~400  $\mu\text{mol/L}$  儿茶素和茶黄素对铜诱导的低密度脂蛋白的氧化表现出明显的抑制作用, 在儿茶素单体中, 表没食子儿茶素没食子酸酯作用最强, 在相同克分子浓度下, 它对低密度脂蛋白氧化的抑制作用强于维生素 E; 茶黄素的抑制作用强于儿茶素。在体内研究中, 14 名健康志愿者每天饮用 750 mL 红茶, 4 周后, 低密度脂蛋白氧化延迟期由 54 min 延长到 62 min<sup>[18]</sup>。

### 4.2 抑制血管平滑肌细胞增殖

血管平滑肌细胞增殖是动脉粥样硬化形成的基础, 茶叶中黄烷醇类物质作为抗氧化剂是血管平滑肌细胞增殖的有效抑制因子。Lu 等<sup>[19]</sup> 研究了儿茶素对平滑肌细胞增殖和相关癌基因表达的影响, 儿茶素、表儿茶素、表没食子儿茶素、表儿茶素没食子酸酯、表没食子儿茶素没食子酸酯抑制由于加入血清引起的兔血管平滑肌细胞增殖, 并呈剂量依赖关系。其中儿茶素和表儿茶素的抑制作用较轻, 表明没食子酸

基团发挥着比较重要的作用。表没食子儿茶素对大鼠和兔主动脉平滑肌细胞、人冠状动脉平滑肌细胞均有抑制增殖作用。

当加入  $10^{-5}$  mol/L 表没食子儿茶素, 可明显抑制由加入血清刺激 A7r5 细胞而引起的膜蛋白酪氨酸激酶活性的增加, 应用抗磷酸酪氨酸单克隆抗体 PY-20, 进行 Western blot 分析, 表没食子儿茶素 ( $10^{-5}$  mol/L) 可降低酪氨酸磷酸化蛋白水平。表明表没食子儿茶素抑制酪氨酸蛋白激酶活性, 或刺激磷酸酯酶活性。

应用 RT-PCR 方法分析 c-fos、c-jun 和 c-myc mRNA 表达水平,  $10^{-5}$  mol/L 表没食子儿茶素可明显抑制由血清引起的 c-jun mRNA 过度表达。应用抗 JNK (c-jun N 末端激酶) 抗体进行 Western blot 分析, 以及直接测定 JNK1 活性, 结果  $10^{-5}$  mol/L 表没食子儿茶素明显抑制 JNK1 活性。结果表明, 表没食子儿茶素降低 JNK/SAPK (stress-activated protein kinase) 信号传导途径的活性<sup>[19]</sup>。

### 4.3 抑制诱导型一氧化氮合酶表达

一氧化氮在动脉粥样硬化形成过程中具有双重性, 基础水平的一氧化氮 (来源于内皮) 对动脉粥样硬化形成起抑制作用。非内皮的一氧化氮合成增加, 可促进动脉粥样硬化形成, 抑制诱导型一氧化氮合酶活性则明显抑制动脉钙超负荷和动脉硬化进展。超氧化物与一氧化氮反应生成的过氧化亚硝酸酯是一种细胞毒物, 与脂质过氧化有关。茶多酚可降低过氧化亚硝酸酯引起的酪氨酸亚硝酸化, 并阻止低密度脂蛋白表面电荷改变<sup>[20]</sup>。实验表明, 表没食子儿茶素没食子酸酯可抑制诱导型一氧化氮合酶 mRNA 表达, 阻断转录因子核因子 Kappa B 的活化, 从而抑制诱导型一氧化氮合酶转录。诱导型一氧化氮合酶合成减少, 活性降低, 从而阻断一氧化氮合成<sup>[21]</sup>。

## 5 目前存在的争议问题

到目前为止, 流行病学证据倾向于抗氧化剂黄烷醇对心血管病有预防作用。在我国, 茶色素已进行了广泛的临床应用, 收到较好的治疗效果<sup>[21]</sup>。但在动物实验中, 只在地鼠模型中观察到儿茶素抑制斑块形成, 由于选用动物的品种不同, 有些试验给受试物剂量偏低, 在血浆中尚不能达到有效的抗氧化浓度, 今后应加强茶叶中有效成分抗动脉粥样硬化效果的研究, 从实验室中的研究结果进一步证实流行病学调查结果。在人体实验中, 所选用的中间标志物还有待进一步改进。

## 参考文献

- [1] Yang CS, Wang ZY. Tea and cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, **85**: 1 038- 049
- [2] Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study [J]. *Arch Intern Med*, 1995, **155**: 381- 386
- [3] Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: The Zutphen Elderly Study [J]. *Lancet*, 1993, **342**: 1 007- 011

- [4] Hertog MGL, Feskens EJM, Kromhout D. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk [J]. *Lancet*, 1997, **349**: 699
- [5] Knekt P, Jervinen R, Reunanen A, et al. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: A cohort study [J]. *Br Med J*, 1996, **312**: 478– 481
- [6] Hollman PCH, Feskens EJM, Katan MB. Tea flavonols in cardiovascular disease and cancer epidemiology [J]. *PSEBM*, 1999, **220**: 198– 202
- [7] Yang CS. Tea and health [J]. *Nutrition*, 1999, **15**: 946– 949
- [8] Imai K, Nakachi K. Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver diseases [J]. *Br Med J*, 1995, **310**: 693– 696
- [9] Xu R, Yokoyama WH, Irving D, et al. Effect of dietary catechin and vitamin E on aortic fatty streak accumulation in hypercholesterolemic hamsters [J]. *Atherosclerosis*, 1998, **137**: 29– 36
- [10] 楼福庆, 扬祖才, 袁伟龙, 等. 茶色素对家兔实验性动脉粥样硬化和人纤维蛋白原增多症的作用 [J]. *中华医学杂志*, 1983, **63** (10): 632– 634
- [11] Tijburg LBM, Wiseman SA, Meijer GW, et al. Effects of green tea, black tea and dietary lipophilic antioxidants on LDL oxidizability and atherosclerosis in hypercholesterolaemic rabbits [J]. *Atherosclerosis*, 1997, **135**: 37– 47
- [12] Crawford RS, Kirk EA, Rosenfeld ME, et al. Dietary antioxidants inhibit development of fatty streak lesion in the LDL receptor– deficient mouse [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18**: 1 506– 513
- [13] 中华医学会编审. 中国茶色素临床科研论文专辑 [M]. 北京, 中国医药科技出版社, 1998: 4
- [14] Princen HMG, Duyvenvoorde WV, Buytenhek R, et al. No effect of consumption of green and black tea on plasma lipid and antioxidant levels and on LDL oxidation in smokers [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18**: 833– 841
- [15] Hof KHVH, Wiseman SA, Yang ZS, et al. Plasma and lipoprotein levels of tea catechins following repeated tea consumption [J]. *PSEBM*, 1999, **220**: 203– 209
- [16] Miura S, watanabe J, Tomita T, et al. The inhibitory effects of tea polyphenols(flavan– 3– ol derivative) on  $\text{Cu}^{2+}$  mediated oxidative modification of low density lipoprotein [J]. *Biol Pharm Bull*, 1994, **17**: 1 567
- [17] Lou M, Kannar K, Wahlqvist ML, et al. Inhibition of LDL oxidation by green tea extract [J]. *Lancet*, 1997, **349**: 360– 361
- [18] Ishikawa T, Suzukawa M, Ito T, et al. Effect of tea flavonoid supplementation on the susceptibility of low– density lipoprotein to oxidative modification [J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, **66**: 261– 266
- [19] LU LH, LEE SS, Huang HC. Epigallocatechin suppression of proliferation of vascular smooth muscle cells: correlation with c– jun and JNK [J]. *British journal of pharmacology*, 1998, **124**: 1 227– 237
- [20] Pannala AS, Rice– Evans CA, Halliwell B, et al. Inhibition of peroxynitrite– mediated tyrosine nitration by catechin polyphenols [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, **232** (1): 164– 168
- [21] Lin YL, LIN JK. (–)– Epigallocatechin– 3– gallate blocks the induction of nitricoxide synthase by down– regulating lipopolysaccharide– induced activity of transcription factor nuclear– factor– kappa B [J]. *Mol Pharmacol*, 1997, **52** (3): 465– 472
- (此文1999– 10– 27收到, 2000– 05– 15修回)
- (此文编辑 文玉珊)