

茶氨酸的药理学作用及机制

陈淑珍 甄永苏

茶是人们喜爱的饮品,具有很好的保健功能,但是,茶叶及其主要成分的药理学作用也越来越受到广大医学研究工作者的关注。茶叶中的药理学活性成分主要包括茶多酚、茶氨酸、咖啡碱、茶多糖、茶色素等,其中茶多酚的作用非常广泛,笔者对其在肿瘤中的作用靶点及抗肿瘤实验治疗中的作用进行了综述^[1]。以茶多酚及其成分的聚合物为基础的药物已经被美国 FDA 批准上市,这些药物包括 veregen 和 fulyzaq。veregen 用来治疗尖锐湿疣,而 fulyzaq 用来治疗 HIV/AIDS 患者用抗反转录病毒治疗产生的非感染性腹泻的症状。以茶多酚为例,茶叶中的主要活性成分能够被开发成药物。茶氨酸是 1949 年由日本科学家在绿茶中发现并鉴定,是茶叶中的主要药效成分之一。以茶氨酸为研究对象的文献正在逐年增加,茶氨酸的药理学活性也越来越多地受到关注。因此,本文将对茶氨酸的药理学作用及机制方面的进展进行综述,为茶氨酸的研究提供参考。

一、茶氨酸的来源

茶氨酸(图 1),又名 L-茶氨酸、N-乙基-L-谷氨酰胺或 γ -谷酰基乙酰胺,是一种非蛋白质氨基酸。人们在茶叶中发现的氨基酸有 25 种以上,其中茶氨酸的含量最高,约占茶叶中氨基酸总量的 50%,占茶叶干重的 1%~2%。除茶叶外,草蓴和茶梅也含有少量茶氨酸。茶氨酸在茶叶的根部合成,通过枝干转移到叶中蓄积,因此,在茶树的侧根、绿茎和新叶中含量较高。茶氨酸的含量直接决定茶叶的品质。目前,茶氨酸的主要来源有组织(细胞)培养法、化学合成法、生物合成法、分离提取法,这几种方法各有特点。

二、茶氨酸的理化性质

茶氨酸是一种酰胺类化合物,自然存在的茶氨酸以 L 型为主,纯品为针状白色结晶,熔点 217~

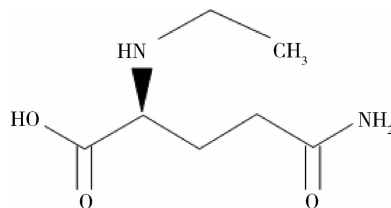


图 1 茶氨酸的化学结构

218℃,极易溶于水,不溶于无水乙醇和乙醚,水溶液呈微酸性,茚三酮显色反应呈紫色,与碱式碳酸铜反应生成淡紫色柱状铜盐,铜盐熔点为 272~273℃。经盐酸水解后生成 L-谷氨酸和乙胺,具有焦糖香和类似味精的鲜爽味^[2]。

三、茶氨酸在体内的代谢、分布和毒性

至今为止,有关茶氨酸在人体内的代谢动力学研究非常少见。动物实验结果表明,茶氨酸被小肠内的刷状缘吸收,与钠偶联的活性转运蛋白促进茶氨酸的吸收^[3]。给 Wistar 大鼠口服茶氨酸 4g/kg 后,血液和肝脏的浓度在给药后 1h 达到最高,然后逐渐降低。但是,脑组织内的浓度在 5h 后达到峰值,茶氨酸通过亮氨酸转运系统跨过血脑屏障进入脑组织。血液、肝及脑组织内的茶氨酸在给药 24h 后完全消失^[4]。与此相反,茶氨酸、乙胺、谷氨酸在尿液中的浓度也逐渐增加,茶氨酸在肾脏内通过谷氨酰胺酶降解为谷氨酸和乙胺而排出体外^[5]。

用化学合成法得到的茶氨酸是 D-型和 L-型的混合物,因此,有人对这两种异构体在动物体内的代谢特点进行了比较研究。结果表明,给 SD 大鼠口服相同剂量的这两种茶氨酸后,30、60 和 120min 时血浆中 L-型的浓度是 D-型的 3 倍多,L-茶氨酸的吸收明显比 D-茶氨酸快。如果同时口服这两种构型的复合物,则 L-型在血浆中的浓度明显高于 D-构型;如果静脉给药,则 D-茶氨酸和 L-茶氨酸在血浆中的浓度没有明显差别。因此,D-茶氨酸和 L-型茶氨酸在肠道吸收存在竞争机制。这两种异构体在肾脏的代谢也存在不同。D-构型在体内代谢很少,主要通过肾脏直接排出体外。L-构型一部

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072664)

作者单位:100050 北京,中国医学科学院/北京协和医学院医药生物技术研究所

通讯作者:陈淑珍,电子信箱:bjesz@imb.pumc.edu.cn

分通过肾脏直接排泄,一部分代谢为谷氨酸和乙胺排出体外^[6]。

Borzelleca 等^[7]研究了茶氨酸对大鼠的毒性作用,给大鼠口服茶氨酸达到 4g/(kg·d),连续口服 13 周,则老鼠的行为、患病率、病死率、体重、食欲、临床生化指标、血液学指标、尿液指标均未见明显异常,从大体病理学、器官重量和指数、器官病理学上也未见明显的病理改变。因此,茶氨酸的毒性非常小。至今,未见与其相关的半数致死量及致畸等方面的报道。

四、茶氨酸的药理学作用及机制

茶氨酸的药理学作用也非常广泛,主要包括对神经系统和心血管系统方面的一些病变指标的调节,对肿瘤也存在一定的抑制作用,同时具有降脂和降低毒性的作用。

1. 神经系统:茶氨酸的结构与谷氨酸结构类似,而谷氨酸是与记忆相关的神经递质,这种结构的相似性决定了茶氨酸在神经系统的特殊作用。(1)保护神经系统作用:茶氨酸能够通过血脑屏障,对大脑短暂缺血引起的神经元损伤和大脑损伤具有保护作用。研究表明,茶氨酸对沙鼠海马 CA1 区由于短暂性缺血引起的神经元的死亡具有保护作用。缺血前 30min 在沙鼠的侧脑室注入不同浓度的茶氨酸,然后采用嵌夹沙鼠的双侧颈总动脉 3min,同时保持大脑温度在 37℃,制造短暂性脑缺血模型,缺血 7 天后检测海马 CA1 区完整神经元的数目。茶氨酸能够剂量依赖性地保护海马 CA1 区缺血诱导的神经元的死亡^[8]。茶氨酸也能明显保护大鼠大脑中动脉缺血模型引起的神经元的损伤。茶氨酸对大脑的保护作用可能是由于茶氨酸能够拮抗谷氨酸受体 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionate, AMPA)受体和海藻酸(kainic acid, KA)受体功能,但是茶氨酸与这些受体的亲和力很低。茶氨酸能够强烈地作用于谷氨酰胺转运体,从而抑制细胞外的谷氨酰胺协同转运到神经元,最终抑制谷氨酰胺转化为谷氨酸^[9]。(2)抗抑郁和放松作用:据报道,茶氨酸具有抗抑郁和放松作用。按 DSM-IV 标准确诊的精神分裂症患者 60 例,进行双盲、随机、安慰剂对照的 2 个中心的临床试验研究,每天给予病人茶氨酸 400mg,评价标准有阳性与阴性症状量表(the positive and negative syndrome scale, PANSS)、汉密尔顿焦虑量表(the Hamilton anxiety rating scale, HARS)、剑桥神经心理自动化成套测试

(the Cambridge neuropsychological test automated battery, CANTAB)等。最后 40 例患者完成了试验。与安慰剂组相对照,茶氨酸能够明显减轻焦虑和阳性症状,两组 HARS、阳性症状值及一般精神病理学比较, P 均 <0.05 。 α -脑波是人体精神处于放松状态时的一种检测指标,此时人体清醒,思维敏捷,但身体放松。茶氨酸能够增加精神分裂症患者的 α -脑波,在服用茶氨酸 40min 后能够检测到这种情况。因此,茶氨酸具有抗抑郁作用^[10]。茶氨酸的这种作用机制可能与其调节 γ -氨基丁酸受体相关^[11]。事实上,有关茶氨酸的抗抑郁和放松作用的机制并没有完全阐明,还需要进一步研究。(3)改善记忆和认知功能:采用慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)、水迷宫和跳台实验观察了茶氨酸对小鼠认知功能的影响。每天采用通气良好的聚丙烯管(直径 10.5cm,长度 3.2cm)限制小鼠行为 8h,连续 21 天。在小鼠接受限制应激前按 2mg/kg 和 4mg/kg 给予茶氨酸,到第 4 周检测小鼠的认知功能变化。结果表明,CRS 组小鼠的认知功能受到明显破坏,海马、大脑皮质以及血浆中的氧化参数和皮质酮水平以及儿茶酚胺的含量也有明显改变。茶氨酸不但能逆转 CRS 引起的认知障碍,也能减轻 CRS 引起的氧化损伤,还能恢复血浆和大脑中皮质酮和儿茶酚胺的异常水平。因此,茶氨酸对 CRS 引起的小鼠认知障碍具有很好的保护作用^[12]。

2. 心血管系统的作用:茶氨酸对心血管系统也有很好的调节作用,主要表现为降血压作用。动物研究实验结果表明,茶氨酸能够降低高血压大鼠的血压。应激能够刺激神经系统产生大量缩血管激素,引起血压升高,茶氨酸能够通过抗植物神经系统的应激反应,抑制应激引起的血压升高。有研究者采用交叉、随机、安慰剂对照设计观察了 16 例志愿者服用茶氨酸或咖啡因后对高血压的调节作用,其中有两名女性没有完成试验。试验结果表明,在心理应激前提下,茶氨酸能够明显降低高反应人群的精神应激性血压升高,而对强体力应激引起的血压升高不具有调节作用^[13]。茶氨酸在动物和人体均具有调节血压的功能,这种降压作用可能通过调节多巴胺和 5-羟色胺等神经递质的水平来实现。

3. 抗肿瘤作用:茶氨酸具有一定的抗肿瘤作用、抑制血管形成作用、抑制肿瘤侵袭转移作用。它能抑制鼻咽癌、宫颈癌细胞增殖,诱导这些细胞凋亡,还能抑制胃癌细胞增殖^[14-16]。同时,它还能呈浓度依赖

性地抑制内皮细胞增殖,诱导内皮细胞凋亡,抑制内皮细胞体外小管形成,茶氨酸能抑制肺腺癌 A549 裸鼠移植瘤新生血管形成^[17]。给荷肝细胞癌 AH109A 的大鼠喂养含 2% 绿茶粉末或含 0.1% 茶氨酸的酪蛋白食物 14 天,绿茶粉末能时间依赖性地减少肿瘤体积和重量,说明绿茶粉末对恶性肿瘤有抑制作用,其中茶氨酸至少起到部分作用^[18]。茶氨酸处理 6h 后,在 32 ~ 125 $\mu\text{mol/L}$ 能明显抑制人类非小细胞肺癌 A549 细胞的迁移和侵袭,具有浓度依赖性,但其对基质金属蛋白酶 -2 和 -9 的活性没有影响。茶氨酸的抗肿瘤作用机制至今还没有完全阐明,需进一步研究和探索。

化疗是肿瘤治疗的主要途径之一。生化调节是肿瘤化疗的一个主要辅助手段,它主要能增加化疗药物的抗肿瘤作用或者减低毒性,至今,以生化调节为基础的化疗方案已经在临床上得到应用,如替加氟和尿嘧啶联用治疗肿瘤。目前认为,生化调节有两种主要机制:一种是通过改变抗肿瘤药物在肿瘤细胞的代谢,另一种是改变药物在细胞膜上的转运,从而增加疗效或减低毒性。茶氨酸能够增加抗肿瘤药物的抗肿瘤作用。据报道,茶氨酸与多柔比星 (doxorubicin, DOX) 联用能够明显抑制艾氏腹腔积液瘤的生长,抑瘤率是 DOX 组的 2.1 倍。DOX 在联用组肿瘤组织内的浓度是 DOX 单药组的 2.9 倍。M5076 卵巢肉瘤起源于 C57BL/6 小鼠的卵巢,对 DOX 不如艾氏腹腔积液瘤敏感。采用 DOX 和茶氨酸联用,能够明显降低 M5076 卵巢肉瘤的生长,而 DOX 没有产生明显的抑瘤作用。肿瘤细胞内谷氨酸盐代谢较正常组织细胞活跃,谷氨酸盐在肿瘤细胞内的浓度降低可抑制 DOX 流出。茶氨酸作用于谷氨酸盐载体,能竞争性抑制肿瘤细胞对谷氨酸盐的摄取,降低了细胞内谷氨酸盐的含量,DOX 不能被泵出细胞,在胞内积累,从而增强了抗肿瘤药物的抑瘤作用。茶氨酸也能增加顺铂和依立替康的抗肿瘤作用。

4. 抗运动性疲劳作用:运动性疲劳按产生部位的不同分为中枢疲劳和外周疲劳,其中中枢疲劳产生的机制与神经递质的变化相关,外周疲劳的产生可能与供能物质的耗竭以及代谢产物的堆积等相关。据报道,茶氨酸能增加小鼠的游泳能力,降低血清尿素氮和运动后血乳酸水平,减少肝糖原的消耗,茶氨酸也能显著延长大鼠的游泳时间,明显提高纹状体中谷氨酸的含量,显著降低 γ -氨基丁酸含量。茶氨酸能缓解中枢疲劳,从而提高运动能力,机制可能与其提高

兴奋性神经递质含量,降低抑制性神经递质含量及提高谷氨酸受体活性有关。

5. 减轻体脂:为了评价茶氨酸的减肥效果,有人给雌性 ICR 小鼠喂食浓度为 0.01%、0.02%、0.04%、0.08% 和 0.16% 的茶氨酸溶液 16 周,每 4 周测量小鼠体重和摄食量。结果表明,和对照组相比,0.04% 茶氨酸能够降低小鼠体重和腹腔脂肪组织的含量,也能降低血浆中甘油三酯和非酯化脂肪酸的含量以及肝脏中甘油三酯的含量。茶氨酸可能具有一定的减肥作用,具体机制尚未阐明。

6. 降低毒性:茶氨酸对乙醇和四氯化碳引起的肝损伤具有保护作用。茶氨酸在体内外均能保护乙醇诱导的肝细胞损伤,茶氨酸能够降低乙醇引起的肝细胞毒作用,抑制乙醇诱导的肝细胞凋亡,降低乙醇引起的氧自由基和丙二醛的含量,增加乙醇引起的还原型谷胱甘肽的减少和超氧化物歧化酶活性的抑制,从而恢复肝细胞的抗氧化损伤的能力。在小鼠体内,乙醇能够诱导谷丙转氨酶 (glutamic - pyruvic transaminase, ALT)、谷草转氨酶 (glutamic - oxalacetic transaminase, AST)、甘油三酯 (triglycerides, TG) 和丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 的含量升高,茶氨酸能够逆转这种升高作用。在四氯化碳处理小鼠前 7 天,给雄性 ICR 小鼠每天喂食茶氨酸 50、100 或 200mg/kg,结果表明,茶氨酸能剂量依赖性地抑制四氯化碳引起的 ALT 和 AST 的升高,明显保护四氯化碳引起的脂质过氧化,增加肝脏内还原型谷胱甘肽的含量和抗氧化酶的活性。茶氨酸还能通过下调细胞色素 P450 2E1 的含量,抑制四氯化碳的代谢活化。四氯化碳还能引起血浆中炎症介质 $\text{TNF} - \alpha$ 和 $\text{IL} - 1\beta$ 增加,导致肝脏环氧化酶 2 (cyclo - oxygenase - 2, COX - 2) 和诱导型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达增加,茶氨酸能够抑制这些四氯化碳引起的炎症反应,也能抑制四氯化碳引起的肝细胞凋亡。因此,茶氨酸对四氯化碳引起的小鼠急性肝损伤具有保护作用,这种保护作用机制与茶氨酸抑制四氯化碳代谢活化、恢复小鼠肝脏的抗氧化能力、减轻炎症反应和肝细胞凋亡有关。

茶氨酸是一种非蛋白氨基酸,不是人体所必须的,但由于它具有特殊的化学结构特点,因而在人和动物体内能够产生明显的药理学作用,它具有保护神经、抗焦虑和放松作用、加强记忆和认知功能、降血压、抗疲劳、抗肿瘤作用以及降脂和减轻毒性作用等。尽管茶氨酸的作用广泛,但对它的研究大多停留在动

物实验上,缺乏临床试验的支持,而且药理作用机制也未完全阐明。因此,对茶氨酸的研究还需要采用现代生物学的先进技术,结合临床研究,阐明茶氨酸的药理作用的分子机制,为茶氨酸在医学上的应用提供依据。

参考文献

- 1 陈淑珍,甄永苏. 茶多酚的分子作用靶点及其在抗肿瘤药物实验治疗中的作用[J]. 药学报,2013, 48(1): 1-8
- 2 阮雪莲. 茶氨酸的药理学研究进展[J]. 中国茶叶,2009, 31(11): 15-16
- 3 Eschenauer G, Sweet BV. Pharmacology and therapeutic uses of theanine [J]. Am J Health Syst Pharm, 2006, 63(1): 26, 28-30
- 4 Terashima T, Takido J, Yokogoshi H. Time-dependent changes of amino acids in the serum, liver, brain and urine of rats administered with theanine [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 1999, 63(4): 615-618
- 5 Unno T, Suzuki Y, Kakuda T, et al. Metabolism of theanine, γ -glutamylethylamide, in rats [J]. J Agric Food Chem, 1999, 47(4), 1593-1596
- 6 Desai MJ, Gill MS, Hsu WH, et al. Pharmacokinetics of theanine enantiomers in rats [J]. Chirality, 2005, 17(3): 154-162
- 7 Borzelleca JF, Peters D, Hall W. A 13-week dietary toxicity and toxicokinetic study with l-theanine in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2006, 44(7): 1158-1166
- 8 Kakuda T, Yanase H, Utsunomiya K, et al. Protective effect of γ -glutamylethylamide (theanine) on ischemic delayed neuronal death in gerbils [J]. Neurosci Lett, 2000, 289(3): 189-192
- 9 Kakuda T. Neuroprotective effects of theanine and its preventive effects on cognitive dysfunction [J]. Pharmacol Res, 2011, 64(2): 162-168
- 10 Ritsner MS, Miodownik C, Ratner Y, et al. L-theanine relieves positive, activation, and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-center study [J]. J Clin Psychiatry, 2011, 72(1): 34-42
- 11 Heese T, Jenkinson J, Love C, et al. Anxiolytic effects of L-theanine - a component of green tea - when combined with midazolam, in the male Sprague-Dawley rat [J]. AANA J, 2009, 77(6): 445-449
- 12 Tian X, Sun L, Gou L, et al. Protective effect of l-theanine on chronic restraint stress-induced cognitive impairments in mice [J]. Brain Res, 2013, 1503: 24-32
- 13 Yoto A, Motoki M, Murao S, et al. Effects of L-theanine or caffeine intake on changes in blood pressure under physical and psychological stresses [J]. J Physiol Anthropol, 2012, 31: 28
- 14 李艳东,郑建云,刘冰,等. 茶氨酸对鼻咽癌细胞 CNE2 增殖及凋亡影响的研究 [J]. 山西医科大学学报, 2011, 42(8): 633-635
- 15 孙凌燕,尹翠,张玲,等. 茶氨酸对子宫颈癌 Hela 细胞增殖作用的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(3): 643-645
- 16 胡安拉,李李,胡传来,等. 茶氨酸体外对人胃癌细胞 MGC803 增殖的作用及与阿霉素的联合作用 [J]. 营养学报, 2010, 32(1): 60-63
- 17 莫贵艳,李敏,胡成平,等. 茶氨酸对内皮细胞生长及肺癌血管生成的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(20): 2043-2046
- 18 Zhang G, Miura Y, Yagasaki K. Effects of dietary powdered green tea and theanine on tumor growth and endogenous hyperlipidemia in hepatoma-bearing rats [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2002, 66(4): 711-716

(收稿日期:2013-07-19)

(修回日期:2013-08-22)

白藜芦醇和 STAT3 的关系以及最新进展

李永光 朱伟 陆志刚 魏盟

在近几年的研究中,越来越多的医生以及研究者开始关注植物药物的作用以及其在疾病当中的作用机制。迄今为止,一些草本药物的作用已被识别和评估,特别是他们在肿瘤以及炎症中所起的作用,这些药物包括:姜黄素、茶多酚、维生素 E 以及白藜芦醇^[1]。在这些药物中,由于白藜芦醇在肿瘤,炎症以及心血管病中所起的重要作用,最近尤其得到越来越深入的研究。

白藜芦醇是一种天然酚,其作用首先在肿瘤当中

引起越来越多的关注,自从 1997 年,Jang 报道白藜芦醇在治疗皮肤癌中的进展以后,关于白藜芦醇在肿瘤中的作用以及其在动物模型中的作用,得到了越来越多的研究。和白藜芦醇相关的信号通路也得到了越来越多的探讨,它的许多作用靶点以及机制也得到了证明。

一、STAT3 信号通路及功能

在白藜芦醇调控的众多信号通路中,STAT3 得到了研究者的重视。STAT3,作为细胞重要的信号转录因子,其也被称为信号转导和转录激活因子 3,它是

作者单位:200233 上海交通大学附属上海市第六人民医院心内科