

表儿茶素的分布及药理活性研究进展*

童观珍, 付晓萍, 杨 艳, 冯 励, 向泽敏, 普岳红**, 范江平**

(云南农业大学 食品科学技术学院, 云南 昆明 650201)

摘要: 随着社会的发展和人们保健意识的加强, 对于有诸多活性的植物黄酮的关注度越来越高, 表儿茶素作为拥有类黄酮结构的儿茶素类化合物, 是植物、食品和中药材中的重要活性成分之一, 广泛存在于茶叶、可可、药材中, 在茶叶中约占儿茶素的 5%~7%。黄烷醇结构使其具有诸多黄酮的药理活性, 现代医药学表明: 表儿茶素具有抗氧化、降脂降糖、抑制胰岛素抵抗、防止心血管疾病、抗炎、抑菌、提高免疫力等生理活性, 这些活性被认为由表儿茶素的多羟基结构的分子结构特性导致。本文拟对表儿茶素的天然植物来源、结构解析和多种药理活性等进行综述, 并对中国天然植物来源的表儿茶素的开发应用前景提供建议, 为今后该化合物的开发和研究提供理论借鉴。

关键词: 表儿茶素; 来源; 结构; 药理活性

中图分类号: R 282.71

文献标识码: A

文章编号: 1004-390X (2018) 02-0343-07

Advances in Research on the Distribution and Pharmacological Activities of Epicatechin

TONG Guanzhen, FU Xiaoping, YANG Yan, FENG Li,

XIANG Zemin, PU Yuehong, FAN Jiangping

(College of Food Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China)

Abstract: With the development of society and growing of people's health care awareness, the activities of many plant flavonoids have been paid more and more attention. Epicatechin, which possesses the flavonoid structure of catechin compound, is one of the important bioactive components as well as widely found in tea, cocoa, herbs, its content in tea could be approximately up to 5%-7% of catechins. Because of its basic flavanol structure, it has many pharmacological activities of flavonoids, many modern medicine researches have revealed that epicatechin owns many physiological activities such as antioxidant, hypoglycemic, hypoglycemic, insulin resistance, as well as preventing cardiovascular disease, anti-inflammatory, antibacterial, enhancing immunity, and so on. The epicatechin polyhydroxy structure would be contributed to these bioactivities. In this paper, the natural sources, structural analysis and multi-pharmacological activities of epicatechin were reviewed, meanwhile, the development and application prospect of epicatechin from natural plant sources in nation were proposed, which would provide theoretical reference for the development and research of this compound in the future.

收稿日期: 2017-05-24

修回日期: 2018-01-16

网络出版时间:

*基金项目: 国家自然科学基金项目 (31560457)。

作者简介: 童观珍 (1995—), 女, 江西赣州人, 硕士研究生, 主要从事食品科学研究。E-mail: 2462416046@qq.com

**通信作者 Corresponding authors: 普岳红 (1968—), 女, 云南红河人, 学士, 助理研究员, 主要从事农产品加工与技术推广。E-mail: 113762480@qq.com; 范江平 (1972—), 男, 湖南汝城人, 博士, 教授, 主要从事食品科学与功能性食品研究。E-mail: 1993033@ynau.edu.cn

网络出版地址: [http://dx.doi.org/10.12101/j.issn.1004-390X\(n\).201705044](http://dx.doi.org/10.12101/j.issn.1004-390X(n).201705044)

Keywords: epicatechin; source; structure; pharmacological activity

表儿茶素(epicatechin, EC)是一种天然植物黄烷醇化合物,呈白色晶体,分子式为 $C_{15}H_{14}O_6$,易溶于水、甲醇,与表没食子儿茶素(EGC)、儿茶素没食子酸酯(CG)、表儿茶素没食子酸酯(ECG)、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)统称为儿茶素类化合物^[1]。表儿茶素广泛存在于森登、附子、何首乌、鸡血藤、卫矛和药用百合卷丹等^[2-6]中药材中,也作为儿茶配方颗粒、威麦宁胶囊、龙香膏、七厘散、罂痹抗生丸等^[7-11]中药复方制剂的重要活性成分,并作为评价药品质量的重要指标,同时在荔枝、蜂胶、啤酒、葡萄籽、红酒^[12-16]等食品中也大量存在。表儿茶素的分子结构有多个反应活性基团和活性部位,可使表儿茶素发生多种类酚反应,现代药理研究已表明:表儿茶素等类黄酮具有抗氧化、清除自由基、加强新陈代谢、调节免疫和抗肿瘤等功能^[17-21],其中表儿茶素抗氧化能力被认为是分子中的酚羟基基团和自由基的结合达到清除自由基作用,而抗肿瘤则是影响肿瘤细胞的周期进程而抑制肿瘤细胞的周期生长,同时还有诸多光谱抑菌效果,被认为具有极大的疾病预防潜力,因此受到了很大的关注,本文归纳总结了表儿茶素的来源、分布和药理活性,以便对该类化合物的深入研究和开发利用提供参考。

1 表儿茶素的结构

目前为止,茶叶中被分离出的儿茶素有12种,而儿茶素主要的分类方法包括B环连接羟基数目,C环2,3位是否存在同分异构体以及3位是否连有没食子酸这三大类。表儿茶素属儿茶素类,具有儿茶素基本的黄烷醇-3-醇分子结构(图1)。其基本结构是2-苯基苯并吡喃,一种对称性低的多环大分子结构,A、B、C3个环构成了表儿茶素的母环,每个环上都连有羟基,分子间存在氢键作用。表儿茶素的B环连有2个羟基,所以也被归类为B环双羟基儿茶素^[22];表儿茶素的C环是1个苯并杂环,其空间结构不在同一平面,是以椅式构象存在,且其2,3位连有不同取代基,因此表儿茶素也是顺式儿茶素^[23];根据C环3位上是否连有没食子酯基团,儿茶素可

分为酯型和非酯型儿茶素,表儿茶素的C环3位连接羟基,所以表儿茶素属于非酯型儿茶素^[24]。有学者研究在茶多酚类似物的构效关系中发现,B环上羟基数量减少会导致其生物活性下降,可见表儿茶素的活性位点主要在羟基^[25]。

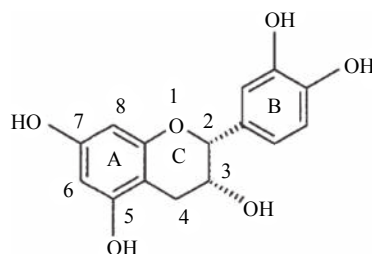


图1 表儿茶素的分子结构式

Fig. 1 The molecular structure of epicatechin

2 国内外天然植物、药物、食品中表儿茶素的分布及含量

表儿茶素在各种植物、药材中虽分布广泛,含量却十分不均,关于表儿茶素含量检测主要有分光光度法和高效液相检测法(HPLC)^[26-27],高效液相色谱法因其灵敏度高、处理简单、误差小、重复性高成为主要的检测方法,目前国内外分离制备表儿茶素单体的方法主要有硅胶柱层析、凝胶柱层析、高效逆流色谱层析、液相和高速逆流色谱法等,几种分离方法均存在优缺点。魏志文等^[28]用1268 mg绿茶多酚粗品用凝胶柱层析纯化结晶之后,得到756 mg纯度为97.28%的淡黄色表儿茶素单体,我们前期研究^[29]用柱层析法从丽江山荆子中分离鉴定得到6种黄酮化合物,其中表儿茶素为首次从该果实中提取得到的黄酮。郭琳博等^[30]对150 g磨盘柿用大孔树脂、高效逆流色谱分离纯化,得到纯度为97.9%含量为0.45 mg的表儿茶素;我们采用超声波提取法提取丽江山荆子表儿茶素,用分光光度法测得其提取率为10.98%,经小孔树脂凝胶柱(MCI)初步纯化,用高效液相色谱法测其纯度为24.99%。对最近几年国内外报道过的十几种材料中表儿茶素含量和测定方法做一归纳,如表1所示。

表 1 表儿茶素的来源及其含量

Tab. 1 Sources and contents of epicatechin

来源 source	含量 content	检测方法 detection method	参考文献 references
森登药材 <i>Xanthoceras sorbi</i> folia	23.46 mg/g	HPLC	[2]
鸡血藤 <i>Caulis Spatholobi</i>	0.541 2~2.254 mg/g	HPLC	[4]
卷丹鳞茎 <i>Lilium lancifolium</i> Thunb	4.58 mg/g	HPLC	[6]
儿茶配方颗粒 Catechu dispensing granules	16.98~17.30 mg/g	HPLC	[7]
威麦宁胶囊 Weimaining pills	0.96 mg/capsule	HPLC	[8]
龙香膏 Longxianggao	4.27 mg/g	HPLC	[9]
荔枝 <i>Litchi chinensis</i> Sonn	0.023 mg/g	HPLC	[12]
蜂蜜 honey	0.562~22.48 μg/mL	UPLC-MS/MS	[13]
酒花 hops	0.3~1.8 mg/g	RP-HPLC	[14]
啤酒 beer	0.2~1.3 mg/L	RP-HPLC	[14]
红酒 red wine	1.04~15.32 mg/L	RP-HPLC	[16]

3 表儿茶素药理作用

表儿茶素作为黄酮物质具有诸多生理活性, 如抗氧化、降脂降糖、预防心血管疾病、抗炎、保护神经、抑菌等作用。

3.1 抗氧化作用

当机体中出现浓度过高的自由基将增加疾病风险。表儿茶素的抗氧化活性被认为是通过在 A 环和 B 环中提供酚氢原子捕获携带链的自由基的能力, 因表儿茶素分子结构中酚羟基的存在, 特别是邻苯二酚或邻苯三酚中的邻位羟基很容易被氧化成醌类结构, 使其对活性氧等自由基具有很强的捕捉能力, 因而具有高效的清除自由基和脂质自由基的功能^[31]。其机理主要是通过表儿茶素的羟基提供氢质子与自由基结合, 同时在与自由基结合过程中形成稳定的氢键, 抑制原来的自由基连锁反应^[32]。4 种不同构型的儿茶素, 其抗氧化强弱关系为 EGCG>EGC>ECG>EC, 这表明儿茶素存在构效关系, 也是其具药理活性的基础^[33]。余晶等^[34]用 400 μmol/L 的牛磺酸脱氧胆酸 (TDCA) 处理高分化肝癌来源细胞 (Huh7), 发现其细胞内活性氧比未处理对照细胞活性氧增加了 82%, 而表儿茶素和 TDCA 协同作用的细胞内活性氧含量比 TDCA 单独作用的细胞内活性氧下降了 54.2%, 且表儿茶素抑制 TDCA 诱导的 Huh7 细胞内活性氧生成与剂量成正比。GRANADO-SERRANO 等^[35]发现: 表儿茶素对叔丁基过氧化氢诱导的 HepG2 肝细胞的氧化损伤有一定的保护作用, 且表儿茶素诱导的存活是一种快速事件,

若用 10 μmol/L 浓度的表儿茶素处理受损伤细胞 (15~240 min), 细胞内活性氧含量瞬间降低。RUIJTERS 等^[36]进一步研究发现: 表儿茶素不仅对 H₂O₂ 引起的细胞内氧化应激产生抗氧化防御, 且其甲基化和葡萄糖醛酸化代谢物也显著降低了人血管内皮细胞 (HUVECs) 中的氧化应激, 这表明表儿茶素是良好的自由基清除剂, 也是优良的膳食抗氧化剂。

3.2 降脂降糖和降低胰岛素抵抗

肥胖个体经常诱发糖尿病等慢性疾病的发生。BETTAIEB 等^[37]发现: 对高果糖膳食的成年大鼠饮食中添加 20 mg/kg 体重剂量的表儿茶素, 可降低胰岛素信号级联 (IR、IRK-1、Akt、ERK1/2) 的损伤, 同时降低大鼠脂肪组织中的负调节因子 (PKC、IKK、JNK 和 PTP1B) 上调, 并表明表儿茶素是通过其氧化还原调节机制来减轻胰岛素抵抗。CREMONINI 等^[38]在调查 EC 补充剂预防小鼠高脂肪饮食 (HFD) 诱导的胰岛素抵抗的能力, 评估其潜在机制时发现: 表儿茶素可通过对分子应激活化蛋白激酶 (JNK)、NF-κB 激酶抑制剂 (IKK)、蛋白激酶 C (PKC) 等的抑制, 来改善肥胖小鼠的体内胰岛素敏感性, 该作者也提出了富含 EC 的食物的消费可减轻肥胖相关胰岛素抵抗的饮食策略。肿瘤坏死因子 (TNFα) 可诱导正常的小鼠巨噬细胞 Raw 264.7 内 JNK, ERK1/2 和 p-38 磷酸化和 NF-κB 信号传导级联等一系列胰岛素信号传导的基因表达, 若对该细胞加以剂量为 0.5~10 μmol/L 的表儿茶素则可减弱 TNFα 触发的胰岛素抵抗的信号级联的表达, 这种趋势呈剂量

依赖型^[39]。晚期糖基化终端产物 (AGEs) 的积累可诱发糖尿病性视网膜病变, 表儿茶素被认为具有逆转蛋白质交联增加的功效, 为了验证 EC 体外和体内减轻 AGEs 负担的潜在作用, 研究者对外源性 AGEs 用剂量为 50~100 mg/kg 表儿茶素处理两周观察细胞凋亡和视网膜 AGEs 负荷状况, 发现其能够在体外破坏预先形成的糖化人血白蛋白, 在体内以剂量依赖性降低视网膜中的 AGEs 积累; 因此, 表儿茶素有望成为降低因 AGEs 负担导致的糖尿病视网膜病变的药物^[40]。

3.3 预防心血管疾病

动脉粥样硬化 (AS) 是脂异常和慢性炎症驱动的复杂多因素心血管疾病之一。MORRISON 等^[41]在调查黄烷醇表儿茶素对饮食诱发的动脉粥样硬化影响时发现: 以因高胆固醇饮食导致动脉粥样硬化的莱顿小鼠为研究对象, 在其高胆固醇致动脉粥样硬化饮食中添加剂量为 (0.1% w/w) 的表儿茶素, 结果显示: 与高胆固醇饮食的小鼠对照组相比, 表儿茶素添加组小鼠的动脉粥样硬化病变面积减少 27%, 同时抑制了由饮食诱导的血浆 SAA 和人类-CRP 的形成, 且对血浆脂质无影响, 同时表儿茶素的抗动脉粥样化作用对严重损伤类型是特异性的, 对轻度损伤几乎没有影响, 这说明表儿茶素倾向于减轻严重的心血管病变类型。ARTS 等^[42]对爱荷华州的绝经妇女进行前瞻性调查, 最后统计结果表明: 茶叶、苹果和葡萄酒来源的表儿茶素与心血管疾病引发的死亡率呈显著反向关系。后来的研究者进一步发现: 表儿茶素可通过刺激线粒体功能来改善心血管疾病, 证明了可可制品对心脏的有利影响^[43]。

3.4 抗炎作用

炎症是指机体对于感染、组织损伤及伤害性刺激的一种防御性反应, 通过炎症充血和渗出, 释放炎症因子, 同时实质和间质细胞的再生功能可使受损的细胞组织得以修复和愈合做出的保护性反应^[44-45]。阮洪生等^[46]用一定浓度的表儿茶素作用于脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 分泌炎症因子, 观察到浓度为 25~100 $\mu\text{mol/L}$ 的表儿茶素可以明显降低 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞释放炎症因子 NO、TNF- α 、IL-1 和 IL-6 ($P<0.05$, $P<0.01$), 抑制 iNOS 蛋白及 ERK 和蛋白磷酸化水平表达, 这种趋势呈剂量依赖性关系。BETTAIEB 等^[47]以高脂肪饮食 (HFD) 引起内

脏脂肪组织出现炎症的小鼠为研究对象, 发现若在小鼠饮食中补充剂量为 20 mg/(kg·d) (体重) 的表儿茶素, 与对照组相比, EC 添加组小鼠体内的巨噬细胞标志物 F4/80 水平增加仅为 HFD 组的 50%, 而 TNF α 和趋化因子 MCP-1 的增加则被完全抑制, 并且使代谢应激的脂肪细胞释放促炎蛋白质。地塞米松是一种慢性炎症治疗药物, 然而地塞米松极易被氧化而使药效降低, RUIJTERS 等^[48]研究发现表儿茶素不仅起到抗炎作用, 还对地塞米松因氧化应激而产生的药物抗性起到保护作用, 在药物中添加浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$ 的 EC 可显著减少靶细胞内的氧化应激, 而浓度增加到 10 $\mu\text{mol/L}$ 时, 过氧化氢对药物影响降低了 50%, 作者认为表儿茶素可作为天然抗氧化剂辅助疗法, 保证药物的疗效以改善炎症的治疗。PRINCE 等^[49]对大鼠喂食 4 d 含表儿茶素 [80 mg/(kg·d) (体重)] 的饮食后发现: EC 膳食组可有效缓解因脂多糖 (LPS) 诱导的 TLR4 上调和 NOX 活化和随后的如 NF- κB 激活下游反应, 以此来减轻因 LPS 导致的肾脏一氧化氮合酶 (NOS) 以及 NF- κB 活化并表达, 以及与 TNF α , iNOS 和 IL-6 有关的炎症反应。PRINCE 等^[50]以大鼠喂食 8 周高果糖致其肾损伤为实验模型, 小鼠体内出现氧化应激的标志物、NO 高表达等促炎症状, 若对该大鼠喂食表儿茶素 [20 mg/(kg·d) (体重)], 上述炎症指标都有所下降, 这些结果都说明表儿茶素对肾脏炎症或代谢性问题有改善效果。

3.5 保护神经

表儿茶素是脑渗透性类黄酮, 已被证明有益于人类的血管和认知功能以及啮齿动物缺血性和出血性中风, CHENG 等^[51]以创伤性脑损伤 (TBI) 野生小鼠和创伤性脑损伤 Nrf2 敲除小鼠为研究对象, 探究 EC 是否通过调节 Nrf2 途径来发挥神经保护作用, 在野生小鼠 TBI 发生 3 小时后口服 EC (15 mg/kg), 野生小鼠在第 3 天和第 28 天脑损伤体积显著减少, 水肿和细胞死亡神经功能情况得到明显改善, 同时减少了白质损伤, 血红素加氧酶-1 表达和铁沉积。伴随着中性粒细胞浸润和氧化损伤的减弱, 基质金属蛋白酶 9 的活性降低, Keap1 表达降低, Nrf2 核累积增加, 而在 Nrf2 去除的创伤性脑损伤小鼠中发现: EC 没有明显改善病变体积和神经缺陷, 因此得出 EC 是通过激活 Nrf2 通路来达到保护大脑的作

用,最后作者认为EC可能是有望治疗TBI的药物。脑内出血性脑损伤(ICH)被临床上认为是没有有效治疗的破坏性中风,CHANG等^[52]进一步研究发现:EC不仅可通过Nrf2信号通路提供神经保护外,而且也可以通过独立于Nrf2的途径,来减少血红素加氧酶-1诱导和脑铁沉积,通过降低脑内出血(ICH)诱导的激活蛋白-1和基质金属蛋白酶9活性,载脂蛋白水平,铁依赖性细胞死亡等相关基因表达来保护大脑。WU等^[53]从雷公藤草药中分离纯化得到包括EC、C、ECG、EGCG等8个组分,发现只有表儿茶素能够触发Nrf2活性以抑制tau-GFP(tau蛋白病)诱发的神经毒性,其作用途径主要通过激活Nrf2依赖性抗氧化反应,来增加ARE控制的荧光素酶报告基因的表达至4倍,减少了因tau-GFP诱导的斑马鱼胚胎模型神经元死亡。

3.6 抗菌活性

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、大肠杆菌是临床上常见的几种病原菌,治疗棘手,死亡率高^[54]。黄仁术等^[55]发现:金荞麦中的活性物质表儿茶素其对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、酿酒酵母均有抑制效果,测得其最低抑菌质量浓度分别为1.252、2.505、5.010、5.010 mg/mL,对金黄色葡萄球菌的最低杀菌质量浓度为5.010 mg/mL。同样的,VELÁZQUEZ等^[56]从墨西哥的传统治腹泻草药猴爪树中的乙酸乙酯部分提取得到表儿茶素,对大鼠模型口服10 mg/kg剂量的表儿茶素,结果发现:它对霍乱弧菌毒素和大肠杆菌毒素的分泌都具有抑制作用,其抑制率分别为56%和24.1%,SDS-PAGE分析不同质量浓度表儿茶素和毒素的相互作用,结果显示:80 mg/mL表儿茶素与300 mg/mL的猴爪树提取物可与霍乱弧菌毒素相互作用;而在体外实验中,用80~640 mg/mL的表儿茶素和300 mg/mL的提取物处理8 mg霍乱毒素,SDS-PAGE显示毒素的酶活性A亚基的条带减少并消失,而毒素的B亚基的条带显示出弱的抑制,表明表儿茶素是霍乱毒素的强抑制剂。因此,笔者认为表儿茶素可作为一种新型的控制急性水样腹泻的抗分泌药物。麦芽杆菌嗜麦芽寡养单胞菌和鲍曼不动杆菌被认为是医院难攻克的易产生抗药性病原体,BETTS等^[57]在评估表儿茶素和茶黄素的协同抗菌作用时发现:两种菌对单独暴露的表儿茶素并不敏感,当

表儿茶素与含量1 mg以上的茶黄素以2:1的比例共同作用两种菌时,抗菌活性明显增高。虽然其协同机制尚不明确,但作者认为表儿茶素抑菌方面有巨大的临床潜力。

4 结语

表儿茶素分布广泛,药理活性显著,具有很高的开发价值,近年来对植物中表儿茶素药理活性的研究越来越多,因此如何更好地开发和拓展表儿茶素化合物应用前景是国内研究者的必然出路,主要表现为以下几个方面。(1)由于天然植物中存在杂质多、提取纯化耗时长、过程易损失等缺点,国内关于从植物中提取得到纯度较高的表儿茶素的研究和报道相对欠缺,因此提高表儿茶素的提取效率和提高表儿茶素的稳定性是一大关注点,根据其分子结构进行分子修饰,并且对其不同衍生物进行研究,以期得到药理作用更强的分子衍生物。(2)表儿茶素对于调节免疫、心血管、抗氧化等有诸多的促进作用,尤其是表儿茶素的抗炎、抗氧化作用具有潜在的应用价值,因此对表儿茶素的研究不应停留在生理活性的表征结果,未来研究重点应集中在构效分析、作用机理和代谢动力学的探究上。(3)对于现在临床上出现的细菌抗药、药物易失去药性等问题上,表儿茶素及其衍生物与药物的协同作用研究可集中在选择性复合修饰上,例如表儿茶素对地塞米松的保护可用于临床上的潜在价值,这将大大扩展表儿茶素的应用空间。

[参考文献]

- [1] 徐先祥. 儿茶素的药理作用研究综述[J]. 郑州轻工业学院学报(自然科学版), 2012, 27(4): 60. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1478.2012.04.016.
- [2] 其日格尔, 布和巴特尔, 拉喜那木吉拉. 蒙药森登指纹图谱的建立及其3种成分含量测定研究[J]. 中药材, 2016, 39(11): 2544. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2016.11.027.
- [3] 徐文. 液质联用技术在两种中药成分分析中的应用[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [4] 张敏, 刘翠婷, 严萍, 等. 快速液相法同时测定鸡血藤原儿茶酸、儿茶素和表儿茶素的含量[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(3): 439. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2014.03.027.
- [5] 王腾华. 卫矛抗炎物质基础及其质量控制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [6] 焦灏琳, 张延龙, 牛立新. 卷丹鳞茎多酚组成及其抗氧化活性研究[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版),

- 2015, 43(7): 150. DOI: [10.13207/j.cnki.jnwafu.2015.07.013](https://doi.org/10.13207/j.cnki.jnwafu.2015.07.013).
- [7] 张特利, 李军山, 李振江. HPLC 法测定茶配方颗粒中儿茶素和表儿茶素的含量[J]. 中国药房, 2015, 26(15): 2114. DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.36](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.36).
- [8] 程小桂, 居文政, 戴国梁, 等. HPLC 法测定威麦宁胶囊中原花青素 B2 和表儿茶素的含量[J]. 药学与临床研究, 2013, 21(1): 39. DOI: [10.13664/j.cnki.pcr.2013.01.005](https://doi.org/10.13664/j.cnki.pcr.2013.01.005).
- [9] 蓝义琨, 刘东文, 潘见欢, 等. 高效液相色谱法 (HPLC) 测定龙香膏中儿茶素和表儿茶素的含量[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(4): 99. DOI: [10.16040/j.cnki.cn15-1101.2016.04.098](https://doi.org/10.16040/j.cnki.cn15-1101.2016.04.098).
- [10] 谭生建, 贺业谦, 李勉珊, 等. HPLC 法测定七厘散中儿茶素和表儿茶素的含量[J]. 解放军药科学学报, 2012, 28(1): 72. DOI: [10.3969/j.issn.1008-9926.2012.01.21](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-9926.2012.01.21).
- [11] 侯颖. HPLC 法测定癯痹抗生丸中儿茶素、表儿茶素、松果菊苷和毛蕊花糖苷[J]. 中成药, 2013, 35(12): 2649. DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2013.12.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2013.12.021).
- [12] 苏东晓. 荔枝果肉多酚的分离鉴定及其调节脂质代谢作用机制[D]. 武汉: 华中农业大学, 2014.
- [13] 蓝雅惠. 中国蜂胶化学组成的 UPLC 分析及其醇提物包埋和表征[D]. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [14] CALLEMIEN D, GUYOT S, COLLIN S. Use of thiolysis hyphenated to RP-HPLC-ESI(-)-MS/MS for the analysis of flavanoids in fresh lager beers[J]. Food Chemistry, 2008, 110(4): 1012. DOI: [10.1016/j.foodchem.2008.02.081](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.02.081).
- [15] 陈晓静, 何杰, 杨建云, 等. RP-HPLC 法同时测定葡萄籽提取物中没食子酸、儿茶素和表儿茶素的含量[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(4): 723. DOI: [10.16155/j.0254-1793.2015.04.028](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2015.04.028).
- [16] 王夏青, 於洪建, 赵余庆. 干红葡萄酒中儿茶素、表儿茶素、白藜芦醇和原花青素的测定[J]. 中草药, 2009, 40(5): 745. DOI: [10.3321/j.issn:0253-2670.2009.05.025](https://doi.org/10.3321/j.issn:0253-2670.2009.05.025).
- [17] IÑIGUEZ-FRANCO F, SOTO-VALDEZ H, PERALTA E, et al. Antioxidant activity and diffusion of catechin and epicatechin from antioxidant active films made of poly (L-lactic acid)[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 60(26): 6515. DOI: [10.1021/jf300668u](https://doi.org/10.1021/jf300668u).
- [18] DUEÑAS M, GONZÁLEZ-MANZANO S, GONZÁLEZ-PARAMÁS A, et al. Antioxidant evaluation of O-methylated metabolites of catechin, epicatechin and quercetin[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2010, 51(2): 443. DOI: [10.1016/j.jpba.2009.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.04.007).
- [19] SIMOS Y V, VERGINADIS I I, TOLIOPOULOS I K, et al. Effects of catechin and epicatechin on superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity *in vivo*[J]. Redox Report, 2012, 17(5): 181. DOI: [10.1179/1351000212Y.0000000020](https://doi.org/10.1179/1351000212Y.0000000020).
- [20] DEB G, THAKUR V S, LIMAYE A M, et al. Epigenetic induction of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 by green tea polyphenols in breast cancer cells[J]. Molecular Carcinogenesis, 2015, 54(6): 485. DOI: [10.1002/mc.22121](https://doi.org/10.1002/mc.22121).
- [21] ZHAO H X, XIE P, LI X L, et al. A prospective phase II trial of EGCG in treatment of acute radiation-induced esophagitis for stage III lung cancer[J]. Radiotherapy and Oncology, 2015, 114(3): 351. DOI: [10.1016/j.radonc.2015.02.014](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.02.014).
- [22] 邱培. 不同儿茶素对人体血小板聚集活性的影响[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [23] 谢艳兰. 牛奶对儿茶素体外模拟消化和 Caco-2 细胞单层转运的影响[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [24] 周向军, 高义霞, 谢天柱, 等. 天然抗氧化剂茶多酚的研究进展[J]. 资源开发与市场, 2010, 26(11): 1034. DOI: [10.3969/j.issn.1005-8141.2010.11.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8141.2010.11.022).
- [25] WAN S B, LANDIS-PIWOWAR P R, KUHN D J, et al. Structure-activity study of epi-gallocatechin gallate (EGCG) analogs as proteasome inhibitors[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, 13(6): 2177. DOI: [10.1016/j.bmc.2004.12.056](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.12.056).
- [26] CAI Y, YU Y J, DUAN G L, et al. Study on infrared-assisted extraction coupled with high performance liquid chromatography (HPLC) for determination of catechin, epicatechin, and procyanidin B2 in grape seeds[J]. Food Chemistry, 2011, 127(4): 1872. DOI: [10.1016/j.foodchem.2011.02.026](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.02.026).
- [27] 胡凤, 姜大伟, 祝波, 等. 高效液相色谱法测定植物果实中儿茶素、表儿茶素和原花青素 B₂[J]. 理化检验 (化学分册), 2015, 51(4): 489.
- [28] 魏志文. 绿茶中四种儿茶素单体 (EC、EGC、ECG、EGCG) 和槲皮素单体分离制备[D]. 合肥: 安徽农业大学, 2009.
- [29] 韩中惠. 丽江海棠果的化学成分及抗氧化活性研究[D]. 昆明: 云南农业大学, 2014.
- [30] 郭琳博, 李宇华, 周婧, 等. 高速逆流色谱法分离制备柿子中儿茶素及表儿茶素[J]. 中国食品学报, 2012, 12(8): 47. DOI: [10.3969/j.issn.1009-7848.2012.08.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-7848.2012.08.007).
- [31] 彭黎黎, 刘靖丽, 郭勇, 等. 儿茶素结构和振动光谱的密度泛函理论研究[J]. 化学研究与应用, 2008, 20(8): 1001. DOI: [10.3969/j.issn.1004-1656.2008.08.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-1656.2008.08.013).
- [32] 高永贵, 杨贤强. 试论茶多酚清除生物自由基的高效性[J]. 天然产物研究与开发, 1999, 11(2): 82. DOI: [10.16333/j.1001-6880.1999.02.018](https://doi.org/10.16333/j.1001-6880.1999.02.018).
- [33] INTRA J, KUO S M. Physiological levels of tea catechins increase cellular lipid antioxidant activity of vitamin C and vitamin E in human intestinal Caco-2 cells[J]. Chemico-Biological Interactions, 2007, 169(2): 91. DOI: [10.1016/j.cbi.2007.05.007](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2007.05.007).
- [34] 余晶, KHAOUSTOV V, 徐玉敏, 等. 表儿茶素对牛磺酸脱氧胆酸诱导 Huh7 细胞凋亡的作用[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(10): 1272. DOI: [10.3321/j.issn:1001-5302.2009.10.022](https://doi.org/10.3321/j.issn:1001-5302.2009.10.022).
- [35] GRANADO-SERRANO A B, MARTÍN M A, GOYA L, et al. Time-course regulation of survival pathways by epicatechin on HepG2 cells[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2009, 20(2): 115. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2007.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.12.006).
- [36] RUIJTERS E J B, WESELER A R, KICKEN C, et al. The flavanol (-)-epicatechin and its metabolites protect

- against oxidative stress in primary endothelial cells via a direct antioxidant effect[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2013, 715(1/3): 147. DOI: [10.1016/j.ejphar.2013.05.029](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.05.029).
- [37] BETTAIEB A, VAZQUEZ PRIETO M A, RODRIGUEZ L C, et al. (-)-Epicatechin mitigates high-fructose-associated insulin resistance by modulating redox signaling and endoplasmic reticulum stress[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2014, 72: 247. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.011](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.011).
- [38] CREMONINI E, BETTAIEB A, HAJ F G, et al. (-)-Epicatechin improves insulin sensitivity in high fat diet-fed mice[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2016, 599: 13. DOI: [10.1016/j.abb.2016.03.006](https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.03.006).
- [39] VAZQUEZ-PRIETO M A, BETTAIEB A, HAJ F G, et al. (-)-Epicatechin prevents TNF α -induced activation of signaling cascades involved in inflammation and insulin sensitivity in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2012, 527(2): 113. DOI: [10.1016/j.abb.2012.02.019](https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.02.019).
- [40] KIM J, KIM C S, MOON M K, et al. Epicatechin breaks preformed glycated serum albumin and reverses the retinal accumulation of advanced glycation end products[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2015, 748: 108. DOI: [10.1010/j.ejphar.2014.12.010](https://doi.org/10.1010/j.ejphar.2014.12.010).
- [41] MORRISON M, VAN DER HEIJDEN R, HEERINGA P, et al. Epicatechin attenuates atherosclerosis and exerts anti-inflammatory effects on diet-induced human-CRP and NF κ B *in vivo*[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(1): 149. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.027](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.027).
- [42] ARTS I C, JR J D, HARNACK L J, et al. Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women[J]. *Epidemiology*, 2001, 12(6): 668. DOI: [10.1097/00001648-200111000-00015](https://doi.org/10.1097/00001648-200111000-00015).
- [43] MORENO-ULLOA A, CID A, RUBIO-GAYOSSO I A, et al. Effects of (-)-epicatechin and derivatives on nitric oxide mediated induction of mitochondrial proteins[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, 23(15): 4441. DOI: [10.1016/j.bmcl.2013.05.079](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.05.079).
- [44] 沈淑洁, 水素芳, 肖炳坤, 等. 基于 $^1\text{H-NMR}$ 及 LC-MS 技术研究金铃子散对炎症大鼠模型调节机制的影响[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(2): 363.
- [45] 李艳红, 高志玲, 马金姝. 藜芦酸抑制 LPS 刺激的 RAW 264.7 细胞中 NO 表达的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(3): 326. DOI: [10.3969/j.issn.1000-484X.2014.03.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-484X.2014.03.008).
- [46] 阮洪生, 牟晋珠. 表儿茶素对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞分泌炎症因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(4): 159. DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.2017040159](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2017040159).
- [47] BETTAIEB A, CREMONINI E, KANG H, et al. Anti-inflammatory actions of (-)-epicatechin in the adipose tissue of obese mice[J]. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2016, 81(Part B): 383. DOI: [10.1016/j.biocel.2016.08.044](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.08.044).
- [48] RUIJTERS E J B, HAENEN G R M M, WESELER A R, et al. The anti-inflammatory efficacy of dexamethasone is protected by (-)-epicatechin[J]. *Pharma Nutrition*, 2014, 2(2): 47. DOI: [10.1016/j.phanu.2014.04.001](https://doi.org/10.1016/j.phanu.2014.04.001).
- [49] PRINCE P D, FISCHERMAN L, TOBLLI J E, et al. LPS-induced renal inflammation is prevented by (-)-epicatechin in rats[J]. *Redox Biology*, 2017, 11(C): 342. DOI: [10.1016/j.redox.2016.12.023](https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.023).
- [50] PRINCE P D, LANZI C R, TOBIN J E, et al. Dietary (-)-epicatechin mitigates oxidative stress, NO metabolism alterations, and inflammation in renal cortex from fructose-fed rats[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2016, 90: 35. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.009](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.009).
- [51] CHENG T, WANG W Z, LI Q, et al. Cerebroprotection of flavanol (-)-epicatechin after traumatic brain injury via Nrf2-dependent and -independent pathways[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2016, 92: 15. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.027](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.027).
- [52] CHANG C F, CHO S, WANG J. (-)-Epicatechin protects hemorrhagic brain via synergistic Nrf2 pathways[J]. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2014, 1(4): 258. DOI: [10.1002/acn3.54](https://doi.org/10.1002/acn3.54).
- [53] WU B K, YUAN R Y, CHANG Y P, et al. Epicatechin isolated from *Tripterygium wilfordii* extract reduces tau-GFP-induced neurotoxicity in zebrafish embryo through the activation of Nrf2[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 477(2): 283. DOI: [10.1016/j.bbrc.2016.06.058](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.06.058).
- [54] MERA R M, SUAYA J A, AMRINE-MADSEN H A, et al. Increasing role of staphylococcus aureus and community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in the United States: a 10-year trend of replacement and expansion[J]. *Microbial Drug Resistance*, 2011, 17(2): 321. DOI: [10.1089/mdr.2010.0193](https://doi.org/10.1089/mdr.2010.0193).
- [55] 黄仁术, 易凡. 金荞麦 (-) 表儿茶素类活性物质体外抑菌试验[J]. *江苏农业科学*, 2015, 43(1): 308. DOI: [10.15889/j.issn.1002-1302.2015.01.103](https://doi.org/10.15889/j.issn.1002-1302.2015.01.103).
- [56] VELÁZQUEZ C, CORREA-BASURTO J, GARCIA-HERNANDEZ N, et al. Anti-diarrheal activity of (-)-epicatechin from *Chiranthodendron pentadactylon* Larrat: experimental and computational studies[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2012, 143(2): 716. DOI: [10.1016/j.jep.2012.07.039](https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.039).
- [57] BETTS J W, KELLY S M, HASWELL S J. Antibacterial effects of theaflavin and synergy with epicatechin against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2011, 38(5): 421. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2011.07.006](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.07.006).

责任编辑: 何承刚