

可可茶及其优势化学成分的健康功效研究进展

吴文亮¹, 童彤¹, 胡瑶², 周浩¹, 银霞¹, 张曙光^{1*}

1. 湖南省农业科学院茶叶研究所, 湖南 长沙 410125; 2. 湖南省农业科学院核农学与航天育种研究所, 湖南 长沙 410125

摘要: 可可茶为我国特异的茶树资源, 可可茶及其优势化学成分可可碱(TB)与没食子儿茶素没食子酸酯(GCG)具有多种健康功效。综述了可可茶、TB 和 GCG 对心血管疾病、癌症、肥胖症、糖尿病、神经退行性疾病、牙科疾病、呼吸疾病和肾病等的干预作用, 并简要分析了其作用机制, 旨在为可可茶相关功能产品研发提供理论参考。

关键词: 可可茶; 可可碱; 没食子儿茶素没食子酸酯; 健康功效

中图分类号: S571.1

文献标识码: A

文章编号: 1000-369X(2021)05-593-15

Camellia Ptilophylla and Specific Chemical Components, Theirs Health Beneficial Effects

WU Wenliang¹, TONG Tong¹, HU Yao², ZHOU Hao¹, YIN Xia¹, ZHANG Shuguang^{1*}

1. Tea Research Institute, Hunan Academy of Agricultural Sciences, Changsha 410125, China;

2. Nuclear Agronomy and Aerospace Breeding Research Institute, Hunan Academy of Agricultural Sciences, Changsha 410125, China

Abstract: Cocoa tea (*Camellia ptilophylla* Chang) is a specific tea resource in China, and theobromine (TB) and gallicocatechin gallate (GCG), as the dominant chemical components of cocoa tea, have various health effects. This paper summarized intervention effects and mechanisms of cocoa tea, TB and GCG on cardiovascular diseases, cancers, obesity, diabetes, neurodegenerative diseases, dental diseases, respiratory diseases and kidney diseases, etc. This review would provide a theoretical reference for the development of functional cocoa tea products.

Keywords: *Camellia Ptilophylla*, theobromine, gallicocatechin gallate, health effects

可可茶 (*Camellia ptilophylla* Chang) 原名为南昆山毛叶茶, 原始分布区在广东的龙门、从化、增城三县市交汇处的南昆山。可可茶茶树资源由植物分类学家张宏达教授发现, 并在 1981 年根据曾沛先生采集提供的标本, 发表了这个茶组植物新种, 认为可可茶在系统分类上属于山茶科山茶属茶亚属茶组茶系, 它和传统的栽培茶树有密切的亲缘关系, 均同属

于茶系的种^[1-2]。自 20 世纪 80 年代末, 张宏达、叶创兴等研究团队对可可茶进行了跟踪研究, 发现可可茶是我国一种特异的茶树资源, 其生物碱组分由可可碱 (Theobromine, TB) 占主导, 含量最高可达 6.8%, 约为传统茶树资源的 18 倍; 儿茶素组分由没食子儿茶素没食子酸酯 (Gallicocatechin gallate, GCG) 占主导, 含量最高可达 9.88%, 约为传统茶树资源

收稿日期: 2021-07-30

修订日期: 2021-08-23

基金项目: 湖南省重点领域研发计划 (2020NK2047)、湖南省农业科技创新资金 (2020CX36)、湖南省自然科学基金 (2020JJ5277)

作者简介: 吴文亮, 男, 博士后, 主要从事茶叶品质化学与营养健康的研究。*通信作者: suglezhang@126.com

的 7 倍^[3]。可可茶具有一些健康功效，在整理前人研究成果的基础上，本文综述了可可茶及其优势化学成分 TB 与 GCG 健康功效的研究进展及主要作用机制，为可可茶资源的创新利用或相关功能产品的研制提供一定的参考。

1 可可茶的健康功效

长期以来，可可茶原产地百姓认为其具有消炎、助消化、预防感冒等作用，目前大量研究证实了可可茶在抗癌、降脂减肥、抗氧化和消炎等方面的功效^[4-17]（表 1）。

1.1 可可茶的抗癌作用

可可茶提取物具有抗癌作用。Peng 等^[4]通过体外试验发现，可可茶能下调人前列腺癌细胞（PC-3）的肿瘤抑制基因（p21 和 p27）表达，上调细胞凋亡途径的 Bax/Bcl-2 基因比

率，并抑制 NF- κ B 活化，将癌细胞周期阻滞于 G₂/M 期引起凋亡，从而显著地抑制癌细胞生长；体内试验发现，可可茶处理组的裸鼠 PC-3 肿瘤的重量和体积均显著低于对照组，表明可可茶在抗前列腺癌方面具有一定作用。Yang 等^[5]研究发现，可可绿茶能下调人肝癌细胞（HepG2）细胞的肿瘤抑制基因（p53、p21 和 p27）表达和上调细胞凋亡途径的 Bax/Bcl-2 基因比率，促使癌细胞凋亡和抑制癌细胞生长；体内 HepG2 移植裸鼠模型试验发现，可可绿茶处理组的裸鼠肿瘤的重量和体积以剂量依赖性方式显著降低，表明可可茶具有一定的抗肝癌作用。Gao 等^[6]研究可可绿茶水提取物对人结肠癌细胞（HCT116）和 HCT116 移植裸鼠的影响，发现与云南大叶种绿茶提取物相比，可可茶表现出更强的抗增殖和诱导细胞凋亡作用，且能显著抑制 HCT116 肿瘤小鼠

表 1 可可茶的健康功效

Table 1 Summary of studies on health benefits of *Camellia pitilophylla*

健康功效 Health effects	研究对象 Models	机制 Mechanisms	研究结果 Results	参考文献 References
抗癌 Anti-cancer	PC-3 细胞和移植裸鼠	↑ Bax/Bcl-2 凋亡基因， ↓ p21 和 p27, ↓ NF- κ B	促进癌细胞凋亡，抑制肿瘤生长	[4]
	HepG2 细胞和移植裸鼠	↑ Bax/Bcl-2 凋亡基因， ↓ p53、p21 和 p27	促进癌细胞凋亡，抑制肿瘤生长	[5]
	HCT116 细胞和移植裸鼠	↑ Bax/Bcl-2 凋亡基因， ↓ PI3K/Akt	促进癌细胞凋亡，抑制肿瘤生长	[6]
降脂减肥 Reduced-fat and anti-obesity	C57BL/6 雄鼠	↓ PPAR γ , ↓ HMGR, ↑ LDLR	改善高脂食物引起的代谢综合征	[8]
	3T3-L1 前脂肪细胞	↓ p38 MAPK/JNK/ERK1/2, ↓ C/EBP α , ↓ SREBP1c, ↓ PPAR γ	抑制脂肪细胞分化，抑制脂滴的积累	[9]
	高脂饮食小鼠和胰脂肪酶	↓ TG, ↓ 胰脂肪酶的活性	降血脂	[10]
抗氧化和抗炎 Antioxidant and anti-inflammatory	高脂饮食小鼠	↓ TC、TG 和 LDL-C	与阳性对照阿托伐他汀治疗效果相当	[11]
	抗氧化体系	N/A	可可茶 > 苦茶 > 龙井茶	[12]
	抗氧化体系	N/A	可可茶 > 碧螺春 > 龙井茶	[13]
	抗氧化体系	N/A	可可白茶 > 可可绿茶 > 碧螺春 > 龙井 > 可可红茶 > 英红九号 > 祁门红	[14]
	巨噬细胞炎症模型	↓ NO	可可茶 > 云南大叶茶	[16]
巨噬细胞炎症模型	↓ iNOS	可可茶 > 云南大叶茶	[17]	

注：“↑”表示上调，“↓”表示下调，“N/A”表示未明确。下同

Note: “↑” and “↓” indicate up-regulation and down-regulation, respectively. “N/A” means that there is not available. The same below

的肿瘤生长,其抗结肠癌的机制可能是上调细胞凋亡途径的 Bax/Bcl-2 基因比率和下调 PI3K/Akt 信号通路,引起线粒体功能紊乱致使细胞凋亡。此外,可可茶对其他肿瘤也有抑制作用^[7],如小鼠艾氏腹水癌细胞(EAC)、人宫颈癌细胞(HeLa)、人鼻咽癌细胞(CNE2)和艾氏腹水癌实体瘤(ESC)。

1.2 可可茶的降脂减肥作用

可可茶具有降脂减肥效果。Yang 等^[8]以 C57BL/6 雄鼠为研究对象,将不同剂量的可可绿茶提取物添加到高脂食物中,研究可可茶对高脂饮食引起的代谢综合征影响。结果表明,可可茶对小鼠的肥胖、肝脂肪变性和高脂血症等均有改善效果,与高脂饮食组相比,高剂量可可茶能显著降低过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ) 和 3-羟基-3-甲基戊二单酰辅酶 A 还原酶(3-Hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGCR) 的 mRNA 水平,同时显著升高低密度脂蛋白受体(Low-density lipoprotein receptor, LDLR) 的 mRNA 水平。肥胖发生的典型特征是脂肪组织的增加,而脂肪组织增加是由脂肪细胞分化和增生引起的,因此,抑制脂肪细胞分化是控制肥胖的关键。Li 等^[9]采用 3T3-L1 前脂肪细胞探究可可茶对脂肪形成的抑制作用,结果发现可可茶可以显著抑制细胞的脂滴积累和甘油三酯(Triglyceride, TG)产生,其机制是通过抑制 p38 分裂原激活的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶(C-Jun N-terminal kinase, JNK)和细胞外信号调节激酶(Extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2)磷酸化来降低关键脂肪形成转录因子 CAAT 区/增强子结合蛋白(C/EBP α)、固醇调节元素结合蛋白 1c(SREBP1c)和 PPAR γ 的 mRNA 水平,从而抑制脂肪形成。Kurihara 等^[10]认为 500 mg·kg⁻¹ 的可可茶提取物可以明显抑制小鼠高脂饮食后的血浆中 TG 水平,并通过体外试验证实可

可茶提取物能抑制胰脂肪酶的活性。而 Li 等^[11]研究发现,400 mg·kg⁻¹ 可可茶提取物在 1 个月内能明显降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠的 TC、TG 和 LDL-C 水平,与阳性对照组阿托伐他汀(Atorvastatin)治疗效果相当。

1.3 可可茶的抗氧化和抗炎症作用

氧化应激和炎症都与一些慢性疾病有关,如癌症和肥胖症等。因此,研究可可茶的抗氧化和抗炎特性有助于了解其抗肥胖和抗癌的作用。Li 等^[12]采用两种抗氧化体系(FRAP 法和 DPPH 法)评价可可茶与龙井茶、苦茶水提物的体外抗氧化活性,两种测定方法均表明可可茶具有更强的抗氧化活性,抗氧化活性大小依次为可可茶>苦茶>龙井茶,与这 3 种茶的茶多酚含量多少规律一致,说明茶叶的抗氧化能力与茶多酚含量有一定的正相关。而彭力^[13]采用 3 种抗氧化体系,即清除自由基能力(ABTS 法和 DPPH 法)和抑制脂质过氧化法(FTC 法)评价可可茶与普通绿茶水提物的体外抗氧化活性,结果显示抗氧化活性大小依次为可可茶>碧螺春>龙井茶。同样,Peng 等^[14]也采用了 ABTS 法、DPPH 法和 FTC 法测定了 7 种茶的抗氧化活性,3 种测定方法结果均为可可白茶>可可绿茶>碧螺春>龙井>可可红茶>英红九号>祁门红,HPLC 检测结果显示,可可白茶的茶多酚含量最高。

一氧化氮(Nitric oxide, NO)是炎症反应过程中的重要介质和调节因子,能够杀灭侵入机体的病原微生物,维持机体正常的免疫防御功能,但过量 NO 对宿主细胞也会产生损伤作用^[15]。Lin 等^[16]通过脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞(RAW 264.7)建立炎症细胞模型,比较可可茶与云南大叶茶的体外抗炎活性,发现可可茶比云南大叶茶更能抑制 NO 的产生,说明可可茶的抗炎活性强。研究已证实生物体内 NO 生成的唯一途径是由一氧化氮合酶(iNOS)催化 L-精氨酸合成,因此抑制 iNOS 的过量表达可以控制 NO 的水平^[15]。Gao 等^[17]研究发现,可可茶与云南大叶茶均能以剂量依

赖性的方式抑制 iNOS 的表达水平,而且可可茶对 iNOS 的抑制效果比云南大叶茶更突出,说明可可茶能够通过抑制 iNOS 表达来降低 NO 水平,从而起到抗炎的功效。

2 可可茶优势化学成分的健康功效

可可茶有着突出的健康功效,这不仅与其茶多酚含量高有关,也与其独特的生物碱组成模式(以 TB 为代表)和儿茶素组成模式(以 GCG 为代表)有很大关系,现有研究均表明 TB 和 GCG 具有一定的保健功效。

2.1 TB 的健康功效

大量研究表明, TB 对心血管疾病、癌症、肥胖症、神经退行性疾病、牙科疾病、呼吸疾病和肾病等有积极干预与治疗作用^[18-60](表 2)。

2.1.1 TB 的保护心脏作用

TB 是一种血管舒张剂,能够缓解由心绞痛引起的疼痛,在 1959 年就用于治疗充血性心力衰竭和心绞痛综合征^[18]。在大规模的流行病学研究中发现血液中高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度与患冠心病风险成反比^[19], HDL-C 具有胆固醇逆向运输作用^[20],胆固醇逆向运输可以将过量的胆固醇从动脉血管壁细胞排出体外来阻止泡沫细胞的形成,从而抑制动脉粥样硬化的发生(动脉粥样硬化主要发生在心脏部位)。血液中 HDL-C 含量的减少会带来心血管疾病风险,而研究发现 TB 有增加 HDL-C 水平的作用,其机制是 TB 通过抑制磷酸二酯酶(Phosphodiesterase, PDE)增加 cAMP (Cyclic nucleotide phosphodiesterases)水平,细胞的 cAMP 会加强 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)的活性, ABCA1 将磷脂和胆固醇在内的脂类向细胞外运输,然后与细胞外的脂类受体载脂蛋白 A-I (Apolipoprotein A-I, apoA-I)结合形成初生高密度脂蛋白(Nascent HDL)^[21],通过这种方式, TB 促使 HDL-C 水平升高发挥保护心脏的作用。Neufingerl 等^[22]研究表明,

每天摄入 850 mg 的 TB 可使健康受试者的 HDL-C 浓度显著增加 0.16 mmol·L⁻¹。

2.1.2 TB 的抗癌作用

在抗癌方面, TB 主要是干扰肿瘤的血管生成,减少新血管的形成,抑制肿瘤细胞转移。血管生成在癌细胞的生长和转移中起着主要作用, Barcz 等^[23]研究结果显示, TB 对卵巢癌的血管生成活性有明显的抑制作用,并减少了血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的产生,但对碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)和白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)的产生无影响,认为 TB 可能是卵巢癌血管生成的有效抑制剂,其作用机制与抑制 VEGF 的产生有关。Skopińska-Różewska 等^[24]在无免疫抑制的小鼠体内接种人类肺癌细胞,发现 TB 明显抑制了人类肺癌细胞 VEGF 和 bFGF 的生成。

Gil 等^[25]通过研究腺苷受体拮抗剂苏拉明(Suramin, SN)和 TB 在 BALB/c 小鼠皮内接种 E14/W 肺癌细胞后的抗血管生成活性发现, SN 和 TB 都能抑制与肿瘤有关的血管生成,因此认为 TB 可能是腺苷受体拮抗剂。Barcz 等^[26]研究发现, TB 作为腺苷受体拮抗剂,能抑制卵巢癌细胞以及从卵巢癌患者腹腔腹水中分离的 CD45 阳性淋巴细胞的血管生成活性,通过使用合成的腺苷受体拮抗剂(8-苯基茶碱和 8-环戊基-1,3-二丙基香碱),发现 TB 的抗血管生成特性依赖于与腺苷受体 A2 (Adenosine receptor A2, AR2)的相互作用。

另外, TB 在恶性胶质母细胞瘤的增殖中显示出抗肿瘤潜力,这种作用由磷酸二酯酶 4 (PDE4)的负调控引起,促进 cAMP 水平升高,降低 p38 MAPK 和 JNK 活性,同时减弱 p44/42 细胞外信号调节激酶(p44/42-ERK)活性和抑制蛋白激酶 B (Protein kinase B, PKB)/雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)/核因子-κB (NF-κB)信号途径^[27]。TB 也可以通过调控与生长途径有

的凋亡基因来控制肿瘤细胞的增殖, Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) 基因是细胞凋亡抑制基

表 2 可可碱的健康功效

Table 2 Summary of studies on health benefits of theobromine

健康功效 Health effects	研究对象 Models	机制 Mechanisms	研究结果 Results	参考文献 References
保护心脏 Heart protection	人体	↑ 血管扩张和心脏刺激	用于充血性心力衰竭和心绞痛综合征治疗	[18]
	N/A	↑ 胆固醇逆向运输	心脏保护	[20]
	胆囊上皮细胞	↓ PDE, ↑ cAMP, ↑ ABCA1	心脏保护	[21]
抗癌 Anti-cancer	卵巢癌 (体内和体外)	↓ VEGF	抑制血管生成	[23]
	小鼠接种人类肺癌细胞	↓ VEGF, ↓ bFGF	抑制血管生成	[24]
	BALB/c 小鼠接种 E14/W 肺癌细胞	腺苷受体拮抗剂	抑制血管生成	[25]
	卵巢癌细胞	↓ AR2	抑制血管生成	[26]
	恶性胶质母细胞瘤	↓ PDE4, ↑ cAMP, ↓ p38 MAPK/JNK/p44/42-ERK, ↓ PKB/mTOR/NF-κB	抑制细胞增殖	[27]
	人结肠癌细胞	↑ Bax/Bcl-2 凋亡基因	抑制癌细胞增殖	[28]
	雄性 Wistar 大鼠结肠癌	↓ PKB, ↓ GSK3β, ↑ APC	减少肿瘤的体积和数量	[29]
	雄性 Wistar 大鼠结肠癌	↓ Ki-67, ↓ PKB/mTOR	减少肿瘤的体积和数量	[30]
	体外脂肪组织炎症模型	显著抑制前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化, ↓ MCP-1, ↓ IL-1β	消炎减肥	[31]
	3T3-L1 前脂肪细胞	↓ ERK/JNK, ↓ PPARγ, ↓ C/EBPα	抑制脂肪细胞的分化, 抑制脂滴的积累	[32]
降脂减肥 Reduced-fat and anti-obesity	小鼠和 3T3-L1 前脂肪细胞	↓ AR1, ↓ C/EBPβ	小鼠体重和附睾脂肪组织重量的增加趋势减弱, 抑制脂肪细胞分化	[33]
	3T3-L1 和 HIB1B 脂肪细胞	↓ PPARγ, ↓ C/EBPα ↑ β3-AR	诱导白色脂肪细胞向棕色表型转变, 激活脂质分解代谢	[35]
	肥胖 C57BL/6 小鼠	↑ β3-AR, ↓ PDE	降脂减肥	[36]
改善神经退行性疾病 Improvement of neurodegenerative diseases	成年大鼠 (6 月龄)	↓ AR1	改善高脂饮食诱导的神经变性和记忆损伤	[40]
	雄性 Wistar 大鼠	↑ CaMKII/CREB/BDNF	增强大鼠的工作记忆	[42]
	雄性 C57BL/6NCR 小鼠	↓ PDE, ↑ cAMP/CREB/BDNF	增强小鼠的工作记忆	[43]
改善牙本质过敏和牙釉质损伤 Improvement of dentin hypersensitivity and enamel damage	仓鼠	N/A	抑制龋齿	[46]
	体外的人类牙齿	N/A	增强牙釉质表面的硬度	[47]
	体外的人类牙齿	↑ 牙本质小管的闭合, 在较短的时间内对牙本质小管的闭塞	缓解牙本质过敏症	[49]
	体内的人类牙齿	N/A	降低牙本质过敏性和增强牙釉质损伤再硬化	[51]
止咳 Cough suppressant	豚鼠和人体	↓ PDE, ↓ AR1	抑制咳嗽	[52-53]
改善肾病 Improvement of kidney diseases	N/A	尿酸结晶抑制剂	预防尿酸性肾结石	[55]
	糖尿病大鼠	↑ Sirt-1, ↓ ECM	改善糖尿病肾病	[56]
	人软骨肉瘤细胞	↓ NF-κB	改善软骨细胞的功能失调	[57]
其他 Others	Lewis 大鼠	↑ SCFAs, ↓ IL-6, ↓ IL-12	调节肠道微生物, 抑制炎症	[58]
	毒性	N/A	对人类较安全, 对其他哺乳动物 (如狗), 有明显毒性	[59-60]

因, 而 Bax (BCL2-Associated X) 基因是促进细胞凋亡的功能基因。Carla-Cadoná 等^[28]发现 TB 对人结肠癌细胞(HT-29)具有抗增殖活性, 在暴露于 TB 的 HT-29 细胞中, 癌细胞的增殖速率降低, 细胞凋亡途径的基因 Bax/Bcl-2 上调。

TB 对大肠肿瘤的化学预防也有效果。Shojaei-Zarghani 等^[29]研究了 TB 对二甲基胍 (Dimethylhydrazine, DMH) 诱发的雄性 Wistar 大鼠结肠癌的影响, 发现 TB 在 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量下, 能减少肿瘤的体积和数量, 抑制蛋白激酶 B (PKB) 和糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 的磷酸化, 同时增加腺瘤性结肠息肉病 (Adenomatous polyposis coli, APC) 肿瘤抑制因子的表达。随后该研究团队评估了单独使用和联合使用茶氨酸、TB 对 DMH 诱导的雄性 Wistar 大鼠结肠癌的化学预防作用, 结果表明, 茶氨酸、TB 以及联合给药都可以预防 DMH 诱导的结肠癌发生, 与单独服用茶氨酸或 TB 相比, 同时服用茶氨酸和 TB 后, PKB 和 mTOR 的 mRNA 及蛋白表达水平明显降低; 与茶氨酸相比, TB 处理对细胞增殖标记蛋白 (Ki-67) 和 PKB/mTOR 抑制表达效果更好^[30]。

2.1.3 TB 的降脂减肥作用

肥胖症被认为是慢性炎症状态。巨噬细胞和促炎性细胞因子在脂肪组织炎症中的作用受到越来越多的关注。Fuggetta 等^[31]在体外脂肪组织炎症模型中分析 TB 对脂肪生成和促炎性细胞因子的影响, 结果显示, TB 能显著抑制前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化, 并降低单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 等促炎性细胞因子水平; MCP-1 可以激活巨噬细胞, TB 则通过降低 MCP-1 水平来控制巨噬细胞在脂肪组织中的浸润, 对治疗肥胖症有潜在的作用。

另外, TB 能够通过抑制脂肪生成等相关因素来抑制 3T3-L1 小鼠细胞的脂肪生成和分

化。Jang 等^[32]研究了 TB 抑制 3T3-L1 前脂肪细胞分化的作用机制, 发现 TB 通过细胞外信号调节激酶/c-Jun 氨基末端激酶 (ERK/JNK) 信号途径抑制 3T3-L1 前脂肪细胞中的 PPAR γ 活性和 C/EBP α 的表达, 从而在脂肪生成的早期阶段抑制脂肪细胞的分化。Mitani 等^[33]研究表明, TB 能减弱小鼠体重和附睾脂肪组织重量的增加趋势, 并抑制小鼠脂肪组织中脂肪生成相关基因的表达; 在 3T3-L1 前脂肪细胞中, TB 通过腺苷受体 A1 (AR1) 途径引起 C/EBP β 蛋白降解, TB 选择性地与 AR1 相互作用, AR1 的敲除可解除 TB 引起的 C/EBP β 降解。

肥胖通常被认为是脂肪细胞 (白色脂肪细胞) 在体内积聚过多而形成的一种慢性疾病, 哺乳动物体内主要存在 3 种类型的脂肪细胞, 即白色脂肪细胞、棕色脂肪细胞和米色脂肪细胞。研究显示白色脂肪细胞向棕色脂肪细胞转变会增加脂肪产热和促进能量消耗, 同时激活棕色脂肪细胞和米色脂肪细胞产热耗能, 进而抵抗肥胖^[34]。Jang 等^[35]通过 3T3-L1 白色脂肪细胞和 HIB1B 棕色脂肪细胞模型研究表明, TB 可诱导白色脂肪细胞向棕色脂肪细胞转变, 抑制白色脂肪细胞中关键的脂肪生成转录因子 C/EBP α 和 PPAR γ 的表达, 并在这两种类型脂肪细胞中通过 β -肾上腺素受体 (β -Adrenergic receptor, β -AR) 和 AMPK 途径进行脂质分解代谢。随后 Jang 等^[36]在肥胖 C57BL/6 小鼠模型中发现, TB 可以通过 β -AR 靶点来抑制 PDE 活性, 调节相关生化反应, 诱导白色脂肪细胞的棕色化, 并激活了棕色脂肪细胞的脂肪分解和产热, 抵抗肥胖。

2.1.4 TB 改善神经退行性疾病作用

TB 具有穿越血脑屏障的能力, 对神经元功能会产生明显的影响。阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 引起痴呆的主要病理学特征是脑内和脑外淀粉样蛋白 (A β) 和 tau 蛋白的累积, AD 可分为散发性和家族性两类, 散发性 AD 主要是由脂蛋白 E 的增加引起, 脂蛋白 E 作为乳糜微粒的组成部分,

是大脑中胆固醇的运输工具^[37]。研究表明,高脂质水平,特别是胆固醇水平,与 AD 形成有关,AR1 可能参与了对神经递质释放的抑制^[38-39]。Mendiola-Precoma^[40]等研究富含猪油的饮食(Lard-enriched diet, LED)对成年大鼠(6月龄)认知和记忆过程的影响,结果表明,长期富含脂肪的饮食会降低成年大鼠的认知和记忆功能,生化与基因方面表现为 A β 、IL-1 β 蛋白水平增加和 AR1 基因表达水平上升;而饲喂 TB 能改善 LED 诱导的神经变性和记忆损伤,回调 AR1 基因水平。

cAMP- 反应元件结合蛋白(cAMP-response element-binding protein, CREB)是一种转录因子,可以被细胞质中增加的 cAMP 和 Ca²⁺激活,参与不同的大脑神经过程,包括诱导脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的产生;钙调素依赖型蛋白激酶 II(Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)是一种在学习和记忆形成机制中具有重要作用的蛋白激酶^[41]。Islam 等^[42]研究发现 TB 通过上调 CaMKII/CREB/BDNF 途径增强了大鼠认知和学习功能;而 Yoneda 等^[43]发现了另一条 TB 增强工作记忆的途径——cAMP/CREB/BDNF 途径, TB 作为 PDE 抑制剂,可以使细胞内的 cAMP 水平升高, cAMP 激活 CREB 产生 BDNF,从而增强小鼠的工作记忆。

2.1.5 TB 改善牙本质过敏和牙釉质损伤作用

龋病是一种多因素、呈动态变化的疾病过程,可引起脱矿与再矿化失衡,导致牙体硬组织脱矿^[44]。据报道,在仓鼠的饮食中添加 TB 能抑制仓鼠的龋齿^[45]。与氟化钠相比, TB 可以提高牙釉质表面微硬度,并有助于表面再结晶^[46]。Kargul 等^[47]收集 24 颗新拔出的人类第三磨牙,并用一定浓度的 TB 进行处理,结果显示,未经 TB 处理的对照组牙釉质表面总体上呈现光滑和稍有凹陷,并有小坑线,而 TB 处理组则表现在牙釉质的表面形成沉淀物,起

到更好的保护作用,牙釉质的表面有硬度。

牙本质过敏(Dentin hypersensitivity, DH)是指牙齿在受到外界的刺激,如温度(冷、热)、化学物质(酸、甜)以及机械作用(磨擦或咬硬物)等所引起的牙齿酸、软、痛等症状^[48]。牙本质过敏症的治疗方法一般是闭塞牙本质小管或进行神经脱敏, Amaechi 等^[49]发现与 Novamin 牙膏相比,含 TB 的牙膏促进了牙本质小管的闭合,缓解了 DH。A·赛之霍普尔等^[50]申请了含有 TB 的组合物用于治疗牙齿过敏症的专利(CN201380032101.0),提供了用于减轻哺乳动物口腔敏感性,堵塞哺乳动物牙齿中的牙本质小管的方法。Nassar 等^[51]研究发现 TB 具有降低牙本质过敏性和增强牙釉质损伤再硬化的潜力。

2.1.6 TB 的止咳作用

TB 是一种支气管扩张剂,可以改善哮喘病人的支气管扩张。Usmani 等^[52]研究显示, TB 能有效地抑制由柠檬酸引起的豚鼠咳嗽和辣椒素引起的人体咳嗽,且没有不良反应,这是由于 TB 对外源诱导的传入神经激活有抑制作用。TB 通过抑制传入神经通路来抑制咳嗽,这种作用可能是通过抑制支气管的 PDE 和 AR1 的活性而引起的,但也可能涉及其他作用方式(如激活 Ca²⁺-K⁺通道)^[52-53]。另外, TB 的止咳作用不会引起像其他止咳药所显示的副作用,可作为一类新止咳药^[52]。

2.1.7 TB 改善肾病作用

肾结石是一种高发疾病,一部分肾结石由尿酸结晶组成,血液中的尿酸盐含量高是一种病理状况,可导致尿酸结晶体产生^[54]。Grases 等^[55]研究了甲基黄嘌呤(咖啡因、茶碱、TB 和副黄嘌呤)抑制尿酸结晶的能力,并评估它们在治疗尿酸性肾结石中的应用潜力,结果显示在所研究的甲基黄嘌呤中, TB 能明显地抑制尿酸结晶成核,可作为尿酸结晶抑制剂,在治疗和预防尿酸性肾结石方面具有很高的临床潜力。糖尿病肾病被认为是慢性肾衰竭的主要原因,糖尿病中过量的活性氧(Reactive

oxygen species, ROS) 可导致细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 基因的表达增加, 并逐渐发展为肾脏纤维化和终末期肾病。据报道, TB 在糖尿病肾病方面具有治疗潜力, 可通过对沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (Sirtuin1, Sirt-1) 的激活, 减少糖尿病大鼠肾脏中 ECM 的积累, 降低 ROS 水平^[56]。

2.1.8 TB 的其他作用

TB 还可以预防骨关节炎, 软骨细胞的功能失调是骨关节炎发生的一个重要因素, TB 对白细胞介素-1 β (IL-1 β) 引起的软骨细胞功能障碍具有预防作用, 其机制是 TB 通过下调 NF- κ B 途径抑制 IL-1 β 诱导的 I κ B α 激活、NF- κ B 蛋白 p65 的积累和 NF- κ B 启动子活性^[57]。在肠道微生物与炎症关联方面, TB 能显著调节肠道微生物的组成和丰度, 降低双歧杆菌 (*Bifidobacterium* spp.)、链球菌 (*Streptococcus* spp.) 的菌落丰度; 另外 TB 增加短链脂肪酸 (SCFAs) 的产量, SCFAs 具有下调某些促炎因子 (IL-6、IL-12) 的表达, 抑制炎症的产生^[58]。也有报道称过量的可可碱有一定毒性, 狗、马和新西兰海雀等动物代谢可可碱的能力非常

有限, 体内可可碱的累积会成为潜在致命毒物, 100~200 mg 的可可碱就可以使狗致命^[59]; 而对于人类, 可可碱似乎比咖啡碱更安全, 其口服致死剂量更高^[60]。

2.2 GCG 的健康功效

EGCG 是茶树 (*Camellia sinensis*) 资源儿茶素的主要成分, 而 GCG 是可可茶树资源儿茶素的主要成分, GCG 在市场上的价格是 EGCG 的 10~100 倍。已有研究证实 GCG 具有多种生物活性^[61], 包括降血糖、抗氧化、抑菌消炎、抗脂和抗肿瘤^[62-80] (表 3), GCG 在某些方面作用效果甚强于 EGCG。

2.2.1 GCG 的降脂、降血糖作用

儿茶素可以加速胆固醇代谢, 促进胆固醇排泄。Ikeda 等^[62]通过体外试验比较了 GCG 与 EGCG 在胆固醇胶束中的溶解度, 结果显示 GCG 降低胆汁胶束中胆固醇的作用明显。随后该研究团队通过大鼠试验比较 GCG 与 EGCG 对血清胆固醇浓度的影响, 结果表明, GCG 与 EGCG 都是通过抑制肠道对胆固醇的吸收来降低血清胆固醇浓度, 并且效果差异不

表 3 没食子儿茶素没食子酸酯的健康功效

Table 3 Summary of studies on health benefits of GCG

健康功效	研究对象	机制	研究结果	参考文献
Health effects	Models	Mechanisms	Results	References
	胆固醇饮食的雄性 SD 大鼠	N/A	GCG 与 EGCG 降低血清胆固醇效果一样	[63]
降脂、降血糖 Lowering fat and blood sugar	高糖饮食的雄性 SD 大鼠和 HepG2 细胞	\uparrow LDLR, \downarrow TC, \downarrow TG	降血脂	[64]
	α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶	诱发酶构象变化, 导致酶的活性下降	抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性, 控制血糖水平	[67]
	糖尿病大鼠模型	N/A	GCG 抗糖尿病活性比 EGCG 好	[68]
抗氧化 Anti-oxidant	BSA-MGO 糖化模型	\downarrow \cdot OH 和 \cdot O ₂ ⁻	改善 MGO 介导的 AGEs 产物	[69]
	小鼠海马神经元细胞	\downarrow ROS, \downarrow ERK/JNK	对谷氨酸盐诱导的 HT22 氧化应激的神经保护作用	[70]
抑菌消炎、抗脂 Anti-bacterial, anti-inflammatory and anti-lipid	大肠杆菌	\downarrow DXR	抑制细菌生长	[75]
	3T3-L1 前脂肪细胞	\downarrow NF- κ B, \downarrow IL-6, \downarrow MCP-1	抑制炎症	[76]
抗肿瘤 Anti-tumor	CV-1 和 HepG2 细胞	\downarrow NF- κ B, \downarrow MMP-9	预防肿瘤	[78]
	B16F10 细胞	\downarrow cAMP/CREB/MITF	保护细胞免受异常黑色素生成	[80]

显著^[63]。Lee 等^[64]用富含 GCG 的儿茶素混合物 ($w:w=1:1$) 饲喂高糖饮食诱导的高血脂血症大鼠, 发现大鼠肝脏中的胆固醇 (TC) 和 TG 浓度显著下降, 表明富含 GCG 的儿茶素混合物具有降血脂作用; 随后在 HepG2 细胞水平上比较纯化的 GCG 与 EGCG 单体对 LDLR 活性的作用 (LDLR 是调节胆固醇浓度的关键因素), 结果显示, 与 EGCG 相比, 纯化的 GCG 更能提高 LDLR 蛋白水平和活性。Lu 等^[65]发现儿茶素单体组分对 HepG2 细胞模型中胆固醇生物合成的抑制能力依次为 GCG > EGCG > ECG (Epicatechin gallate) > GA (Gallic acid) > EGC (Epigallocatechin) > C (Catechin) > EC (Epicatechin)。

茶叶中的儿茶素对与高血糖症有关的 α -淀粉酶 (α -Amylase) 和 α -葡萄糖苷酶 (α -Glucosidase) 有抑制作用^[66]。Wu 等^[67]研究发现, 糖尿病患者的餐后高血糖水平与碳水化合物消化酶 (α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶) 有关, GCG 能对 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶有强抑制作用, 可有效地控制餐后的血糖水平, 其机制是 GCG 与 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶结合形成复合物, 从而诱发这两种消化酶的构象变化, 导致酶活性下降。此外, GCG 在 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶上的结合部位不同, 氢键和范德华力主导 GCG 与 α -淀粉酶的相互作用, 而氢键和疏水作用则促进 GCG- α -葡萄糖苷酶复合物的稳定性。Xie 等^[68]使用链脲霉素诱导的糖尿病大鼠模型, 通过葡萄糖耐量试验和测定血浆中的葡萄糖、胰岛素、甘油三酯、游离脂肪酸水平来评估 GCG 和 EGCG 的抗糖尿病活性, 发现 GCG 作用效果比 EGCG 好。

2.2.2 GCG 的抗氧化作用

儿茶素被认为是有效的抗氧化剂, 因为它们具有清除活性氧和自由基等能力。Wu 等^[69]研究发现, GCG 对蛋白质的氧化和羰基化具有保护作用, 能改善甲基乙二醛 (Methylglyoxal, MGO) 介导的晚期糖基化终末产物 (Advanced glycation end products,

AGEs), AGEs 的形成和积累被认为是糖尿病并发症发生和发展的致病因素, GCG 对 MGO 引起的蛋白质羰基化的分子机制可能是由于其对羟自由基 (Hydroxyl radical, $\cdot\text{OH}$) 和超氧自由基 (Superoxide free radicals, $\cdot\text{O}_2^-$) 的清除。谷氨酸盐 (Glutamate) 是一种神经递质, 神经细胞用它来发送信号, 然而谷氨酸盐的过度积累会导致中枢神经系统的兴奋性中毒, 发生氧化应激。Park 等^[70]发现儿茶素对谷氨酸盐诱导的小鼠海马神经元细胞株 (HT22) 氧化应激有保护作用, 5 种儿茶素 (EGCG、GCG、GC、ECG 和 EC) 都显示出强烈的抗氧化作用, GCG 表现最好, 其作用机制可能是通过调节 ERK/JNK 信号途径, 同时降低活性氧 (ROS) 水平, 从而有效地抑制谷氨酸盐引起的 HT22 细胞的氧化应激。另一些研究也表明, 基于 GCG 与 EGCG 的化学结构、酶结合亲和力等因素, GCG 的抗氧化活性高于 EGCG^[71-72]。

2.2.3 GCG 的抑菌、消炎、抗脂作用

GCG 具有抗细菌作用。GCG 与 EGCG 都能抑制肉毒杆菌 (*Clostridium botulinum*) 和蜡样芽孢杆菌 (*Bacillus cereus*) 的无性生长, 但与 EGCG 相比, GCG 对蜡样芽孢杆菌显示出更好的抑制活性^[73]。Sugita-Konishi 等^[74]研究 EGCG、GCG、EGC、ECG、EC 和 C 等 6 种儿茶素单体对肠出血性大肠杆菌 (*Enterohemorrhagic E. coli*, EHEC) 产生 Vero 毒素的影响, 结果发现培养基中的 EGCG 和 GCG 能明显地抑制 EHEC 向培养上清液中释放 Vero 毒素, GCG 在 $0.05 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度时可抑制 EHEC 释放 Vero 毒素。

2-C-甲基-D-赤藓糖醇 4-磷酸 (2-C-methyl-D-erythritol 4-phosphate, MEP) 途径是萜类生物合成途径, 这种途径只在微生物中起作用。因此, 阻断 MEP 途径已被视为筛选抗菌剂的目标, 而 1-脱氧-D-木酮糖-5-磷酸还原异构化酶 (1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase, DXR) 是 MEP 途径中萜类

生物合成的第一个关键酶。Hui 等^[75]发现 GCG 是 DXR 的抑制剂，可以作用在 DXR 上，有效抑制细菌生长。GCG 还能抑制炎症，Li 等^[76]研究发现 GCG 可以降低 3T3-L1 前脂肪细胞内 ROS 的积累，并下调 3T3-L1 前脂肪细胞分化中 NF- κ B 途径，降低 LPS 诱导的 IL-6 和 MCP-1 产生，抑制脂肪细胞的炎症反应。

2.2.4 GCG 的抗肿瘤作用

据报道，基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 的过度表达会导致细胞外基质破坏，容易发生如癌细胞的入侵和转移等病理情况^[77]。而 GCG 可以通过调节 NF- κ B 途径降低基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的启动子活性和其 mRNA 表达水平来减少 MMP-9 的分泌，预防肿瘤发生^[78]。cAMP 介导的 cAMP-反应元件结合蛋白 (CREB) 等信号通路参与了黑色素细胞中黑色素的合成，小眼球相关转录因子 (Microphthalmia-associated transcription factor, MITF) 是这些途径中最重要的分子靶点^[79]。Zhang 等^[80]发现 GCG 作为抗黑色素生成剂，保护细胞免受异常黑色素生成

的影响，通过抑制 cAMP 下调 CREB 磷酸化水平，减少 MITF 表达，随后黑色素细胞的酪氨酸酶水平也降低，减少了黑色素的合成。

3 总结与展望

本文归纳了国内外学者研究可可茶及其优势化学成分 TB 与 GCG 的多种健康功效，其主要作用机制如图 1 所示。

TB 作为一种腺苷受体 (AR1 和 AR2) 拮抗剂，在抑制血管生成、抑制脂肪分化和增强记忆方面发挥重要作用。GCG 下调 cAMP 浓度，抑制 CREB 磷酸化水平，进而减少 MITF 的表达，保护细胞免受异常黑色素生成的影响。TB 和 GCG 的部分作用机理具有相似性，比如都可抑制 JNK/ERK/P38MAPK 途径及下游的 PKB/mTOR/NF- κ B 信号通路，下调 IL-6、IL-1 β 、MCP-1 和 MMP-9 的表达，发挥抗炎和抗肿瘤作用，同样可可茶、TB 和 GCG 部分作用机理也具有相似性 (图 1)。目前，可可茶、TB 和 GCG 的保健功效研究还处在细胞和动物试验阶段，鲜有临床干预试验和流行病学调

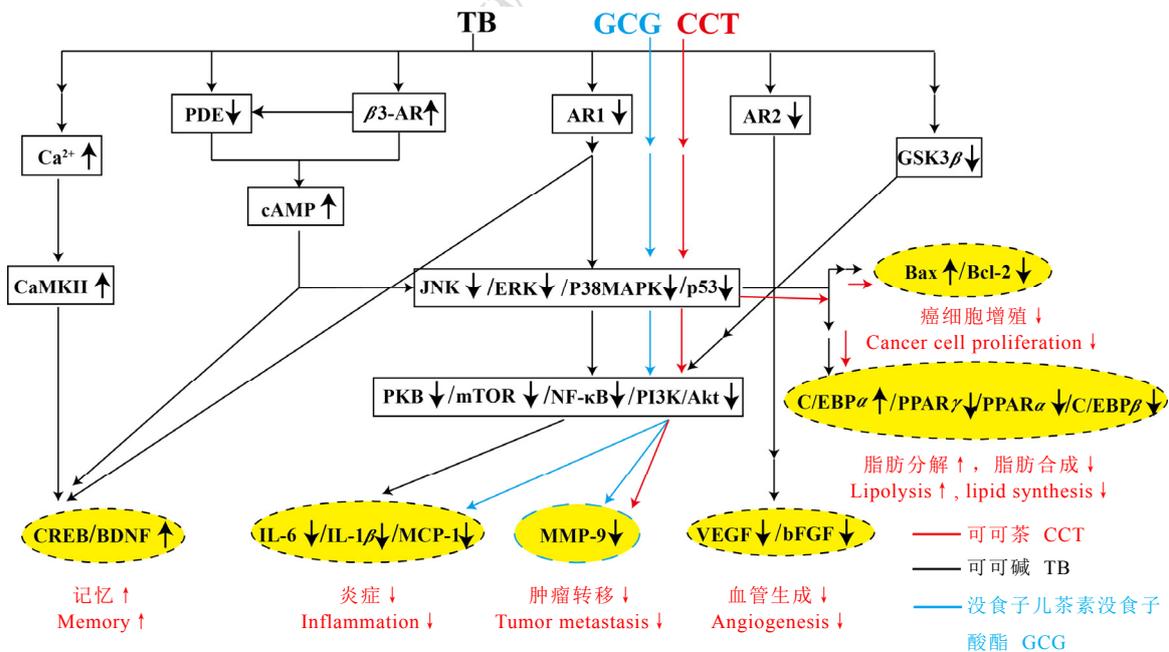


图 1 可可茶、TB 与 GCG 的保健功效的主要作用机制

Fig. 1 Major mechanism of cocoa tea, TB and GCG on health effects

查,其功效机理的系统性研究还有待进一步拓展。

另外, TB 与咖啡碱(CAF)的化学结构相似,因此它们的生理活性也有很大的相似性,吴命燕等^[81]综述报道, CAF 对心血管疾病、癌症、神经疾病和呼吸疾病也有干预治疗作用。而 TB 具有 CAF 没有的生理功能是抗牙本质过敏、修复牙釉质损伤作用。GCG 是 EGCG 表型异构体,两者的生物利用度有差异,张梁等^[82]分析发现,小鼠体内的 EGCG 相对生物利用度明显高于大鼠,并通过推算 EGCG 在人体内的相对生物利用度并不低于小鼠。Xie 等^[83]通过建立体外胃肠道消化模型试验,发现 EGCG 的降解明显大于 GCG,说明 GCG 比 EGCG 的生物利用度还低。通过整理分析发现,目前可可茶的优势化学成分 TB、GCG 的健康功能相关研究较多,而可可茶的健康功效报道较少,主要体现在抗肿瘤、降脂和抗氧化抗炎 3 个方面,其他方面功效研究有待深入挖掘,因此 TB 和 GCG 的现有功效研究成果可以为可可茶尚未开展的功效试验提供理论依据,也为可可茶相关功能产品的研制提供一定的参考。

参考文献

- [1] 叶创兴, 郑新强, 袁长春, 等. 无咖啡因茶树新资源可可茶研究综述[J]. 广东农业科学, 2001(2): 12-15.
Ye C X, Zheng X Q, Yuan C C, et al. Research on cocoa tea, a new source of decaffeinated tea tree [J]. Journal of Guangdong Agriculture Science, 2001(2): 12-15.
- [2] 张娅楠, 陶琳琳, 高路, 等. 可可茶化学成分及药理功能的研究进展[J]. 食品科技, 2020, 45(7): 102-107.
Zhang Y N, Tao L L, Gao L, et al. Research advance on *Camellia Ptilophylla* [J]. Food Science and Technology, 2020, 45(7): 102-107.
- [3] 何玉媚, 彭力, 李成仁, 等. 可可茶无性系品种的生化成分研究[J]. 广东农业科学, 2011, 38(6): 10-13.
He Y M, Peng L, Li C R, et al. Research on the biochemical ingredients of cultivated varieties of cocoa tea [J]. Journal of Guangdong Agriculture Science, 2011, 38(6): 10-13.
- [4] Peng L, Khan N, Afaq F, et al. *In vitro* and *in vivo* effects of water extract of white cocoa tea (*Camellia ptilophylla*) against human prostate cancer [J]. Pharmaceutical Research, 2010, 27(6): 1128-1137.
- [5] Yang X, Wang Y, La K, et al. Inhibitory effects of cocoa tea (*Camellia ptilophylla*) in human hepatocellular carcinoma HepG2 *in vitro* and *in vivo* through apoptosis [J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2012, 23(9): 1051-1057.
- [6] Gao X, Li X, Ho C, et al. Cocoa tea (*Camellia ptilophylla*) induces mitochondria-dependent apoptosis in HCT116 cells via ROS generation and PI3K/Akt signaling pathway [J]. Food Research International, 2020, 129: 108854. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108854.
- [7] Xie B F, Liu Z C, Pan Q C, et al. The anticancer effect and anti-DNA topoisomerase II effect of extracts of *Camellia ptilophylla* chang and *Camellia sinensis* [J]. Chinese Journal of Cancer Research, 1994, 6(3): 184-190.
- [8] Yang X R, Wat E, Wang Y P, et al. Effect of dietary cocoa tea (*Camellia ptilophylla*) supplementation on high-fat diet-induced obesity, hepatic steatosis, and hyperlipidemia in mice [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 2013: 783860. doi: 10.1155/2013/783576.
- [9] Li K K, Liu C L, Shiu H T, et al. Cocoa tea (*Camellia ptilophylla*) water extract inhibits adipocyte differentiation in mouse 3T3-L1 preadipocytes [J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 20172. doi: 10.1038/srep20172.
- [10] Kurihara H, Shibata H, Fukui Y, et al. Evaluation of the hypolipemic property of *Camellia sinensis* var. *ptilophylla* on postprandial hypertriglyceridemia [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006, 54(14): 4977-4981.
- [11] Li J, Yuan Y Q, Wang R M, et al. Herbal antihyperlipidemic formulation of cocoa tea: preparation and *in vivo* comparison with atorvastatin [J]. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2016, 15(12): 2543-2547.
- [12] Li K K, Shi X G, Yang X R, et al. Antioxidative activities and the chemical constituents of two Chinese teas, *Camellia kucha* and *C. ptilophylla* [J]. International Journal of Food Science & Technology, 2012, 47(5): 1063-1071.
- [13] 彭力. 可可茶驯化选育中特征生化成分和抗癌活性的研究[D]. 广州: 中山大学, 2010.
Peng L. Characterization of biochemical components and anticancer activity in the domestication and selection of cocoa tea [D]. Guangzhou: Sun Yat-sen University, 2010.

- [14] Peng L, Wang X, Shi X, et al. Characterization of the constituents and antioxidative activity of cocoa tea (*Camellia pitlophylla*) [J]. Food Chemistry, 2011, 129(4): 1475-1482.
- [15] 娄远蕾. 镧抑制脂多糖诱导小鼠巨噬细胞产生一氧化氮的机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2007.
- Lou Y L. Mechanisms of lanthanum inhibiting the production of nitric oxide in macrophages of mice induced by lipopolysaccharide [D]. Nanchang: Nanchang University, 2007.
- [16] Lin X, Chen Z, Zhang Y, et al. Interactions among chemical components of cocoa tea (*Camellia pitlophylla* Chang), a naturally low caffeine-containing tea species [J]. Food & Function, 2014, 5(6): 1175-1185.
- [17] Gao X, Lin X, Li X, et al. Cellular antioxidant, methylglyoxal trapping, and anti-inflammatory activities of cocoa tea (*Camellia pitlophylla* Chang) [J]. Food & Function, 2017, 8(8): 2836-2846.
- [18] Batterman R C, Grossman A J, Duninsky J, et al. Reevaluation of the usefulness of theobromine calcium gluconate for the management of congestive heart failure and anginal syndrome [J]. International Record of Medicine and General Practice Clinics, 1959, 172(6): 318-323.
- [19] Boden W E. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from framingham to the veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial [J]. The American Journal of Cardiology, 2000, 86(12): 19-22.
- [20] Assmann G, Gotto A M. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis [J]. Circulation, 2004, 109(23): 8-14.
- [21] Lee J, Shirk A, Oram J F, et al. Polarized cholesterol and phospholipid efflux in cultured gall-bladder epithelial cells: evidence for an ABCA1-mediated pathway [J]. Biochemical Journal, 2002, 364(2): 475-484.
- [22] Neufingerl N, Zebregs Y E, Schuring E A, et al. Effect of cocoa and theobromine consumption on serum HDL-cholesterol concentrations: a randomized controlled trial [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2013, 97(6): 1201-1209.
- [23] Barcz E, Sommer E, Sokolnicka I, et al. The influence of theobromine on angiogenic activity and proangiogenic cytokines production of human ovarian cancer cells [J]. Oncology Reports, 1998, 5(2): 517-537.
- [24] Skopińska-Rózewska E, Sommer E, Demkow U, et al. Screening of angiogenesis inhibitors by modified tumor-induced angiogenesis (TIA) test in lung cancer [J]. Roczniki Akademii Medycznej W Białymstoku, 1997, 42(1): 287-296.
- [25] Gil M, Skopińska-Rózewska E, Radomska D, et al. Effect of purinergic receptor antagonists suramin and theobromine on tumor-induced angiogenesis in BALB/c mice [J]. Folia Biologica, 1993, 39(2): 63-68.
- [26] Barcz E, Sommer E, Janik P, et al. Adenosine receptor antagonism causes inhibition of angiogenic activity of human ovarian cancer cells [J]. Oncology Reports, 2000, 7(6): 1285-1376.
- [27] Sugimoto N, Miwa S, Hitomi Y, et al. Theobromine, the primary methylxanthine found in *Theobroma cacao*, prevents malignant glioblastoma proliferation by negatively regulating phosphodiesterase-4, extracellular signal-regulated kinase, Akt/mammalian target of rapamycin kinase, and nuclear factor-kappa B [J]. Nutrition and Cancer, 2014, 66(3): 419-423.
- [28] Carla-Cadoná F, Kolinski-Machado A, Farina-Azzolin V, et al. Guaraná a caffeine-rich food increases oxaliplatin sensitivity of colorectal HT-29 cells by apoptosis pathway modulation [J]. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2016, 16(8): 1055-1065.
- [29] Shojaei-Zarghani S, Rafrat M, Khosroushahi A Y, et al. Effectiveness of theobromine on inhibition of 1, 2-dimethylhydrazine-induced rat colon cancer by suppression of the Akt/GSK3 β / β -catenin signaling pathway [J]. Journal of Functional Foods, 2020, 75: 104293. doi: 10.1016/j.jff.2020.104293.
- [30] Shojaei-Zarghani S, Khosroushahi A Y, Rafrat M. Oncopreventive effects of theanine and theobromine on dimethylhydrazine-induced colon cancer model [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 134: 111140. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111140.
- [31] Fuggetta M P, Zonfrillo M, Villivà C, et al. Inflammatory microenvironment and adipogenic differentiation in obesity: the inhibitory effect of theobromine in a model of human obesity in vitro [J]. Mediators of Inflammation, 2019, 2019: 1515621. doi: 10.1155/2019/1515621.
- [32] Jang Y J, Koo H J, Sohn E, et al. Theobromine inhibits differentiation of 3T3-L1 cells during the early stage of adipogenesis via AMPK and MAPK signaling pathways [J].

- Food & Function, 2015, 6(7): 2365-2374.
- [33] Mitani T, Watanabe S, Yoshioka Y, et al. Theobromine suppresses adipogenesis through enhancement of CCAAT-enhancer-binding protein β degradation by adenosine receptor A1 [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2017, 1864(12): 2438-2448.
- [34] Ikeda K, Yamada T. UCP1 dependent and independent thermogenesis in brown and beige adipocytes [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2020, 11: 498. doi: 10.3389/fendo.2020.00498.
- [35] Jang M H, Kang N H, Mukherjee S, et al. Theobromine, a methylxanthine in cocoa bean, stimulates thermogenesis by inducing white fat browning and activating brown adipocytes [J]. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 2018, 23(6): 617-626.
- [36] Jang M H, Mukherjee S, Choi M J, et al. Theobromine alleviates diet-induced obesity in mice via phosphodiesterase-4 inhibition [J]. *European Journal of Nutrition*, 2020, 59: 3503-3516.
- [37] 程青格, 龚其海. 阿尔茨海默病的发病机制及治疗研究进展[J]. *遵义医学院学报*, 2013, 36(6): 586-589.
- Cheng Q G, Gong Q H. Research advances on the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Acta Academiae Medicinae Zunyi*, 2013, 36(6): 586-589.
- [38] Liu C, Kanekiyo T, Xu H, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2013, 9(2): 106-118.
- [39] Holtzman D M, Herz J, Bu G. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012, 2(3): a006312. doi: 10.1101/cshperspect.a006312.
- [40] Mendiola-Precoma J, Padilla K, Rodríguez-Cruz A, et al. Theobromine-induced changes in A1 Purinergic receptor gene expression and distribution in a rat brain Alzheimer's disease model [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 55(3): 1273-1283.
- [41] Chen D Y, Bambah-Mukku D, Pollonini G, et al. Glucocorticoid receptors recruit the CaMKII α -BDNF-CREB pathways to mediate memory consolidation [J]. *Nature Neuroscience*, 2012, 15(12): 1707-1714.
- [42] Islam R, Matsuzaki K, Sumiyoshi E, et al. Theobromine improves working memory by activating the CaMKII/CREB/BDNF pathway in rats [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 888. doi: 10.3390/nu11040888.
- [43] Yoneda M, Sugimoto N, Katakura M, et al. Theobromine up-regulates cerebral brain-derived neurotrophic factor and facilitates motor learning in mice [J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2017, 39: 110-116.
- [44] 陈智, 张露. 基于龋风险评估的龋病治疗计划[J]. *中华口腔医学杂志*, 2021, 56(1): 45-50.
- Chen Z, Zhang L. Caries treatment planning based on caries risk assessment [J]. *Chinese Journal of Stomatology*, 2021, 56(1): 45-50.
- [45] Strålfors A. Effect on hamster caries by purine derivatives vanillin and some tannin-containing materials caries in relation to food consumption and animal growth [J]. *Archives of Oral Biology*, 1967, 12(3): 321-332.
- [46] Sadeghpour A. A neural network analysis of theobromine vs. fluoride on the enamel surface of human teeth: an experimental case study with strong implications for the production of a new line of revolutionary and natural non-fluoride based dentifrices [J]. *Dissertation Abstracts International*, 2007, 68(7): 150.
- [47] Kargul B, Özcan M, Peker S, et al. Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study [J]. *Oral Health and Preventive Dentistry*, 2012, 10(3): 275-282.
- [48] Shiau H J. Dentin hypersensitivity [J]. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 2012, 12(3): 220-228.
- [49] Amaechi B T, Mathews S M, Mensinkai P K. Effect of theobromine-containing toothpaste on dentin tubule occlusion in situ [J]. *Clinical Oral Investigations*, 2015, 19: 109-116.
- [50] A·赛之霍普尔, 中本哲夫. 含有可可碱的组合物和它们在治疗牙齿过敏症中的用途: CN201380032101.0[P]. 2019-7-30.
- A. Saizhope, Tetsuo N. Compositions containing theobromine and their use in the treatment of dental hypersensitivity: CN201380032101.0 [P]. 2019-7-30.
- [51] Nassar H M, Lippert F. Artificial caries lesion characteristics after secondary demineralization with theobromine-containing protocol [J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 300. doi: 10.3390/molecules26020300.
- [52] Usmani O S, Belvisi M G, Patel H J, et al. Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough [J]. *The FASEB Journal*, 2005, 19(2): 1-16.
- [53] Smit H J. Theobromine and the pharmacology of cocoa [J]. *Methylxanthines*, 2011, 200: 201-234.

- [54] Becker M A. Clinical aspects of monosodium urate monohydrate crystal deposition disease (gout) [J]. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 1988, 14(2): 377-394.
- [55] Grases F, Rodriguez A, Costa-Bauza A. Theobromine inhibits uric acid crystallization. A potential application in the treatment of uric acid nephrolithiasis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e111184. doi: 10.1371/journal.pone.0111184.
- [56] Papadimitriou A, Silva K C, Peixoto E B, et al. Theobromine increases NAD⁺/Sirt-1 activity and protects the kidney under diabetic conditions [J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2015, 308(3): 209-225.
- [57] Gu R, Shi Y, Huang W, et al. Theobromine mitigates IL-1 β -induced oxidative stress, inflammatory response, and degradation of type II collagen in human chondrocytes [J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 82: 106226. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106226.
- [58] Martín-Peláez S, Camps-Bossacoma M, Massot-Cladera M, et al. Effect of cocoa's theobromine on intestinal microbiota of rats [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(10): 1700238. doi: 10.1002/mnfr.201700238.
- [59] Ashihara H, Ludwig I A, Crozier A. Plant nucleotide metabolism biosynthesis, degradation, and alkaloid formation [M]. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2020: 399-404.
- [60] Monteiro J, Alves M G, Oliveira P F, et al. Pharmacological potential of methylxanthines: retrospective analysis and future expectations [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019, 59(16): 2597-2625.
- [61] Xie L, Guo Y, Cai B, et al. Epimerization of epigallocatechin gallate to gallic catechin gallate and its anti-diabetic activity [J]. *Medicinal Chemistry Research*, 2013, 22(7): 3372-3378.
- [62] Ikeda I, Kobayashi M, Hamada T, et al. Heat-epimerized tea catechins rich in gallic catechin gallate and catechin gallate are more effective to inhibit cholesterol absorption than tea catechins rich in epigallocatechin gallate and epicatechin gallate [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003, 51(25): 7303-7307.
- [63] Kobayashi M, Unno T, Suzuki Y, et al. Heat-epimerized tea catechins have the same cholesterol-lowering activity as green tea catechins in cholesterol-fed rats [J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2005, 69(12): 2455-2458.
- [64] Lee S M, Kim C W, Kim J K, et al. GCG-rich tea catechins are effective in lowering cholesterol and triglyceride concentrations in hyperlipidemic rats [J]. *Lipids*, 2008, 43(5): 419-429.
- [65] Lu C, Hwang L S. Polyphenol contents of Pu-erh teas and their abilities to inhibit cholesterol biosynthesis in Hep G2 cell line [J]. *Food Chemistry*, 2008, 111(1): 67-71.
- [66] Yilmazer-Musa M, Griffith A M, Michels A J, et al. Grape seed and tea extracts and catechin 3-gallates are potent inhibitors of α -amylase and α -glucosidase activity [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2012, 60(36): 8924-8929.
- [67] Wu X Q, Ding H F, Hu X, et al. Exploring inhibitory mechanism of gallic catechin gallate on α -amylase and α -glucosidase relevant to postprandial hyperglycemia [J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 48: 200-209.
- [68] Xie L W, Guo Y P, Cai B, et al. Epimerization of epigallocatechin gallate to gallic catechin gallate and its anti-diabetic activity [J]. *Medicinal Chemistry Research*, 2013, 22: 3372-3378.
- [69] Wu X Q, Zhang G W, Hu M M, et al. Molecular characteristics of gallic catechin gallate affecting protein glycation [J]. *Food Hydrocolloids*, 2020, 105: 105782. doi: 10.1016/j.foodhyd.2020.105782.
- [70] Park D H, Park J Y, Kang K S, et al. Neuroprotective effect of gallic catechin gallate on glutamate-induced oxidative stress in hippocampal HT22 cells [J]. *Molecules*, 2021, 26(5): 1387. doi: 10.3390/molecules26051387.
- [71] Guo Q, Zhao B L, Shen S R, et al. ESR study on the structure-antioxidant activity relationship of tea catechins and their epimers [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1999, 1427(1): 13-23.
- [72] No J K, Kim Y J, Shim K H, et al. Inhibition of tyrosinase by green tea components [J]. *Life Sciences*, 1999, 65(21): 241-246.
- [73] Hara-Kudo Y, Yamasaki A, Sasaki M, et al. Antibacterial action on pathogenic bacterial spore by green tea catechins [J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2005, 85(14): 2354-2361.
- [74] Sugita-Konishi Y, Hara-Kudo Y, Amano F, et al. Epigallocatechin gallate and gallic catechin gallate in green tea catechins inhibit extracellular release of Vero toxin from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1999, 1472(1-2): 42-50.
- [75] Hui X, Hua S, Wu Q, et al. Antimicrobial mechanism of

- epigallocatechin gallate and gallic acid: they target 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase, the key enzyme of the MEP terpenoid biosynthetic pathway [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2017, 622: 1-8.
- [76] Li K K, Peng J M, Zhu W, et al. Gallic acid (GCG) inhibits 3T3-L1 differentiation and lipopolysaccharide induced inflammation through MAPK and NF- κ B signaling [J]. *Journal of Functional Foods*, 2017, 30: 159-167.
- [77] Johansson N, Ahonen M, Kähäri V M. Matrix metalloproteinases in tumor invasion [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 2000, 57(1): 5-15.
- [78] Dell'Agli M, Bellosta S, Rizzi L, et al. A structure-activity study for the inhibition of metalloproteinase-9 activity and gene expression by analogues of gallic acid-3-gallate [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 2005, 62: 2896-2903.
- [79] Shin S, Lee Y. Glyceollins, a novel class of soybean phytoalexins, inhibit SCF-induced melanogenesis through attenuation of SCF/c-kit downstream signaling pathways [J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2013, 45: e17. doi: 10.1038/emm.2013.20.
- [80] Zhang X, Li J, Li Y, et al. Anti-melanogenic effects of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), epicatechin-3-gallate (ECG) and gallic acid-3-gallate (GCG) via down-regulation of cAMP/CREB /MITF signaling pathway in B16F10 melanoma cells [J]. *Fitoterapia*, 2020, 145: 104634. doi: 10.1016/j.fitote.2020.104634.
- [81] 吴命燕, 范方媛, 梁月荣, 等. 咖啡碱的生理功能及其作用机制[J]. *茶叶科学*, 2010, 30(4): 235-242.
- Wu M Y, Fan F Y, Liang Y R, et al. The physiological functions of caffeine and their related mechanisms [J]. *Journal of Tea Science*, 2010, 30(4): 235-242.
- [82] 张梁, 陈欣, 陈博, 等. 茶多酚体内吸收、分布、代谢和排泄研究进展[J]. *安徽农业大学学报*, 2016, 43(5): 667-675.
- Zhang L, Chen X, Chen B, et al. Research progress in the absorption, distribution, metabolism and excretion of tea polyphenols *in vivo* [J]. *Journal of Anhui Agricultural University*, 2016, 43(5): 667-675.
- [83] Xie Y L, Kosińska A, Xu H R, et al. Milk enhances intestinal absorption of green tea catechins in *in vitro* digestion/Caco-2 cells model [J]. *Food Research International*, 2013, 53(2): 793-800.

(责任编辑: 黄晨)

中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊 收录证书

茶叶科学

依据文献计量学的理论和方法, 通过定量与定性相结合的综合评审, 贵刊被收录为中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊, 特颁发此证书。

证书编号: CSCD2021-0288

有效期: 2021年-2022年

发证日期: 2021年4月

查询网址: www.sciencechina.cn

