

茶多酚的抗炎研究进展*

孙海岚 综述, 杨 剑[△] 审校

(第三军医大学大坪医院营养科, 重庆 400042)

关键词: 炎症; 茶多酚; 表没食子儿茶素没食子酸酯; 炎症因子

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.35.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)35-3766-03

茶是世界上消费量最大的饮料,茶叶中包含了大量生物活性的多酚黄酮类化合物——茶多酚(GTP)。已有研究证实, GTP 具有很强的抗氧化、抗肿瘤、保护心血管等生物学活性和药理效应^[1]。近年来,研究发现 GTP 还具有很强的抗炎作用,其通过减少细胞因子生成、降低促炎因素等方式抑制炎症发生或减轻炎症程度。本文就 GTP 对机体抗炎效应的相关研究作一综述。

1 GTP 的组成与特性

GTP 是儿茶素类、黄酮及黄酮醇类、花色素类、酚酸及缩酚酸类等多酚复合体的总称,约占茶叶干质量的 20%~30%。其中,儿茶素类化合物是茶叶的主要活性成分,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]、表儿茶素[(-)epicatechin, EC]等,以 EGCG 含量最高,生物活性最强^[2]。GTP 作为一种天然抗氧化剂,能够清除体内活性自由基,其多种生物学活性均与抗氧化活性密切相关。GTP 还具有安全性较高、不良反应较小等优点。

2 GTP 与机体炎症

2.1 GTP 与创伤 研究发现 GTP 对脓毒血症具有明确的保护作用。在脂多糖(LPS)诱导的动物模型中, GTP 可以有效阻断内毒素诱导的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)产生,改善脓毒症动物模型的血流动力学状态,降低内毒素致死率。更为重要的是多酚类物质在脓毒症刚开始侵犯的几个小时内就可能发挥作用。其机制最主要是抑制核转录因子(NF- κ B)活性,抑制 iNOS、黏附分子以及 TNF- α 的表达水平,从而减轻脓毒症的临床结局^[3]。在缺血再灌注肝损伤模型中,预先给予绿茶提取物能够明显降低血清白细胞介素(IL)-6、细胞间黏附分子-1 和磷酸化 I κ B α 表达水平,改善肝坏死与多形核白细胞浸润^[4]; Di Paola 等^[5]发现绿茶提取物还可以有效降低酵母多糖诱导的非脓毒性休克;国内学者也发现 EGCG 能够促进小鼠皮肤伤口愈合,抑制损伤部位的 IL-1 β 表达,对表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、枯草芽孢杆菌等 3 种常见革兰阳性和阴性菌具有明显抑制作用,提示 EGCG 通过其抗炎作用对小鼠皮肤伤口的愈合产生影响^[6]。

2.2 GTP 与心血管炎症 炎症在动脉粥样硬化等心血管疾病的发生、发展中具有重要作用。研究发现 GTP 在心血管炎症中发挥了重要调节作用。Ramesh 等^[7]研究发现,给予大鼠致动脉粥样饮食与 EGCG(100 mg/kg)喂养 45 d 后,能够明显抑制 C 反应蛋白(CRP)表达水平,降低红细胞沉降率、总白细

胞数等多种炎症血液学参数,提示 EGCG 能够通过抑制炎症发生从而阻碍动脉粥样硬化的形成。在对心脏的作用中, GTP 在大鼠体内能够有效抑制 LPS 诱导的慢性炎症所导致的心肌纤维化与免疫反应,降低 LPS 诱导的体内 TNF- α mRNA 表达增强与白细胞数目增加^[8];调节心肌中与炎症相关的如 TNF- α 、IL-6 等诸多炎症因子的表达,提高抗炎蛋白表达水平等,从而抑制慢性炎症对心脏的损伤^[9]。进一步研究发现, GTP 在心肌缺血、动脉粥样硬化等多个动物模型中表现出的对炎症诱导的心室与血管重塑的调节作用,与其对 NF- κ B 等多个炎症因子的调节关联^[10]。

2.3 GTP 与肠道炎症 多项研究均证实, GTP 对肠道炎症具有明确抑制效应。Kim 等^[11]研究发现, GTP 对糖酐酯诱发的急性结肠炎具明显的抑制效应,该作用依赖于对致炎炎症因子的抑制作用。有研究在小肠上皮细胞炎症模型中,发现 EGCG 对 IL-6、IL-8 的过多分泌分别降低 50%、60%,但对其 mRNA 水平没有影响,推测 EGCG 通过转录后调节的机制对炎症基因进行调控^[12]。有研究发现,绿茶提取物有效缓解 IL-2 缺陷小鼠体内的炎性反应,抑制 TNF- α 和 IFN- γ 过量分泌,降低严重结肠炎的发生率。该结果在 IEC-6 小肠上皮细胞的体外实验中也得到了证实。在其他研究中还发现了 GTP 对肠道炎症的其他作用,如 GTP 能够有效降低化疗药物引起的肠毒性,降低了巨噬细胞炎症蛋白-2、髓过氧化物酶活性等^[13]。

2.4 GTP 与骨关节炎 研究发现, GTP 可以有效抑制骨关节炎,尤其是在慢性关节炎的抑制中具有重要意义。GTP 能够有效抑制在关节炎与关节破坏中起重要作用的多个酶的活性与相关信号转导,从而在关节炎的发生、发展中发挥保护作用^[14]。在 LPS 诱导的慢性炎症中, GTP 能够通过抑制 TNF- α 表达水平,从而对大鼠骨微观结构进行有效保护作用,提高了骨强度^[15]。EGCG 可以有效抑制类风湿性关节炎滑液的成纤维细胞中 TNF- α 介导的 MMP-1 和 MMP-3 表达增强效应^[16]。EGCG 能够有效抑制 TNF- α 诱发的 ERK1/2、p38、JNK 等激酶的磷酸化水平以及 AP-1 转录因子的结合能力等^[16];或者抑制 IL-1 β 诱导的 MAPK 激活,如抑制 IL-1 β 诱导的 JNK 磷酸化,从而在骨关节炎软骨细胞的保护中发挥作用。

2. GTP 与其他器官炎症 研究还发现, GTP 在机体其他组织器官也具有显著抗炎效应。在 LPS 诱发的急性肺部损伤动物模型以及 LPS 激活的巨噬细胞中, EGCG 抑制了 TNF- α 和 MIP-2 产生,降低了 ERK1/2 和 JNK 的磷酸化水平,还降低了肺部中性白细胞聚集等^[17]。GTP 在鼻成纤维细胞、支气管上皮细胞中有效抑制促炎因子 IL-1 β 刺激产生的 IL-8 的产

生^[18]。EGCG 通过抑制 iNOS 与 TNF- α 表达,从而抑制 LPS 对小神经胶质细胞的活化与多巴胺能神经元损伤。在小鼠狼疮性肾炎模型中,EGCG 通过提高肾脏核转录因子 E2 相关因子 2(Nrf2)和谷胱甘肽过氧化物酶活性,降低肾脏氧化应激、NF- κ B 活性、减少 IL-1 β 和 IL-18 表达,提高脾脏 T 细胞活性等^[19]。

3 GTP 的抗炎机制

3.1 对 NF- κ B 转录活性的抑制 NF- κ B 的转录活性与众多炎症因子的表达与分泌密切相关。研究证实 GTP 能够通过有效 NF- κ B 的转录活性,从而发挥其抗炎生物学效应。在小鼠腹膜巨噬细胞与巨噬细胞株中,EGCG 能够通过抑制 LPS 激活的 MAPKp38 信号途径,从而抑制 I κ B 的降解以及 NF- κ B 的激活,进而降低 IL-12 的表达^[20]。Singh 等^[21] 研究发现,EGCG 可以通过降解 I κ B,抑制 NF- κ B 活性,从而抑制 IL-1 β 诱导的炎症反应。另外,EGCG 还可以通过抑制 TNF-诱导的 I κ B 激酶的激活及随后的 I κ B/NF- κ B 信号途径的激活,抑制 TNF-诱导的致炎因子 IL-8 表达水平,从而抑制促炎细胞因子激活内皮细胞后的细胞黏附^[22]。

3.2 TLRs 信号途径 Toll 样受体 (TLRs) 信号途径与机体炎症反应密切相关。研究发现,GTP 能够有效抑制 TLRs 信号途径,发挥抗炎效应。Youn 等^[23] 发现,EGCG 可以调节 TLR 下游 MyD88 和 TRIF 依赖的信号途径,进而抑制随后的炎症靶基因表达。EGCG 还可以通过层粘连蛋白受体分别抑制 TLR2 与 TLR4 信号途径,如 EGCG 通过其受体抑制肽聚糖 (PGN) 诱导的 TLR2 信号途径,进而抑制 PGN 诱导的促炎症介导因子的产生与 MAPK 的激活;EGCG 通过层粘连蛋白受体抑制 TLR4 信号,从而抑制 LPS 诱导的下游信号的激活等^[24-25]。

3.3 高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) HMGB1 在受损细胞中分泌释放,激活多种免疫细胞发挥系列炎症反应,被认为是感染与创伤诱发炎症的有效靶点。在内毒素刺激的巨噬细胞中,EGCG 可以有效刺激细胞自噬效应,降低细胞质 HMGB1 表达水平。致死剂量 LPS 作用后,EGCG 能够阻断 HMGB1 释放,缓解 LPS 诱发的内毒素血症,降低了死亡率。其可能机制为,降低了致死性脓毒血症中 HMGB1 等促炎因子全身积累,预防了内源性 HMGB1 在巨噬细胞表面的聚集,从而抑制 HMGB1 介导的炎症反应。因此,EGCG 对 HMGB1 的抑制作用可能在保护致死性内毒素血症和脓毒症中发挥了重要作用。

3.4 其他机制 GTP 还可以通过多种途径发挥抗炎活性,通过直接结合促炎化学趋活素,限制其生物活性,抑制炎症细胞募集;抑制组胺产生酶与组氨酸脱羧酶,作用于组胺产生细胞,改变其生物效应;降低单核细胞 MCP-1 表达水平,抑制整合素 β 1 的激活;抑制中性白细胞弹性蛋白酶,抑制激活的中性白细胞凋亡,抑制趋化因子诱导的中性粒细胞趋化等作用,从而发挥其抗炎生物学效应。

4 小 结

综上所述,GTP 在抑制炎症发生或减轻炎症程度中具有重要生物学活性与药理学价值。GTP 通过多种分子信号途径减少细胞因子生成、降低促炎因素,进而在机体中多个重要器官组织中发挥其抗炎效应。对 GTP 及其主要生物活性成分 EGCG 的进一步研究将有助于全面了解 GTP 的抗炎功能,将对炎症中的机体保护效应具有重要意义。

参考文献:

[1] Mulvihill EE, Huff MW. Antiatherogenic properties of

flavonoids; implications for cardiovascular health[J]. Can J Cardiol, 2010, 26 Suppl A: 17A-21A.

- [2] Yang H, Landis-Piowar KH, Chan T, et al. Green tea polyphenols as proteasome inhibitors; implication in chemoprevention[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2011, 11 (3): 296-306.
- [3] Shapiro H, Lev S, Cohen J, et al. Polyphenols in the prevention and treatment of sepsis syndromes; rationale and pre-clinical evidence[J]. Nutrition, 2009, 25(10): 981-997.
- [4] Relja B, Töttel E, Breig L, et al. Effects of green tea catechins on the pro-inflammatory response after haemorrhage/resuscitation in rats[J]. Br J Nutr, 2011, 4: 1-7.
- [5] Di Paola R, Mazzon E, Muià C, et al. Green tea polyphenol extract attenuates zymosan-induced non-septic shock in mice[J]. Shock, 2006, 26(4): 402-409.
- [6] 申羽佳, 李卫国, 张惠, 等. 绿茶多酚对小鼠皮肤伤口愈合时白介素-1 表达的影响[J]. 分子细胞生物学报, 2009, 42 (3): 179-185.
- [7] Ramesh E, Geraldine P, Thomas PA. Regulatory effect of epigallocatechin gallate on the expression of C-reactive protein and other inflammatory markers in an experimental model of atherosclerosis[J]. Chem Biol Interact, 2010, 183(1): 125-132.
- [8] Shen CL, Samathanam C, Tatum OL, et al. Green tea polyphenols avert chronic inflammation-induced myocardial fibrosis of female rats[J]. Inflamm Res, 2011, 60(7): 665-672.
- [9] Qin B, Polansky MM, Harry D, et al. Green tea polyphenols improve cardiac muscle mRNA and protein levels of signal pathways related to insulin and lipid metabolism and inflammation in insulin-resistant rats[J]. Mol Nutr Food Res, 2010, 54 Suppl 1: S14-S23.
- [10] Suzuki J, Isobe M, Morishita R, et al. Tea polyphenols regulate key mediators on inflammatory cardiovascular diseases[J]. Mediators Inflamm, 2009, 2009: 494928.
- [11] Kim M, Murakami A, Miyamoto S, et al. The modifying effects of green tea polyphenols on acute colitis and inflammation-associated colon carcinogenesis in male ICR mice[J]. Biofactors, 2010, 36(1): 43-51.
- [12] Sergeant T, Piront N, Meurice J, et al. Anti-inflammatory effects of dietary phenolic compounds in an in vitro model of inflamed human intestinal epithelium[J]. Chem Biol Interact, 2010, 188(3): 659-667.
- [13] Wessner B, Strasser EM, Koitz N, et al. Green tea polyphenol administration partly ameliorates chemotherapy-induced side effects in the small intestine of mice[J]. J Nutr, 2007, 137(3): 634-640.
- [14] Singh R, Akhtar N, Haqqi TM. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate: inflammation and arthritis[J]. Life Sci, 2010, 86(25/26): 907-918.
- [15] Shen CL, Yeh JK, Samathanam C, et al. Protective actions of green tea polyphenols and alfacalcidol on bone microstructure in female rats with chronic inflammation[J]. J Nutr Biochem, 2011, 22(7): 673-680.
- [16] Yun HJ, Yoo WH, Han MK, et al. Epigallocatechin-3-gal-

late suppresses TNF-alpha -induced production of MMP-1 and -3 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Rheumatol Int,2008,29(1):23-29.

[17] Bae HB,Li M,Kim JP,et al. The effect of epigallocatechin gallate on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a murine model[J]. Inflammation,2010,33(2):82-91.

[18] Kim IB,Kim DY, Lee SJ,et al. Inhibition of IL-8 production by green tea polyphenols in human nasal fibroblasts and A549 epithelial cells[J]. Biol Pharm Bull,2006,29(6):1120-1125.

[19] Tsai PY,Ka SM,Chang JM,et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents lupus nephritis development in mice via enhancing the Nrf2 antioxidant pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. Free Radic Biol Med,2011,51(3):744-754.

[20] Ichikawa D,Matsui A, Imai M,et al. Effect of various catechins on the IL-12p40 production by murine peritoneal macrophages and a macrophage cell line,J774. 1[J]. Biol Pharm Bull,2004,27(9):1353-1358.

[21] Singh R,Ahmed S,Islam N,et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits interleukin-1beta-induced expression of nitric oxide synthase and production of nitric oxide in human chondrocytes;suppression of nuclear factor kappaB acti-

vation by degradation of the inhibitor of nuclear factor kappaB[J]. Arthritis Rheum,2002,46(8):2079-2086.

[22] Lee AS,Jung YJ,Kim DH,et al. Epigallocatechin-3-O-gallate decreases tumor necrosis factor-alpha-induced fractalkine expression in endothelial cells by suppressing NF-kappaB[J]. Cell Physiol Biochem,2009,24(5/6):503-510.

[23] Youn HS, Lee JY,Saitoh SI,et al. Suppression of MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways of toll-like receptor by (-)-epigallocatechin-3-gallate, a polyphenol component of green tea[J]. Biochem Pharmacol,2006,72(7):850-859.

[24] Byun EH,Omura T,Yamada K,et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits TLR2 signaling induced by peptidoglycan through the polyphenol sensing molecule 67-kDa laminin receptor[J]. FEBS Lett,2011,585(5):814-820.

[25] Hong Byun E,Fujimura Y,Yamada K,et al. TLR4 signaling inhibitory pathway induced by green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate through 67-kDa laminin receptor[J]. J Immunol,2010,185(1):33-45.

(收稿日期:2012-06-09 修回日期:2012-08-22)

· 综 述 ·

炎症活动的生物标志物巨噬细胞游走抑制因子的研究进展

吴 锐 综述,赵凤达 审校
(南昌大学第一附属医院风湿免疫科 330006)

关键词:巨噬细胞游走抑制因子;炎症;标志物
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.35.035 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2012)35-3768-03

1966 年有研究发现了一种水溶性的蛋白分子,因其由活化 T 细胞分泌,可抑制离体巨噬细胞的迁移而命名巨噬细胞游走抑制因子(MIF)^[1-2]。研究发现,在结核菌素引起的迟发超敏反应中,MIF 可以促使巨噬细胞聚集在炎症组织中。但此后的几十年对 MIF 特性及功能的研究停滞不前,直到 1989 年人 T 淋巴细胞的 MIF 基因首次被克隆并纯化,其蛋白结构、化学性质以及功能得到进一步的确定,人们对 MIF 有了更多全新的认识^[3]。近几年 MIF 因其越来越多被发现的特性及功能已成为多个领域的研究热点。大量报道陆续证实 MIF 在免疫性疾病、感染性疾病、肿瘤、神经系统疾病、心血管疾病及代谢性疾病中发挥着重要的病理作用。

1 MIF 与自身免疫性疾病

MIF 在免疫炎症及自身免疫性疾病中的重要的病理作用已通过各种动物(包括 MIF-/-小鼠)实验反复证实。MIF 的不表达可以使炎症肠病、接触性过敏反应、实验性自身免疫性脑脊髓炎、哮喘及过敏性鼻炎的炎症反应减轻,而这些结果随后在临床研究中 also 得到证实^[4-10]。

MIF 最早被发现发现在类风湿关节炎患者的血清、滑膜液及滑膜组织表达增加。高水平的 MIF 与疾病的严重性、关节内炎症因子的分泌及关节结构的破坏呈正相关。最近的研究显

示,MIF 可促进血管内皮生长因子的表达,从而促进类风湿关节炎滑膜血管翳的形成。在自身免疫性肾病中,MIF 水平远远高于健康人群,而血清及尿液 MIF 水平也许可以用于提示炎症活动性,因此 MIF 也许在慢性肾病血管改变中起着重要的病理作用^[11-13]。

随后,更多的自身免疫性疾病中发现 MIF 的表达上调。如系统性红斑狼疮、系统性硬化、韦格纳肉芽肿、复发性多软骨炎、白塞病、银屑病、结节病等^[14-17]。在这些疾病中,由于 MIF 本身还具有拮抗激素免疫抑制作用,因此 MIF 的升高对应着在哮喘或自身免疫性疾病中的激素抵抗现象^[18]。但在那些已经服用了大剂量糖皮质激素或处于高度活动炎症反应的患者中,很难建立 MIF 水平与激素治疗或激素抵抗的关系。

在一些研究中,MIF 与免疫相关肺疾病的关系被重视。如特发性肺间质纤维化的患者肺组织存在 MIF 高表达^[19],而肺纤维化并不具有强的炎症活动表现,而这与 MIF 通常代表的活动性炎症作用并不符合。

2 MIF 与感染性疾病

90 年初,Bernhagen 等^[20]首次提出 MIF 在全身感染及败血症中升高,其机制为细菌脂多糖刺激垂体前叶分泌 MIF,认为 MIF 可作为感染诊断及预后的生物标志物。此后大量临床