

茶多酚体内吸收、分布、代谢和排泄研究进展

张 梁¹, 陈 欣¹, 陈 博¹, 韩煜晖¹, 宋月林², 李俊松³, 梁玉红¹, 宛晓春^{1*}

(1. 安徽农业大学茶树生物学与资源利用国家重点实验室, 合肥 230036; 2. 北京中医药大学中药现代研究中心, 北京 100029; 3. 南京中医药大学药学院, 南京 210023)

摘 要: 茶多酚是茶叶中重要的活性物质, 具有多种保健功效, 例如预防代谢综合症、癌症以及神经退行性疾病等。茶多酚体内的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)与茶多酚的健康功效紧密相关。本文综述了近年来茶多酚体内 ADME 的研究结果, 表明 EGCG 在人体内的相对生物利用度并不低于小鼠, 灌胃给药后肠道中的 EGCG 含量最高, 而在脑组织中的分布极少; 同时可以发现肝脏是体内 EGCG 的主要处置器官, 之后通过胆汁排泄。对于 2 种儿茶素而言, 非酯型儿茶素 (EC 和 EGC) 口服后在体内相对生物利用度高于酯型儿茶素 (EGCG 和 ECG)。系统地比较了茶多酚在人体及其他动物模型中的代谢规律, 为进一步研究和开发茶多酚提供参考。

关键词: 茶多酚; 表没食子儿茶素没食子酸酯; 药物代谢动力学; 肠道菌群

中图分类号: S571.1; Q946.8

文献标识码: A

文章编号: 1672-352X (2016)05-0667-09

Research progress in the absorption, distribution, metabolism and excretion of tea polyphenols *in vivo*

ZHANG Liang¹, CHEN Xin¹, CHEN Bo¹, HAN Yuhui¹, SONG Yuelin²,
LI Junsong³, LIANG Yuhong¹, WAN Xiaochun¹

(1. State key Laboratory of Tea Plant Biology and Utilization, Anhui Agricultural University, Hefei 230036;

2. Modern Research Center for TCM, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029;

3. College of Pharmaceutical Science, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023)

Abstract: Tea polyphenols are the important active compounds in tea. They have multiple benefits for health, such as preventing metabolic syndromes, cancer-prevention, and neurodegenerative disease prevention. The absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of tea polyphenols in the human body is tightly correlated with their health benefits. In the present review, the research results on the ADME of tea polyphenols *in vivo* indicated that the relative bioavailability of (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) in the human body is not lower than in mice. The highest content of EGCG appeared in the intestinal tract and the lowest content appeared in the brain after intragastric administration. EGCG was mainly disposed in liver and then excreted in bile. The relative bioavailability of the non-galloylated catechin was higher than that of the catechin gallate. In this review, a systematic comparison of the metabolic regulation of tea polyphenols using different animal models and human was conducted for further research and exploitation of tea polyphenols.

Key words: tea polyphenols; (-)-epigallocatechin gallate; pharmacokinetics; gut microflora

茶多酚 (tea polyphenols) 是茶叶中的主要活性成分, 主要包括黄烷-3-醇、双黄烷醇 (原花青素类)、黄酮及酚酸四大类物质。儿茶素类化合物是茶多酚的主要成分, 约占茶多酚总量的 60%~80%, 主要包括表没食子儿茶素没食子酸酯[(-)-epigallocatechin

gallate, EGCG]、没食子儿茶素没食子酸酯[(-)-gallocatechin gallate, GCG]、表儿茶素没食子酸酯[(-)-epicatechin gallate, ECG]、表儿茶素[(-)-epicatechin, EC]、儿茶素[(+)-catechin, C]、表没食子儿茶素[(-)-epigallocatechin, EGC]及没食子儿茶素

收稿日期: 2016-02-29

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(31201335)和安徽省自然科学基金青年项目(1308085QC51)共同资助。

作者简介: 张 梁, 副教授。E-mail: zhli2091@sina.com

* 通信作者: 宛晓春, 博士, 教授, 博士生导师。E-mail: xcwan@ahau.edu.cn

[(-)-gallocatechin, GC], 其中 EGCG 含量最高, 抗氧化活性最强^[1]。

大量研究表明茶多酚具有多种保健功效, 如抗氧化、免疫调节、抗肿瘤、抗菌、预防动脉硬化等作用^[2-5]。此外, 临床和流行病学研究表明茶多酚对一些慢性疾病具有预防作用, 例如心脏病、糖尿病和肥胖等^[6-8]。目前, 普遍观点认为多酚类物质在体内不易吸收, 且易经过肝肠首过效应而被大量代谢。因此, 为了阐明儿茶素在体内的处置过程, 国内外学者针对茶多酚及儿茶素单体化合物在体内的药物代谢动力学展开了大量研究。

1 EGCG 的体内吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 研究

药物代谢动力学是一门研究药物在体内存在的部位、浓度和时间之间的关系, 阐明药物在体内量变规律及代谢转化情况的学科。基于药物代谢动力学的基本原理和方法, 许多研究报道了 EGCG 在体内的吸收、分布、代谢和排泄。

1.1 EGCG 的吸收

现有研究表明 EGCG 的相对生物利用度较差,

口服之后不易吸收。部分研究报道了 EGCG 在大鼠体内的药物代谢动力学。例如, Lin 等^[9]分别对大鼠静脉注射 ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 和灌胃给药 ($100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) EGCG 进行了研究。静脉注射和灌胃之后, EGCG 血药浓度峰值 (C_{\max}) 和药时曲线下面积 (AUC) 分别为 (8.92 ± 2.68) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、(1.52 ± 0.11) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 (161 ± 39) $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、(80 ± 16) $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。静脉注射后, 血浆中总 EGCG 的达峰时间 (T_{\max}) 大约为 (24 ± 7) min。经过计算, EGCG 的相对生物利用度为 4.95%。但是, Chen 等^[10]发现, 大鼠灌胃 $75 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 EGCG 后, 血浆中总 EGCG 的 T_{\max} 大约为 (85.5 ± 42.0) min, C_{\max} 和 AUC 分别为 (19.8 ± 3.5) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 (17.4 ± 7.0) $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$, 灌胃 EGCG 的相对生物利用度为 $1.6\%\pm 0.6\%$ 。Zhang 等^[11]对大鼠灌胃 $700 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 茶多酚后, 用 UHPLC-MS-MS 方法测定血浆中 EGCG 的 T_{\max} 为 20.0 min, C_{\max} 和 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 分别为 (4.92 ± 1.6) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 (588.9 ± 158.9) $\text{mg}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$, 半衰期 $T_{1/2}$ 为 (399.7 ± 156.9) min。并表明在有黄油联合干预下, 大鼠血浆中 EGCG 的 C_{\max} 明显下降^[12]。尽管以上研究都是采用 EGCG 灌胃大鼠, 但是血浆中 C_{\max} 和生物利用度都有较大差异。

表 1 EGCG 在不同动物体内的药物动力学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters in different animals of EGCG

研究对象 Object of study	给药剂量 Drug dosage	给药途径 Administration route	T_{\max}	C_{\max}	AUC	相对生物利用度 (F) Relatio bioavailability	参考文献 Reference
大鼠	$10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	静脉注射		$8.92\pm 2.68 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$161\pm 39 \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$	4.95%	[9]
	$100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	灌胃	$24\pm 7 \text{ min}$	$1.52\pm 0.11 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$80\pm 16 \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$		[9]
	$75 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	灌胃	$85.5\pm 42.0 \text{ min}$	$19.8\pm 3.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$17.4\pm 7.0 \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$	1.6%	[10]
小鼠	$163.8 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$	口服	$89.8\pm 25.5 \text{ min}$	$0.28\pm 0.08 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$69.9\pm 19.9 \mu\text{mol}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$	$26.5\%\pm 7.5\%$	[13]
	$0.76 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	灌胃	1.5 h	$34.3\pm 2.0 \text{ nM}$	$116.4\pm 4.1 \text{ nM}\cdot\text{h}^{-1}$		[14]
比格犬	$250 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	口服	1 h	$88.1\pm 23.88 \mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{mL}^{-1}$	$834.3\pm 201.03 \mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{mL}^{-1}$		[15]
人	50 mg	口服	1.44 h	$130.37 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	$441.66 \text{ h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$		[16]
	100 mg	口服	2.19 h	$180.37 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	$1362.05 \text{ h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$		
	200 mg	口服	1.44 h	$332.16 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	$1249.47 \text{ h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$		
	400 mg	口服	1.44 h	$624.48 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	$2572.17 \text{ h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$		
	800 mg	口服	1.75 h	$1067.38 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	$3865.48 \text{ h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$		
	1600 mg	口服	1.31 h	$3391.60 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	$10367.98 \text{ h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$		

尽管 EGCG 在大鼠体内的口服生物利用度极低, 但是 EGCG 在小鼠体内的相对生物利用度明显高于大鼠。例如, 当小鼠灌胃给药 EGCG ($163.8 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$) 后, 其 T_{\max} 、 C_{\max} 分别为 (89.8 ± 25.5) min、(0.28 ± 0.08) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, EGCG 的口服生物利用度达到 $26.5\%\pm 7.5\%$ ^[13], 显著高于大鼠的相对生物利用度。此外, Admire 等^[14]也研究了 EGCG 在小鼠血浆中的药动学。灌胃 $0.76 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 EGCG 后,

血浆中总 EGCG 的 T_{\max} 大约为 1.5 h, C_{\max} 为 (34.3 ± 2.0) nM, $\text{AUC}_{(0-300\text{min})}$ 为 (116.4 ± 4.1) $\text{nM}\cdot\text{h}^{-1}$ 。与大鼠 EGCG 灌胃后的 C_{\max} 相比, 小鼠的 C_{\max} 为 (34.3 ± 2.0) nM。

Swezey 等^[15]比较了 $4\text{-}^3\text{H}\text{-EGCG}$ 经过静脉注射和口服给药在比格犬体内的吸收、分布和消除。结果显示 EGCG 口服后, 血浆中 EGCG 的 T_{\max} , C_{\max} 和 AUC 分别为 1 h, (88.1 ± 23.88) $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{mL}^{-1}$

和 $(834.3 \pm 201.03) \mu\text{g} \cdot \text{eq} \cdot \text{mL}^{-1}$, 且 $T_{1/2}$ 为 8.61 h。

除了以上 EGCG 在动物体内的药物动力学实验之外, 临床研究还报道了 EGCG 在人体的吸收情况。Ullmann 等^[16]研究了 EGCG 在人体内的安全性、耐受性和药动学。60 位健康的男性受试者平均分成 6 组, 分别口服不同剂量的 EGCG (50、100、200、400、800 和 1600 mg)。结果显示 T_{max} 约为 1.31~2.19 h, C_{max} 和 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 分别为 $130.37 \sim 3391.60 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $441.66 \sim 10367.98 \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

由于动物种群不同以及代谢酶表达和活力的差异, EGCG 在大鼠体内的相对生物利用度最低, 仅有 1.6%~4.95%; 而小鼠体内的相对生物利用度明显高于大鼠, 约为 26.5%。以小鼠作为参照, 当 EGCG 灌胃剂量为 $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, EGCG 的 C_{max} 为 $128 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; 类比而言, 人的口服剂量为 $27 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, C_{max} 为 $3391.60 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。由此可见, 与小鼠相比较, 人口服 EGCG 之后对 EGCG 的吸收效率显著高于小鼠。尽管现在尚无报道系统地比较 EGCG 在不同研究对象体内的生物利用度, 但是基于数据分析的结果, EGCG 在人体内的相对生物利用度并不低于小鼠。

1.2 EGCG 的组织分布

对大鼠灌胃后 EGCG 主要分布在消化道和肝脏, 而在脑组织中分布极低。大鼠静脉注射 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 低咖啡因绿茶提取物 (DGT) 后^[10], EGCG 在肠道样品中含量最高且消除缓慢, 其 T_{max} 为 173.3 min; EGCG 在肝脏、肾脏和肺中的 AUC 分别为 104.8、325.5 和 $410.6 \text{ min} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 。Kim 等^[17]研究了绿茶多酚 (GTTP) 在大鼠体内的分布情况。通过让大鼠连续 8 d 饮用 0.06% GTTP 溶液, 发现 EGCG 主要分布于大肠和食管, 分别为 487.8 和 $279.9 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$, 而在心、肝和甲状腺的含量较低。EGCG 在各组织或器官的含量顺序为大肠 > 食管 > 膀胱 > 肾、前列腺 > 脾。大鼠静脉注射 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ EGCG, 15 min 后 EGCG 在不同脑区域的含量分别为大脑皮层 $6.23 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ 、脑干 $3.76 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ 、海马 $4.18 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ 、纹状体 $4.72 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ 以及小脑 $7.13 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$, 均在最低定量限 ($5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 附近。在对比正常与肥胖大鼠的研究中发现, 肥胖大鼠胃和小肠中的 EGCG 均增加, 尤其以小肠中的变化最为显著^[18]。对小鼠静脉注射 EGCG 后主要分布在肝脏, 灌胃后主要分布在消化道。Lambert 等^[13]研究了 EGCG 在小鼠体内的吸收和分布, 小鼠静脉注射 EGCG ($21.8 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) 后, 主要以非结合态的形式分布于组织中, 与静脉注射相比, 灌胃给药后, 小鼠在肺、肝脏等组织中 EGCG

的 C_{max} 明显减小, 但是在小肠和结肠中 C_{max} 却显著增大, 分别为 45.2 和 $7.90 \text{ nmol} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

基于以上研究, 灌胃给药后肠道中的 EGCG 含量最高, 而在脑组织中的分布极少。EGCG 在脑中低水平的分布可能是由于分子中存在的双极性基团, 导致其不易透过血脑屏障; 另一个可能的原因是其蛋白结合率高, 不易于细胞或膜间的转运, 因此限制了 EGCG 在脑中的分布。

1.3 EGCG 的排泄

小鼠灌胃 EGCG 后主要通过粪便排泄。Suganuma 等^[19]研究了 EGCG 在小鼠体内的分布。小鼠喂饲 [^3H] EGCG 后, 雄性和雌性小鼠 24 h 内尿液 EGCG 含量分别为 6.4% 和 6.6%, 粪便 EGCG 含量为 33.1% 和 37.7%, 提示 EGCG 在小鼠体内主要通过粪便排出。

大鼠静脉注射 EGCG 后主要通过胆汁排泄。Kohri 等^[20]通过给大鼠静脉注射 EGCG 研究了其在胆汁和尿中的排泄中发现 48 h 内 EGCG 在尿中的排泄量为 2.0%, 而在胆汁中高达 77.0%, 且 4 h 内胆汁中的排泄量就达到了 56.9%, 表明胆汁是 EGCG 的主要排泄途径。且在有黄油联合给药的情况下, 经过 24 h EGCG 在胆汁中的排泄量明显增加, 而粪便中儿茶素的含量仅占口服量的 1.32%~3.84%^[12]。

比格犬静脉注射 ($25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和口服 ($250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) EGCG 后, EGCG 在尿中 24 h 的排泄分数为 8.0% 和 6.2%, 在粪便中 24 h 的排泄分数为 30.4% 和 25.1%, 可以看出无论是静脉注射还是口服, EGCG 主要通过粪便排泄^[17]。

通过 EGCG 在不同动物和人群中的排泄研究, 我们可以发现肝脏是体内 EGCG 的主要处置器官, 之后通过胆汁排泄, 最终以粪便的形式排泄到体外。因此, 小鼠和比格犬口服 EGCG 后, 也极可能是通过胆汁排泄。这些排泄的 EGCG 无论是结合态 (磺酸化和葡萄糖醛酸化), 还是游离态, 既可能来自于经过肝脏和胆汁代谢之后的成分, 也有可能是后来口服后未被吸收而直接排出的成分。

2 EGC、EC 和 ECG 的 ADME 研究

2.1 ECG、EGC 和 EC 的吸收

近年来, 除 EGCG 外, 部分研究报道了 ECG、EGC 和 EC 的吸收、代谢和排泄。当几种儿茶素同时灌胃给药时, 由于血浆蛋白的竞争性结合或葡萄糖醛酸化和硫酸化的抑制作用, 儿茶素的药动学行为会互相影响。

表 2 EGC, ECG 和 EC 在不同动物体内的药物动力学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of EGC, ECG and EC in different animals

研究对象 Object of study	给药剂量 Drug dosage	儿茶素剂量 Catechin dosage	给药途径 Administration route	儿茶素 Catechins	T_{max}	
大鼠	200 mg·kg ⁻¹	15 mg·kg ⁻¹ EGCG in DGT	口服	EGC	64.2±4.0 min	
				EC	54.6±8.5 min	
	400 mg·kg ⁻¹	24.8 mg·kg ⁻¹ in GTE 1.7 mg·kg ⁻¹ in GTE 9.7 mg·kg ⁻¹ in GTE	灌胃	EGC	0.8±0.1 h	
				ECG	0.6±0.1 h	
				EC	0.8±0.1 h	
	150 mg·kg ⁻¹	TP	静脉注射	ECG		
	100 mg·kg ⁻¹			静脉注射	EGC	
					ECG	
				EC		
	人	350 mL	581 mg 儿茶素	口服		1~2 h
1.5 g		68 mg·g ⁻¹ in DGT	口服	EGC	1.4±0.7 h	
		25 mg·g ⁻¹ in DGT		EC	1.4±0.6 h	
3.0 g		68 mg·g ⁻¹ in DGT	口服	EGC	1.8±0.6 h	
		25 mg·g ⁻¹ in DGT		EC	1.8±0.6 h	
4.5 g		68 mg·g ⁻¹ in DGT	口服	EGC	1.3±0.5 h	
	25 mg·g ⁻¹ in DGT	EC		1.8±1.1 h		
家兔	5 mg·kg ⁻¹	5 mg·kg ⁻¹	静脉注射	EGC		
	10 mg·kg ⁻¹	10 mg·kg ⁻¹	静脉注射	EC		
	25 mg·kg ⁻¹	25 mg·kg ⁻¹	静脉注射	EGC		
			腹腔注射	ECG		
	50 mg·kg ⁻¹	50 mg·kg ⁻¹	口服	EC		

研究对象 Object of study	给药剂量 Drug dosage	$C_{max}/ng·mL^{-1}$	AUC	相对生物利用度 (F) Relatio bioavailability	参考文献 Reference
大鼠	200 mg·kg ⁻¹	1432.8±245.5	(277.1±60.1) min·μg·mL ⁻¹	13.7%	[10]
		685.4±90.0	(122.0±16.7) min·μg·mL ⁻¹	31.2%	
	400 mg·kg ⁻¹	1400±404	(3535±656) h·ng·mL ⁻¹	6.2%	[21]
		120±32	(107±37) h·ng·mL ⁻¹	0.5%	
		755±191	(1573±217) h·ng·mL ⁻¹	6.7%	
	150 mg·kg ⁻¹		(1067.98±119.97) min·μg·mL ⁻¹		[23]
100 mg·kg ⁻¹		(164.9±40.5) min·μg·mL ⁻¹		[24]	
		(1101±293) min·μg·mL ⁻¹			
		(260.7±63.8) min·μg·mL ⁻¹			
人	350 mL				[25]
	1.5 g	148±54	(617±363)h·ng·mL ⁻¹		[27]
		55±24	(279±148)h·ng·mL ⁻¹		
	3.0 g	508±182	(2493±677)h·ng·mL ⁻¹		
		189±51	(1059±468)h·ng·mL ⁻¹		
4.5 g	550±240	(3281±1923)h·ng·mL ⁻¹			
	190±62	(1199±577)h·ng·mL ⁻¹			
家兔	5 mg·kg ⁻¹		94.4 min·μg·mL ⁻¹		[28]
	10 mg·kg ⁻¹		195.9 min·μg·mL ⁻¹		
	25 mg·kg ⁻¹		476.7 min·μg·mL ⁻¹		
	50 mg·kg ⁻¹			107%	
				4%	

大鼠灌胃茶多酚之后, EGC 和 EC 的口服生物利用度高于 EGCG。Misaka 等^[21]研究了 4 种儿茶素在大鼠体内的药物动力学, 其中 EGC、ECG 和 EC 的生物利用度分别为 6.2%、0.5% 和 6.7%, T_{\max} 分别为 (0.8±0.1) h、(0.6±0.1) h、(0.8±0.1) h, C_{\max} 分别为 (1400±404) ng·mL⁻¹、(120±32) ng·mL⁻¹、(755±191) ng·mL⁻¹, AUC 分别为 (3535±656) h·ng·mL⁻¹、(107±37) h·ng·mL⁻¹ 和 (1573±217) h·ng·mL⁻¹。Cai 等^[22]分别从大鼠门静脉和外周静脉给予 DGT 进行了比较研究, 发现 108.3% EGC 和 94.9% EC 进入到体循环中, 说明 EGC 和 EC 的肝脏首过效应很低。Zhang 等^[11]对大鼠灌胃 700 mg·kg⁻¹ 茶多酚后, 用 UHPLC-MS-MS 方法测定血浆中 EGC、ECG 和 EC 的 T_{\max} 分别为 10.0 min、20 min 和 40 min, C_{\max} 分别为 (0.67±0.1) μg·mL⁻¹、(2.42±0.5) μg·mL⁻¹ 和 (0.96±0.2) μg·mL⁻¹, AUC_(0-∞) 分别为 (79.67±8.65) mg·min·L⁻¹、(251.32±44.95) mg·min·L⁻¹ 和 (132.69±39.81) mg·min·L⁻¹。Fu 等^[23]研究了大鼠静脉注射茶多酚后酯型儿茶素的药物动力学, 发现 EGCG 和 ECG 均符合二室模型和一级动力学特征。其中消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$)、表观分布容积 (V_d) 和清除率 (CL) 随着剂量的增加并没有显著变化, AUC 随着剂量的增加而增加, 提示 EGCG 和 ECG 符合线性动力学。酯型儿茶素与非酯型儿茶素的药动学特征差异显著。大鼠静脉注射 100 mg·kg⁻¹TP 后^[24], 与非酯型儿茶素相比, EGCG 和 ECG 的 V_d 更大、 $t_{1/2\beta}$ 更长, 并且 CL 更小。以上结果提示酯型儿茶素在体内分布范围广, 消除慢, 并且清除率低。

Masukawa 等^[25]研究了 8 种儿茶素在人血浆中的药动学。受试者饮用 350 mL 绿茶饮料(含 581 mg 儿茶素)后, 血浆中儿茶素的 T_{\max} 约为 1~2 h。血浆中 EGCG 的 C_{\max} 最高, 然后依次是 ECG、EGC 和 EC。El-Hady 和 El-manli^[26]测定了人饮用绿茶 2 h 时, 血浆中 EC 的含量为 11 μg·mL⁻¹, 吸收的 EC 大约占到口服剂量的 1.8%。18 位受试者给予不同剂量的 DGT (1.5、3.0 和 4.5 g) 后, 检测其血浆中儿茶素的浓度。当受试者摄入量为 1.5 g 时, EGC 和 EC 的 C_{\max} 分别为 (148±54) μg·mL⁻¹ 和 (55±24) μg·mL⁻¹。如果 DGT 的口服剂量增加为 3.0 g 时, EGC 和 EC 的 C_{\max} 也随之升高。但是, 当摄入量从 3.0 增至 4.5 g 时, EGC 和 EC 的 C_{\max} 或 AUC 并没有显著增加。EGC 的 $T_{1/2}$ 大约为 2.7 h, 并不受 DGT 剂量增加的影响; 而 EC 的 $T_{1/2}$ 随着剂量的增加出现了减少(从 5.7 h 减到了 3.2 h)^[27]。

Chen 和 Hsu^[28]对 EC 在兔子体内的药代动力学进行了研究, EC 静脉注射后在兔子体内符合二室模型, 且表现为剂量依赖性, AUC 随着剂量的增加(5、10 和 25 mg·kg⁻¹) 而增大, 分别为 94.4、195.9 和 476.7 min·μg·mL⁻¹。灌胃给药后 (50 mg·kg⁻¹), EC 的药动学发生了明显变化, 符合非房室模型, 且在兔子体内的口服利用度为 4%。腹腔注射 25 mg·kg⁻¹EC 后, EC 的生物利用度为 107%, 提示腹腔注射的 EC 避过了肝首过效应。

通过上述数据表明, EGC 和 EC 类化合物口服的体循环前消除应该与肝脏首过效应没有明显的关系。

一般认为 EGC 和 EC 的口服生物利用度高于 EGCG, 但是分析发现并非如此。例如, 人的 EGCG 口服剂量为 0.83 mg·kg⁻¹ 时, 其血浆的 C_{\max} 为 130 ng·mL⁻¹; 而 EGC 和 EC 口服剂量分别为 1.7 mg·kg⁻¹ 和 0.625 mg·kg⁻¹ 时, 血浆的 C_{\max} 分别为 148 ng·mL⁻¹ 和 55 ng·mL⁻¹。如果 EGC 和 EC 的体内药动学特征符合剂量线性关系, 当其口服剂量为 0.83 mg·kg⁻¹ 时, 血浆中 EC 和 EGC 的 C_{\max} 预计为 73 ng·mL⁻¹ 和 72 ng·mL⁻¹。由此可见, 人口服茶多酚之后, EGC 和 EC 的吸收并不高于 EGCG, 甚至比 EGCG 的吸收更差。

2.2 ECG、EGC 和 EC 的组织分布

EGC 和 EC 口服后主要分布在消化道。大鼠口服之后, EGC 在肾、肺和小肠中的 AUC 分别为 1.4、1.2 和 0.9 min·g·g⁻¹; EC 的 AUC 分别为 0.3、0.1 和 0.4 min·g·g⁻¹。肾脏中 EGC 和 EC 的含量较高, 但是迅速减少, 两者的 $t_{1/2}$ 分别为 28.9 和 27.7 min。^[10] 另有研究表明, EGC 和 EC 在大肠和食管中分布比较多, 而在心、肝和甲状腺的含量较低^[17]。此外, Wu 等^[29]研究了 EC 在大鼠脑和血浆中的药动学, 计算出 EC 在脑和血浆中的 $t_{1/2}$ 分别为 41.67 和 13.67 min, 脑中 EC T_{\max} 大约 20 min, C_{\max} 为 0.83 μg·mL⁻¹。

2.3 ECG、EGC 和 EC 的排泄

EGC 和 EC 在人体内主要通过胆汁和尿液排泄。Lee 等^[30]研究了茶多酚在人尿中的排泄: 受试者饮用 1.2 g DGT (包含 88 mg EGCG、82 mg EGC、33 mg ECG 和 32 mg EC) 后, 收集不同时间的尿液。3~6 h 内 EGC 和 EC 在尿液中达到最大排泄量, 且在 9 h 内大多数 EGC 和 EC 通过尿液排出, 24h 内尿液中的累积排泄量分别为 2.8~3.2 mg 和 1.6~2.3 mg。然后, 未在尿中检测到 ECG。EGC 在尿液中的排泄量与剂量呈正相关, 但在统计学上并未显示出明显差异。当 DGT 的剂量从 1.5 增至 3.0 g 时, EC 在尿

中的排泄也随着增加,但是当从 3.0 增加到 4.5 g 时,并没有观察到排泄量的增加。以上研究显示 EC 在尿中主要以结合态排泄, ECG 主要通过胆汁排泄^[31]。

3 儿茶素代谢产物的药物动力学

尽管儿茶素代谢产物的生物活性尚未得到完全证实,但是部分研究已经报道了儿茶素代谢产物在人体内药动学过程。Renouf 等^[32]研究了 EGC 的代谢产物 4'-O-Me-EGC 在人血浆中的药物动力学。4'-O-Me-EGC 的药动参数与 EGC 相似, AUC、 C_{max} 和 T_{max} 分别为 $46.0 \mu\text{M}\cdot\text{h}^{-1}$ 、137.2 nM 和 127.5 min, 其血浆 AUC 约是 EGC 的 40%。尿液中 4'-O-Me-EGC 的排泄量是 EGC 的 3 倍, 且 8 h 内 88% 的 4'-O-Me-

EGC 通过尿液排出^[33]。Meng^[34]在人血浆和尿液中发现了 EGC 的双甲基化代谢产物 4,4''-di-O-methyl-EGCG (4,4''-DiMeEGCG)。人血浆中 4,4''-DiMeEGCG 的 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 和 AUC 分别为 $(20.5\pm 7.7)\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $(4.1\pm 0.8)\text{h}$ 和 $(77.5\pm 33.7)\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 24 h 内尿液中的累积排泄量为 $(140.3\pm 48.6)\mu\text{g}$ ($>\text{EGCG}$, $26.7\mu\text{g}\pm 16.0\mu\text{g}$)。

Mata-Bilbao 等^[31]研究了绿茶儿茶素在比格犬体内的药物代谢动力学。血浆中检测到 3 种代谢产物 (EGC-葡萄糖醛酸结合物、EC-葡萄糖醛酸结合物和 EC-硫酸结合物), 它们的平均 AUC 分别为 427、40 和 $112\text{min}\cdot\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; C_{max} 分别为 0.8、0.2 和 $1\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; T_{max} 分别为 1.3、1 和 1.1 h。

表 3 儿茶素代谢产物的药物动力学参数
Table 3 Pharmacokinetic parameters of metabolites of catechin

参数 Parameter	儿茶素 Catechins	代谢产物 Metabolite	T_{max}	C_{max}	AUC _(0-t)	参考文献 Reference
人 Human	EGC	4'-O-Me-EGC	127.5 min	$137.2\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$46.0\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	[33]
	EGCG	4,4''-DiMeEGCG		$20.5\pm 7.7\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$77.5\pm 33.7\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	[35]
	EGC	EGC-葡萄糖醛酸结合物	1.3 h	$0.8\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$427\text{min}\cdot\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	
比格犬 Beagle dog	EC	EC-葡萄糖醛酸结合物	1 h	$0.2\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$40\text{min}\cdot\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	[31]
		EC-硫酸结合物	1.1 h	$1\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$112\text{min}\cdot\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	

4 儿茶素的体内代谢

儿茶素类代谢产物的结构是解释儿茶素体内活性物质的关键。儿茶素在体内容易被代谢酶和微生物转化。小肠和肝脏的 I 相和 II 相代谢酶将儿茶素转化为甲基化儿茶素、葡萄糖醛酸化和硫酸化儿茶素。

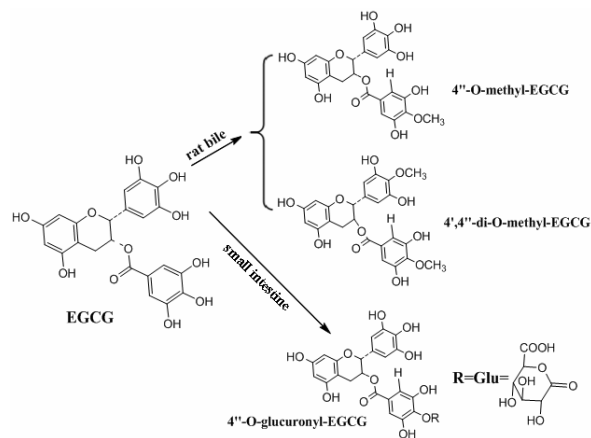


图 1 EGCG 体内代谢产物图
Figure 1 Metabolites of EGCG in vivo

4.1 甲基化

儿茶酚氧位甲基转移酶 (COMT) 能够催化 TP

中儿茶素的甲基化^[35]。EGCG 在体内主要的甲基化代谢产物是 4''-O-methyl-EGCG 和 4,4''-di-O-methyl-EGCG^[34]。EGCG 在 B 环和 D 环 (galloyl 取代基) 的葡萄糖醛酸化受到 B 环和 D 环甲基化的影响。但是, A 环的葡萄糖醛酸化不受其影响^[36]。EGC 易在 B 环的 4'-位置发生甲基化, 生成 4'-O-Me-EGC^[32]。EC 和 ECG 甲基化产物分别为 3'-O-methyl-EC、4'-O-methyl-EC 和 4''-O-methyl-ECG。由此可见, 简单儿茶素发生甲基化的位置主要以黄烷-3-醇 B 环的 3'和 4'为主。然而, 酯型儿茶素的没食子酯取代基上的 4''位置也可以发生甲基化。

4.2 磺酸化

硫酸基转移酶 (SULT) 可以从供体分子中转移一个硫酸基到醇类或胺类的受体分子上, 其中 3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸 (PAPS) 是最常见的一种硫酸基供体^[37]。早期研究发现, 在大鼠的肝脏灌流实验中, 儿茶素有 3 种硫酸化的代谢产物, 其中有两种儿茶素的硫酸结合物, 以及一种儿茶素硫酸-葡萄糖醛酸结合物^[39]。磺酸化主要是硫酸基转移酶的作用, 在肝脏表现明显。EC、EGC 和 EGCG 在大鼠肝脏和人肝脏胞液中都被代谢为硫酸化儿茶素, 但是这些硫酸化儿茶素的化学结构仍不清楚^[40]。EC 在人

体内的硫酸化效率比在大鼠中高,而且在人的肝脏、小肠以及空肠微粒体中未发现 EC 的葡萄糖醛结合物,提示 EC 在人肝脏和小肠中的主要代谢途径是硫酸化^[41]。EGCG 在人、大鼠和小鼠体内的硫酸化随着时间和浓度的变化而变化。EGCG 在大鼠肝脏胞液中的硫酸化活性最高,其次是小鼠和人的肝脏胞液^[42]。

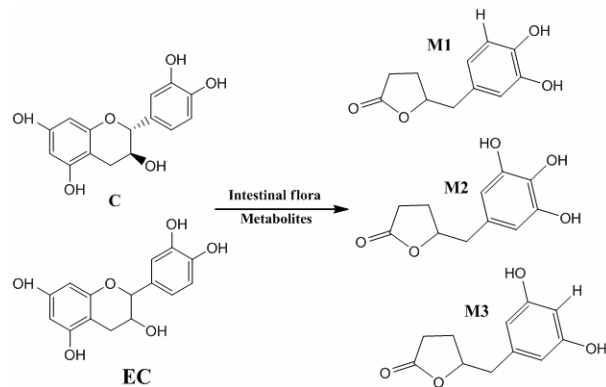


图 2 儿茶素生物转化图
Figure 2 Metabolites of EGCG *in vivo*

4.3 葡萄糖醛酸化

葡萄糖醛酸化是茶多酚主要的 II 相代谢产物。研究表明,EC 在大鼠的肝微粒体中可以代谢为葡萄糖醛结合物,而在人的肝脏和小肠微粒体中并没有发生葡萄糖醛酸化^[43-44]。EGCG 在人、大鼠和小鼠肝微粒体的主要葡萄糖醛酸化产物是 EGCG-4''-O-葡萄糖醛结合物,EGC 的主要葡萄糖醛酸化产物是 EGC-3''-O-葡萄糖醛结合物,且 EGCG 比 EGC 更容易发生葡萄糖醛酸化^[45]。研究显示^[46],EGCG-4''-O-葡萄糖醛结合物的反应效率为小鼠小肠>小鼠肝脏>人肝脏>大鼠肝脏,EGC-3''-O-葡萄糖醛结合物的反应效率为小鼠肝脏>人肝脏>大鼠肝脏。儿茶素的甲基化主要是在 COMT 的作用下进行,与大鼠或小鼠相比,EGC 在人的肝微粒体中的甲基化位置主要为 4'-O-的甲基化,而 EGCG 则是 4''-O-的甲基化。EC 的葡萄糖醛结合物在大鼠的肝脏细胞中出现,但小鼠和人都没有发生。EGCG-4''-O-葡萄糖醛结合物在小鼠小肠的反应效率最高;EGC-3''-O-葡萄糖醛结合物在小鼠肝脏反应效率最高。由此可见,儿茶素的葡萄糖醛酸化主要发生在小肠和肝脏。

5 肠道菌群对儿茶素的生物转化

研究表明,儿茶素类化合物在小肠中的吸收量很低,提示摄入的大部分儿茶素到达了大肠(结肠)部位,从而被肠道微生物所代谢,然后进入血液被

吸收或者随粪便排出。儿茶素在结肠微生物的催化作用下发生环裂解反应,降解为酚酸及其甘氨酸结合物等简单的复合物。Meselhy 等^[47]用人粪便悬浮液培养 ECG,分离出了 15 种代谢产物,其中有 4 种是首次发现。Schantz 等^[48]研究了绿茶儿茶素在人肠道菌群下的代谢,发现 ECG 在人肠道菌群的作用下 2 h 内大多数降解为没食子酸(GA)和 EC;EGCG 在 2 h 内也检测到两种代谢产物,GA 和 EGC。EC 和 C 在人肠道菌群厌氧培养 24 h 后检测到两种主要代谢产物,3',4'-二羟基苯基-γ-戊内酯(M1)和 3',4',5'-三羟基苯基-γ-戊内酯(M2);EGC 培养 24 h 后检测到一种代谢产物 3',4',5'-三羟基苯基-γ-戊内酯。其中,ECG 和 EGCG 培养后也可以检测到上述 3 种代谢产物。人饮用绿茶后在血浆和尿中也检测到了 3',4',5'-三羟基苯基-γ-戊内酯、3',4'-二羟基苯基-γ-戊内酯和 3',5'-二羟基苯基-γ-戊内酯(M3)^[49-50]。Takagaki 和 Nanjo^[51]报道了 EC 和 C 在大鼠肠道菌群下的分解转化,采用 LC-MS 和 NMR 技术分离鉴定出了 4 种新的代谢产物:4-羟基-5-(3-羟基苯基)-戊酸、4-氧-5-(3,4-二羟基苯基)-戊酸、4-氧-5-(3-羟基苯基)-戊酸以及 1-(4-羟基苯基)-3-(2,4,6-三羟基苯基)-2-丙醇,对之前人们提出的 EC 和 C 的代谢途径进行了补充。

6 总结

儿茶素的体内药物代谢动力学研究揭示了其在体内的吸收、分布、代谢和排泄特点。儿茶素在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程仍然属于药物代谢动力学的研究范畴,也符合药物基本的体内处置规律。例如,儿茶素的甲基化与大部分黄酮类,酚酸类成分的甲基化相似,这种甲基化过程保证了药物一定程度的亲脂性,增加了其在体内的滞留时间和血浆蛋白结合率,并且有助于儿茶素的体内运转。儿茶素的磺酸化和葡萄糖醛酸化是典型的 II 相代谢酶反应,这种结合产物明显增加了儿茶素的水溶性,有利于儿茶素在体内的运输和排泄。儿茶素在肠道菌群作用的微生物降解,这与大部分的黄酮类成分、原花青素类成分的肠道降解相似,都会形成一系列的简单酚酸类成分,并且部分微生物降解产物还可以被吸收入血,经过尿液排泄。这些研究都表明儿茶素的体内药物代谢动力学过程与其他多酚类成分相似。

参考文献:

- [1] YOKOZAWA T, NAKAGAWA T, KITANI K. Antioxidative activity of green tea polyphenol in cholesterol fed rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(12): 3549-3552.

- [2] LAMBERT J D, YANG C S. Cancer chemopreventive activity and bioavailability of tea and tea polyphenols [J]. *Mutat Res Fund Mol M*, 2003, 523-524(1): 201-208.
- [3] LI Z, WANG Y, VANHOUTTE P M. Epigallocatechin gallate elicits contractions of the isolated aorta of the aged spontaneously hypertensive rat [J]. *Basic Clin Pharmacol*, 2011, 109(1): 47-55.
- [4] HATANO T, TSUGAWA M, KUSUDA M, et al. Enhancement of antibacterial effects of epigallocatechin gallate, using ascorbic acid [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(18): 3111-3116.
- [5] TIPOE G L, LEUNG T M, HUNG M W, et al. Green tea polyphenols as an anti-oxidant and anti-inflammatory agent for cardiovascular protection [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2007, 7(2): 135-144.
- [6] SABU M C, SMITHA K, KUTTAN R. Anti-diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 83(1-2): 109-116.
- [7] MURASE T, NAGASAWA A, SUZUKI J, et al. Beneficial effects of tea catechins on diet-induced obesity: stimulation of lipid catabolism in the liver [J]. *Int J Obes*, 2002, 26(11): 1459-1464.
- [8] STANGL V, LORENZ M, STANGL K. The role of tea and tea flavonoids in cardiovascular health [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2006, 50(2): 218-228.
- [9] LIN L C, WANG M N, TSENG T Y, et al. Pharmacokinetics of (-)-Epigallocatechin-3-gallate in conscious and freely moving rats and its brain regional distribution [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(4): 1517-1524.
- [10] CHEN L, LEE M J, LI H, et al. Absorption, distribution, and elimination of tea polyphenols in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(9): 1045-1050.
- [11] ZHANG L, HAN Y H, SHAN J J, et al. Simultaneous determination of seven catechins in rat plasma by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetics study [J]. *Anal Methods*, 2015, 7(22): 9415-9420.
- [12] ZHANG L, HAN Y, XU L, et al. The effects of co-administration of butter on the absorption, metabolism and excretion of catechins in rats after oral administration of tea polyphenols [J]. *Food Funct*, 2015, 6(7): 2249-2256.
- [13] LAMBERT J D, LEE M J, LU H, et al. Epigallocatechin-3-gallate is absorbed but extensively glucuronidated following oral administration to mice [J]. *J Nutr*, 2003, 133(12): 4172-4177.
- [14] DUBE A, NICOLAZZO J A, LARSON I. Assessment of plasma concentrations of (-)-epigallocatechin gallate in mice following administration of a dose reflecting consumption of a standard green tea beverage [J]. *Food Chem*, 2011, 128(1): 7-13.
- [15] SWEZEY R R, ALDRIDGE D E, LEVALLEY S E, et al. Absorption, tissue distribution and elimination of 4-³H-epigallocatechin gallate in beagle dogs [J]. *Int J Toxicol*, 2003, 22(3): 187-193.
- [16] ULLMANN U, HALLER J, DECOURT J P, et al. A single ascending dose study of epigallocatechin gallate in healthy volunteers [J]. *J Int Med Res*, 2003, 31(2): 88-101.
- [17] KIM S, LEE M J, HONG J, et al. Plasma and tissue levels of tea catechins in rats and mice during chronic consumption of green tea polyphenols [J]. *Nutr Cancer*, 2000, 37(1): 41-48.
- [18] XU L, LIANG Y H, CHEN X, et al. Hyperlipidemia affects the absorption, distribution and excretion of seven catechins in rats following oral administration of tea polyphenols [J]. *RSC Advances*, 2015, 5(119): 97988-97994.
- [19] SUGANUMA M, OKABE S, ONIYAMA M, et al. Wide distribution of [³H](-)-epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol in mouse tissue [J]. *Carcinogenesis*, 1998, 19(10): 1771-1776.
- [20] KOHRI T, NANJO F, SUZUKI M, et al. Synthesis of (-)-[4-³H]epigallocatechin gallate and its metabolic fate in rats after intravenous administration [J]. *J Agric Food Chem*, 2001, 49(2): 1042-1048.
- [21] MISAKA S, KAWABE K, ONOUE S, et al. Development of rapid and simultaneous quantitative method for green tea catechins on the bioanalytical study using UPLC/ESI-MS [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(1): 1-6.
- [22] CAI Y, ANAVY N D, CHOW H H. Contribution of pre-systemic hepatic extraction to the low oral bioavailability of green tea catechins in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(11): 1246-1249.
- [23] FU T, LIANG J, HAN G Z, et al. Pharmacokinetic study of the main antioxidant active components of tea polyphenols in rats following a single dose intravenous administration [J]. *Asian J Pharmacodyn Pharmacokinet*, 2009, 9(2): 144-150.
- [24] WANG C Y, LI Q S, HAN G Z, et al. LC-MS/MS for simultaneous determination of four major active catechins of tea polyphenols in rat plasma and its application to pharmacokinetics [J]. *Chinese Herbal Medicines*, 2010, 2(4): 289-296.
- [25] MASUKAWA Y, MATSUI Y, SHIMIZU N, et al. Determination of green tea catechins in human plasma using liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2006, 834(1/2): 26-34.
- [26] EL-HADY D A, EL-MAALI N A. Determination of catechin isomers in human plasma subsequent to green tea ingestion using chiral capillary electrophoresis with a high-sensitivity cell [J]. *Talanta*, 2008, 76(1): 138-145.
- [27] YANG C S, CHEN L, LEE M J, et al. Blood and urine levels of tea catechins after ingestion of different amounts of green tea by human volunteers [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998, 7(4): 351-354.
- [28] CHEN Y A, HSU K Y. Pharmacokinetics of (-)-epicatechin in rabbits [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(1): 149-154.
- [29] WU L, ZHANG Q L, ZHANG X Y, et al. Pharmacokinetics and blood-brain barrier penetration of (+)-catechin and (-)-epicatechin in rats by microdialysis sampling coupled to high-performance liquid chromatography with chemiluminescence detection [J]. *J Agri Food Chem*, 2012, 60(37): 9377-9383.
- [30] LEE M J, WANG Z Y, LI H, et al. Analysis of plasma and urinary tea polyphenols in human subjects [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995, 4(4): 393-399.
- [31] MATA-BILBAO M D E, ANDRÉS-LACUEVA C, ROURA E, et al. Absorption and pharmacokinetics of green tea catechins in beagles [J]. *Br J Nutr*, 2008, 100(3): 496-502.

- [32] RENOUF M, REDEUIL K, LONGET K, et al. Plasma pharmacokinetics of catechin metabolite 4'-O-Me-EGC in healthy humans [J]. *Eur J Nutr*, 50(7): 575-580.
- [33] MENG X, LEE M J, LI C, et al. Formation and identification of 4'-O-methyl(-)-epigallocatechin in humans[J]. *Drug Metab Dispos*, 2001, 29(6): 789-793.
- [34] MENG X F, SANG S M, ZHU N Q, et al. Identification and characterization of methylated and ring-fission metabolites of tea catechins formed in humans, mice, and rats[J]. *Chem Res Toxicol*, 2002, 15(8): 1042-1050.
- [35] ZHU B T, PATEL U K, CAI M X, et al. O-methylation of tea polyphenols catalyzed by human placental cytosolic catechol-o-methyltransferase[J]. *Drug Metab Dispos*, 2000, 28(9): 1024-1030.
- [36] OKUSHIO K, SUZUKI M, MATSUMOTO N, et al. Methylation of tea catechins by rat liver homogenates [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63(2): 430-432.
- [37] RUNGE-MORRIS M, KOCAREK T A, FALANY, C N. Regulation of the cytosolic sulfotransferases by nuclear receptors [J]. *Drug Metab Rev*, 2013, 45(1): 15-33.
- [38] SHALI N A , CURTIS C G , POWELL G M , et al .Sulphation of the flavonoids quercetin and catechin by rat liver [J]. *Xenobiotica*, 1991, 21(7): 881-893.
- [39] ANTONIO L , GRILLASCA J P, TASKINEN J, et al. Characterization of catechol glucuronidation in rat liver [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(2): 199-207.
- [40] LU H.Mechanistic studies on the phase II metabolism and absorption of tea catechins. *Toxicology*[D]. New Brunswick, Rutgers: The State University of New Jersey, 2002.
- [41] VAIDYANATHAN J B, WALLE T. Glucuronidation and sulfation of the tea flavonoid (-)-epicatechin by the human and rat enzymes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(8): 897-903.
- [42] LAMBERT J D, SANG S, YANG C S. Biotransformation of green tea polyphenols and the biological activities of those metabolites [J]. *Mole Pharm*, 2007, 4(6): 819-825.
- [43] SANG S, YANG C S. Structural identification of novel glucoside and glucuronide metabolites of (-)- epigallocatechin-3-gallate in mouse urine using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008, 22(22): 3693-3699.
- [44] XIAO J, HÖGGER P. Metabolism of dietary flavonoids in liver microsomes [J]. *Curr Drug Metab*, 2013, 14(4): 381-391.
- [45] CRESPI V, NANCOZ N, OLIVEIRA M, et al. Glucuronidation of the green tea catechins, (-)-epigallocatechin-3-gallate and (-)-epicatechin-3-gallate, by rat hepatic and intestinal microsomes[J]. *Free Radic Res*, 2004, 38(9): 1025-1031.
- [46] LU H, Meng X, Li C, et al. Glucuronides of tea catechins: enzymology of biosynthesis and biological activities [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(4): 452-461.
- [47] MESELHY M R, NAKAMURA N, HATTORI M. Bio-transformation of (-)-epicatechin 3-o-gallate by human intestinal bacteria [J]. *Chem Pharm Bull*, 1997, 45(5): 888-893.
- [48] SCHANTZ M, ERK T, RICHLING E. Metabolism of green tea catechins by the human small intestine [J]. *Biotechnol J*, 2010, 5(10): 1050-1059.
- [49] LI C, LEE M J, SHENG S, et al. Structural identification of two metabolites of catechins and their kinetics in human urine and blood after tea ingestion [J]. *Chem Res Toxicol*, 2000, 13(3): 177-184.
- [50] LI C, MENG X, WINNIK B, et al. Analysis of urinary metabolites of tea catechins by liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Chem Res Toxicol*, 2001, 14(6):702-707.
- [51] TAKAGAKI A, NANJO F. Catabolism of (+)-Catechin and (-)-Epicatechin by rat intestinal microbiota [J]. *J Agric food chem*, 2013, 61(20): 4927-4935.