

绿茶儿茶素抗菌最新及应用研究进展

张璐, 阮奔放*

浙江工业大学药学院, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年1月14日; 录用日期: 2026年2月20日; 发布日期: 2026年3月2日

摘要

表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是茶叶中的一种主要活性成分, 具有多种生物活性, 包括抗氧化、抗菌、抗病毒和免疫调节作用。大量的体外研究已经证实了其抗菌特性。随着临床抗生素的过度使用, 抗生素耐药性问题日益严重, 这凸显了开发新型抗菌剂的迫切需求。最近的研究表明绿茶儿茶素中的EGCG, 无论是单独使用还是与其他疗法联合使用, 其在对抗由耐药性革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌以及真菌引起的感染方面显示出巨大的潜力。这些结果突显了其作为候选抗菌剂的前景, 并为开发新的抗菌策略提供了重要依据。尽管其潜力巨大, 但EGCG的临床应用受到其生物利用度低以及易失活的限制。本综述总结了关于EGCG对耐药细菌最新进展, 并概述了提高其生物利用度的策略, 包括联合疗法, 分子修饰。讨论了未来的研究方向, 特别是优化策略将EGCG由体外研究向临床相关应用过渡, 并支持其作为抗耐药细菌与真菌感染潜在辅助治疗策略的发展。

关键词

表没食子儿茶素没食子酸酯, 耐药菌, 真菌, 分子修饰

Latest Research Progress and Application of Green Tea Catechins' Antibacterial Properties

Lu Zhang, Benfang Ruan*

College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou Zhejiang

Received: January 14, 2026; accepted: February 20, 2026; published: March 2, 2026

Abstract

Epigallocatechin gallate (EGCG) is a major active component in tea and possesses various biological

*通讯作者。

activities, including antioxidant, antibacterial, antiviral, and immunomodulatory effects. A large number of *in vitro* studies have confirmed its antibacterial properties. With the excessive use of clinical antibiotics, the problem of antibiotic resistance has become increasingly serious, highlighting the urgent need to develop new antibacterial agents. Recent studies have shown that EGCG in green tea, whether used alone or in combination with other therapies, demonstrates great potential in combating infections caused by antibiotic-resistant Gram-positive bacteria, Gram-negative bacteria, and fungi. These results highlight its potential as a candidate antibacterial agent and provide important basis for the development of new antibacterial strategies. Although its potential is significant, the clinical application of EGCG is limited by its low bioavailability and susceptibility to inactivation. This review summarizes the latest progress on EGCG in resistant bacteria and outlines strategies to improve its bioavailability, including combination therapy and molecular modification. The future research directions are discussed, particularly the optimization strategies to transition EGCG from *in vitro* research to clinical-related applications and support its development as a potential auxiliary treatment strategy for anti-resistant bacterial and fungal infections.

Keywords

Epigallocatechin Gallate, Drug-Resistant Bacteria, Fungi, Molecular Modification

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

自 1928 年青霉素被发现以来, 抗生素通过有效治疗传染病和抑制细菌生长, 改变了现代医学的发展方向[1][2]。在现代临床应用中, 抗生素广泛用于治疗细菌感染, 然而, 细菌逐渐出现了多种抑制抗生素的方式, 即耐药性。例如, 细菌可以通过抑制药物摄取、增加药物排泄(外排泵)、修饰药物靶标的结构或功能, 甚至直接灭活药物等途径, 减弱药物的作用, 从而产生抗生素耐药性[3]。真菌与人类同属真核生物, 其细胞结构和生理代谢机制与人类相似, 因此, 能够抑制真菌蛋白质、DNA 或 RNA 合成的真菌药物, 很可能对患者产生类似的效果[4], 但真菌药物也存在抗菌谱窄、体内毒性较大、治疗时间长以及真菌对现有药物耐药性高等问题[5][6]。抗生素耐药性问题不仅导致治疗困难, 还可能造成无法治愈, 增加人类因耐药菌株感染而死亡的风险。因此, 迫切需要找到新型药物来治疗因耐药菌株感染而无法治愈的疾病, 而新型抗菌药物的缺乏问题也十分显著[7]。

新型抗菌化合物可从天然产物中提取, 天然产物已成为针对致病细菌的有效疗法, 仍然是发现新型抗生素的主要途径之一[8]。天然产物(NPs)在发现新的抗生素方面发挥着关键作用, 它们可以绕过细菌的穿透性障碍[9]。天然药物抗菌分子通过中和或灭活病原体的耐药机制和毒力特性来对抗耐药微生物, 例如生物碱、有机硫化物、酚类、类黄酮、香豆素和萜烯等天然分子具有广泛的抗菌活性和耐药性[10]。在绿茶中, 人们发现了四种主要的儿茶素(多酚): EC、ECG、EGC 和 EGCG。其中 ECG、EGC 和 EGCG 已被证明对多种生物体具有抗菌作用, 并表现出多种抗菌机制, 而含量最多的 EGCG 则通过多种方式抑制细菌生长, 包括: 与表面蛋白相互作用, 破坏细胞膜; 分解必需代谢物; 抑制相关酶; 诱导 ROS 应激; 改变细胞壁结构; 以及分离细胞质等[11]。

EGCG 在预防和治疗细菌感染方面具有巨大潜力, 但其生物利用度低、在生理环境下易分解以及体内吸收缓慢的特点限制了其在临床上的应用[12]。最近的研究采用结构修饰的方式, 改善 EGCG 的生物利用度、稳定性和治疗效果, 如通过结构修饰合成更多基于 EGCG 的类似物或前体药物, 以找到更有效、

稳定和特异的活性分子；通过在 EGCG 中引入脂溶性基团，改善其脂溶性、稳定性和生物利用度，并增强其生物活性[13]。

本文综述了国内外最近关于绿茶儿茶素中的 EGCG 单独使用或与抗菌药物联合使用对革兰氏细菌、真菌及其产生的耐药菌的活性研究现状，展示出 EGCG 具有抑制和治疗耐药菌的潜力。EGCG 本身也存在一些问题。近期，人们通过对其进行结构修饰改善 EGCG 的抗菌活性，并将其应用于抗菌研究。本文旨在综述 EGCG 的抗菌活性，以及应用优化策略的研究进展，并对其进行展望，以期为进一步探索 EGCG 的抗菌机制及其应用、寻找治疗细菌感染的药物或辅助治疗药物的发展方向提供参考。

2. EGCG 的直接抗菌活性

早期进行了大量研究来评估绿茶提取物的抗菌活性，并可能对许多生物体有效，其中包括革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、真菌等，最具代表性的细菌是产生耐药菌的细菌，例如 MRSA、ESBL、碳青霉烯类耐药肠杆菌，真菌包括念珠菌、毛癣菌等。这些菌株都是临床分离出的多重耐药菌株，对人体存在潜在的致病和感染威胁[3]。绿茶儿茶素对耐药菌表现出的有效性表明，其作为抗菌药物抑制多重耐药菌具有可行性。

2.1. 抗菌活性研究

近年来，表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)的抗菌活性受到了广泛关注。已有研究针对多种与既往研究相同的临床相关病原体开展了抑菌检测，EGCG 对多种临床相关病原体表现出差异化的抗菌活性，其中对致病真菌及革兰阳性菌的抑制效果最为显著。对临床分离的皮肤癣菌，其 MIC 低至 2~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [14]；对念珠菌菌株，MIC 为 7.81~15.63 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [15] (见表 1)；对金黄色葡萄球菌(包括耐药相关菌株)，其抑菌活性介于 7.81~62.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [16] (见表 1)，揭示 EGCG 对皮肤及黏膜相关感染中具有潜在应用价值。

Table 1. The MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) of EGCG against *Candida* species and clinical dermatophyte isolates [14] [15]
表 1. EGCG 对念珠菌属及临床皮肤癣菌分离株的 MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) [14] [15]

微生物	EGCG ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
	MIC
都柏林念珠菌(CDC 27963)	15.63
白色念珠菌(CDC 27974)	15.63
光滑念珠菌(CDC 27845)	15.63
白色念珠菌(CDC 28304)	7.81
光滑念珠菌(CDC 28398)	15.63
都柏林念珠菌(CDC 28551)	7.81
白色念珠菌(ATCC 24433)	15.63
光滑念珠菌(ATCC 15126)	15.63
犬小孢子菌(13)	2
须发癣菌(11)	4
红色毛癣菌(11)	2

Table 2. The MIC ($\mu\text{g/ml}$) of EGCG against Gram-positive and Gram-negative bacteria [16]-[22]
表 2. EGCG 对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的 MIC ($\mu\text{g/ml}$) [16]-[22]

微生物	EGCG ($\mu\text{g/mL}$)
	MIC
铜绿假单胞菌 PAO1	256~512 $\mu\text{g/ml}$
铜绿假单胞菌临床分离株	64~512 $\mu\text{g/ml}$
鲍曼不动杆菌临床分离株	64~512 $\mu\text{g/ml}$
金黄色葡萄球菌	7.81~62.5 $\mu\text{g/mL}$
志贺氏菌	400 $\mu\text{g/mL}$
副溶血性弧菌	128 $\mu\text{g/mL}$
单核细胞增生李斯特菌	200 $\mu\text{g/mL}$
空肠弯曲菌	32 $\mu\text{g/mL}$

相较之下, EGCG 对高耐药革兰阴性菌的单药抑菌活性相对有限。针对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌及外排泵耐药铜绿假单胞菌[17] [18], 其体外 MIC 范围为 64~512 $\mu\text{g/mL}$ (见表 2), 抑菌效力较低, 但仍显示出一定的抑制作用, 为其作为耐药感染辅助治疗候选分子提供了实验依据。此外, 在抗生素滥用加剧食源性细菌耐药性的背景下, EGCG 作为天然产物对多种食源性致病菌亦表现出抑制潜力, 其对空肠弯曲菌[19]、李斯特菌[20]、志贺氏菌[21]和副溶血性弧菌[22]的 MIC 分别为 32 $\mu\text{g/mL}$ 、400 $\mu\text{g/mL}$ 、400 $\mu\text{g/mL}$ 和 128 $\mu\text{g/mL}$ (见表 1)。

2.2. 抗菌活性研究总结

近年来的相关研究不断表明, EGCG 的抗菌机制是通过氢键或疏水相互作用, 将其酚羟基或苯环与细菌细胞膜上的脂质分子结合, 破坏细胞膜的完整性, 导致细胞内物质泄漏, 最终导致细胞死亡。革兰氏阴性菌(GNB)的细胞壁中存在脂多糖层[23]。脂多糖层作为细菌细胞的保护屏障, 阻碍亲水性 EGCG 的渗透, 使其对部分革兰阴性耐药菌的单药活性有限, 但其对真菌、革兰阳性菌及食源性病原体的广谱抑制特性, 结合其良好的天然来源优势, 使其在抗感染辅助治疗及新型抗菌策略开发中具有进一步研究和应用的潜力。

3. EGCG 的协同抗菌作用

联合用药目前是治疗耐药细菌感染的主流策略, 相较于单一抗生素治疗, 它能够降低单药的使用剂量。早期研究发现绿茶儿茶素与多种抗生素存在显著的协同抗菌作用。在革兰氏阳性菌中, 绿茶儿茶素与四环素联用, 可增强对金黄色葡萄球菌和表皮链球菌的抗菌效果; 与青霉素联用, 可增强对表皮链球菌的抑菌活性[24]-[26]。针对 MRSA, 绿茶儿茶素可分别与青霉素、苯唑西林和氨苄西林等联合使用时, 呈现协同抗菌效应[27]-[30]。在革兰氏阴性菌的研究中, 绿茶儿茶素与氯霉素、环丙沙星和头孢噻肟联用, 对具有不同耐药表型的大肠杆菌分离株(包括产生超广谱 β -内酰胺酶的菌株)表现出了协同抗菌活性[31] [32]。除了对革兰氏细菌有协同作用外, 绿茶儿茶素类对真菌也有协同作用。EGCG 增强了两性霉素 B 或氟康唑对真菌敏感和耐药的白色念珠菌的抗真菌作用[33]。

3.1. 协同抗菌活性研究

近年来, EGCG 联合用药的研究逐步展开。研究以抗生素敏感性测定确定最小抑菌浓度(MIC), 然后结合棋盘法计算联合抑菌浓度指数(FICI), 以评估联合用药的效果。两种方法的结合能够更精确地量化 EGCG 对增强抗生素抗菌作用的贡献。近期的研究逐渐表明, EGCG 对多种临床难治性革兰阴性菌具有基础抑菌能力。针对碳青霉烯耐药的鲍曼不动杆菌[17]、外排泵介导耐药的铜绿假单胞菌[18]、对亚胺培南耐药及对头孢他啶耐药的肺炎克雷伯菌等临床分离株的检测显示[34][35], 在单一用药时对上述的临床耐药菌的抑制率较高, 未表现出良好的抑制临床耐药菌的效果, 但 EGCG 在高度耐药菌群中仍具有一定的抗菌作用, 为其进一步作为辅助剂的研究奠定基础。在联合用药实验中, EGCG 能够明显增强传统抗生素的活性。在一定浓度下的 EGCG 与不同的抗生素联用时(见表 3~5), 对不同的临床耐药菌株的抑制效果大幅下降, 并与氟康唑及酮康唑抗真菌药联合时的抑制效果同样显著降低(见表 6)[15]。这些结果系统地证明了 EGCG 能够有效抑制多重耐药菌对现有抗生素的敏感性, 其同样能够增强多类抗真菌药物的效力, 提示其在真菌耐药形势加剧的背景下具有潜在的临床应用价值。

Table 3. The MIC values ($\mu\text{g/ml}$) of EGCG alone and in combination with antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* [17] [18]

表 3. 单独使用 EGCG 以及其与抗生素联合使用时, 对铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的 MIC 值($\mu\text{g/ml}$) [17] [18]

鲍曼不动杆菌及分离株	化合物	单独使用抗生素或与 EGCG 联用的最小抑菌浓度(MIC, $\mu\text{g/ml}$)						
		ATM	CAR	CAZ	MEM	CIP	GEN	TET
ATCC19606, AB0057, AB1204, AB047, MA309	none	16~256	64~256	16~256	0.5~128	1~128	8~256	1~128
	EGCG	0.25~0.5	0.25~1	0.25~0.5	0.25~0.5	0.25~0.5	0.25~0.5	0.25~1
铜绿假单胞菌及分离株	化合物	单独使用抗生素或与 EGCG 联用的最小抑菌浓度(MIC, $\mu\text{g/ml}$)						
		Azt	Cef	Cip	Cam	Tcn	Doxy	ChlTc
PAO1, NY93, 97, 100, 102, 214, 215, 219, 220, 221	none	2~32	0.5~512	0.25~32	2~256	2~32	4~32	4~64
	EGCG	0.25~8	0.25~64	0.25~64	0.25~16	0.25~4	0.25~4	0.25~2

Table 4. The MIC values (in $\mu\text{g/ml}$) of EGC used alone and in combination with CAZ against *Klebsiella pneumoniae* [34]

表 4. 单独使用 EGC 以及其与 CAZ 联合使用时对肺炎克雷伯菌的 MIC 值($\mu\text{g/ml}$) [34]

微生物	化合物	CAZ	EGCG	EGCG (2~4 $\mu\text{g/ml}$)
肺炎克雷伯菌	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	0.064 $\mu\text{g/ml}$	>512 $\mu\text{g/ml}$	0.023 $\mu\text{g/ml}$

Table 5. The MIC values (in $\mu\text{g/ml}$) of EGCG used alone and in combination with imipenem for 12 samples of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (IRKP) bacteria [35]

表 5. 单独使用 EGCG 以及其与亚胺培南(Imipenem)联合使用对 12 个耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(IRKP)样本的 MIC 值($\mu\text{g/ml}$) [35]

肺炎克雷伯菌及 IRKP 菌株	化合物	EGCG	Imipenem	0.25×MIC EGCG
ATCC and 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	300~650 $\mu\text{g/ml}$	1~32 $\mu\text{g/ml}$	0.06~4 $\mu\text{g/ml}$

Table 6. The MIC values (in $\mu\text{g/ml}$) of EGCG used alone and when combined with fluconazole (FLC) and ketoconazole (KTC) for free yeast cells [15]**表 6.** 单独使用 EGCG 以及其与氟康唑(FLC)和酮康唑(KTC)联合使用时, 对游离态念珠菌细胞的 MIC 值($\mu\text{g/ml}$) [15]

念珠菌株及分离株	化合物	FLC	KTC	EGCG	FLC (联合)	KTC (联合)
都柏林氏菌(CDC 27963)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	4~64	4~32	1.95~3.9	1~8	1~8
白念珠菌(CDC 27974)						
光滑念珠菌(CDC 27845)						
白念珠菌(CDC 28304)						
光滑念珠菌(CDC 28398)						
都柏林氏菌(CDC 28551)						
白念珠菌(ATCC 24433)						
光滑念珠菌(ATCC 15126)						

3.2. 协同抗菌活性研究总结

总体来看, EGCG 在对耐药革兰氏阴性菌及真菌的单药活性有限, 其 MIC 较高, 但与抗菌药物联合时表现出显著协同增效, 可提升抗菌效果、降低药物剂量及毒副作用。这种协同作用涉及多种调控抑菌作用, 从而增强抗菌治疗的整体有效性。EGCG 的“天然多酚助力老药再利用”策略为耐药菌及真菌感染提供了可量化、可转化的精准治疗新途径。未来研究应聚焦其协同机制、体内药效及与其他抗菌药物或天然多酚的联合潜力, 为临床应用提供证据支撑[36] [37]。

4. 限制因素与优化策略

绿茶儿茶素中的多酚羟基物质 EGCG 是重要的活性分子, 其多酚结构易在碱性或中性介质中发生去质子化反应, 从而迅速失活, 并存在脂溶性差、生物利用度低、在生理环境下易分解以及体内吸收缓慢等缺点, 这不仅降低了其生物活性和利用率, 还限制了其在临床应用中的发展[12]。但如果对药物分子结构进行修饰, 不仅可以显著改变药物的稳定性, 还可以提高药物的生物利用度等性质, 结构修饰的优越性使其常用于修饰药物分子。EGCG 具有丰富的没食子酸基团, 这使得它具有良好的亲水性, 但亲脂性较差, 而多酚羟基显示出极好的化学改性的可能性。因此, 采用不同的基团修饰 EGCG, 能赋予其衍生物新的生理功能, 能够提升稳定性, 也能使生物利用得到显著改善, 从而扩展了其适用范围[38]。最近的 EGCG 抗菌研究主要采用脂溶性基团的修饰, 将亲脂性基团接至 EGCG 以改善其脂溶性。通过将烷基酯和乙酰化衍生物与 EGCG 分子结合, 可以进行脂溶性改性修饰, 从而改善 EGCG 的脂溶性、稳定性和生物利用度, 并提高衍生物的生物利用度和生物活性[39] [40]。

EGCG 酯化产物可通过化学或酶促方法制备。在化学酯化过程中, 将 EGCG 和酰基配体在溶剂中以碱性试剂作为催化剂, 并加热反应一段时间后, 进行后处理以得到反应产物。该反应受试剂类型、反应物摩尔比、反应温度和反应时间等因素的影响[38]。在化学酯化过程中, 引入短链脂肪酸碳链和长链脂肪酸碳链具有挑战性, 因为空间位阻和其他因素会影响反应效果。相比之下, 酶法修饰通过酶催化 EGCG 与不同酯之间的酯交换反应, 从而产生 EGCG 衍生物[41]。酶法修饰具有多种优势, 例如反应条件温和、反应过程直接、试剂毒性低、区域选择性较低, 以及通过简单的过滤和膜分离实现酶的分选[42] [43]。常用的酶包括脂肪酶、蛋白酶和酰基转移酶[44]。脂肪酶是对酚类化合物进行酰化的首选催化剂, 因为其具有优异的区域选择性和催化效率[45] [46]。

EGCG 酯化修饰不仅提高了其稳定性, 还增加了脂溶性[47], 其酯衍生物对细胞膜的亲和力更强, 吸收能力更佳。然而, EGCG 酯衍生物在生理条件下不稳定, 内源性酯酶可以快速将其分解[48]。过多地将酰化修饰引入到 EGCG 中, 会增加其亲脂性基团, 从而影响其在临床前研究中的应用。EGCG 的多羟基

结构使其具有相当大的极性。而烷基链修饰能使 EGCG 具有两亲性, 且烷基链与细菌膜的磷脂类似[39], 这能促进 EGCG 与细胞膜相互作用, 增加细胞膜的渗透性并提高分子的稳定性。此外, 研究表明, 醚键对细胞内酯酶的水解具有抗性, 这使得 EGCG 的酯类衍生物具有比 EGCG 更高的稳定性。

4.1. 活性研究

表儿茶素没食子酸酯(EGCG)的衍生物可通过化学合成或脂肪酶催化的酯交换反应进行制备。通过这两种方式合成了 EGCG 衍生物, 包括饱和脂肪酸单酯、不饱和脂肪酸酯、二辛酰基酯在内的 EGCG O-酰基衍生物[39], 以及 EGCG 烷基醚衍生物(4"-CnEGCG 衍生物)[40](见图 1)。烷基化和酯化修饰为 EGCG 衍生物引入了较长的烷基链或不饱和键。这些结构改变显著增强了 EGCG 衍生物的亲脂性。4"-C14/C16 EGCG (1 $\mu\text{g/mL}$)烷基醚衍生物对大肠杆菌和枯草芽孢杆菌的抑制率均超过 99%, 表明长链烷基修饰可显著增强其抑菌效力。EGCG O-酰基衍生物(见图 1)在不同病原体中呈现差异化活性, 其中二辛酸酯(C8 \times 2)和棕榈酸酯(C16)对金黄色葡萄球菌(包括 MSSA 和 MRSA)(表 7)的 MIC 明显优于 EGCG (MIC = 128 $\mu\text{g/ml}$)。进一步分析表明, EGCG O-酰基衍生物对革兰氏细菌的抗菌活性为 EGCG 的数倍(表 8, 表 9)。亲脂性的 EGCG 衍生物对细胞膜的亲和力显著增强, 能穿透磷脂双层进入细胞以实施抑制作用[39]。此外, EGCG 酰基衍生物对念珠菌、新型隐球菌和曲霉菌的抗真菌活性亦增强, 其 MIC 提升 2~4 倍(表 10)。

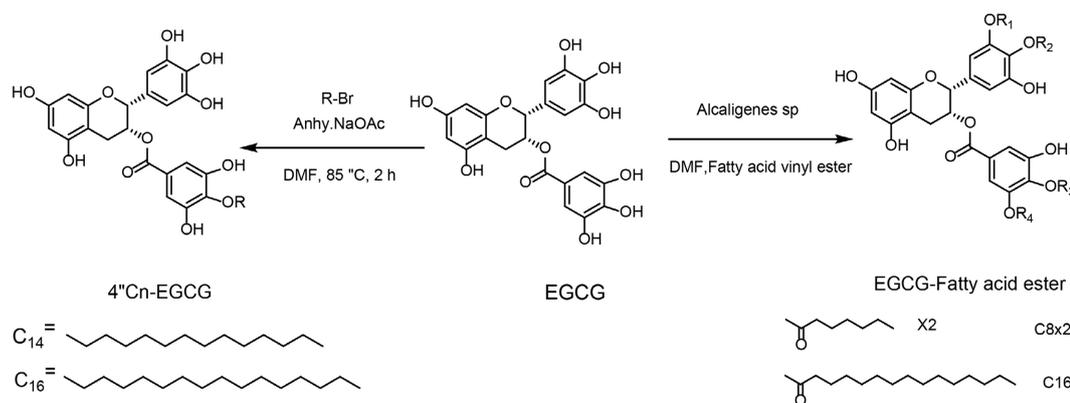


Figure 1. Chemical methods for the synthesis of EGCG derivatives and lipase-catalyzed methods

图 1. EGCG 衍生物合成的化学法与脂肪酶催化法

EGCG 的亲脂性衍生物, 特别是通过引入较长的烷基链或不饱和键进行修饰的衍生物, 表现出了显著的抗革兰氏阳性菌及真菌活性。这些研究结果为开发新型抗微生物药物提供了重要的理论支持, 特别是在治疗耐药菌和耐药真菌方面具有广阔的应用前景。

4.2. 机制研究

几乎所有的人类细菌感染都是由产生生物膜的微生物引起的, 因此开发能够同时对抗耐药微生物和生物膜形成者的分子至关重要。药物可以通过与细菌生物膜作用起到的抑制细菌生长作用, 对于 EGCG 亲水性的分子, 采用亲脂性的长烷基链或不饱和键修饰基团增强其与膜磷脂内层的相互作用, 并引起细胞膜破坏。与 EGCG 相比, EGCG 亲脂性的衍生物能更有效地抑制生物膜的形成, 特别是 EGCG 烷基醚衍生物, 它通过破坏细菌细胞膜来影响细菌, 并且比未修饰的 EGCG 对生物膜的破坏性更强[40]。EGCG 不仅能抑制细菌生物膜的形成, 还可在细菌内部发生自氧化反应, 产生大量 ROS (如超氧化物、单态氧、羟基自由基和 H_2O_2), 通过单电子转移过程与氧气反应, 产生 EGCG 自由基和超氧阴离子自由基($\text{O}_2^{\bullet-}$)。EGCG 分子还可以进一步被 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 和氧气氧化, 形成 O-醌结构并释放大量 H_2O_2 。在细菌内部产生的自由

基促进细胞内氧化应激, 并触发细菌细胞膜上的脂质过氧化, 导致细胞死亡, 从而有效杀菌[49][50]。当采用 DCFH-DA 检测 4"-C14 EGCG 和 4"-C16 EGCG 对大肠杆菌和枯草杆菌显示出强荧光信号, 表明 EGCG 烷基醚衍生物的结构修饰不会损害其 ROS 产生能力, 反而会增强 ROS 产生能力。ROS 可以与蛋白质、脂质和 DNA 等多种生物大分子发生反应, 导致细菌细胞死亡, 因此 ROS 的生成可能是 4"-C14 EGCG 和 4"-C16 EGCG 表现其抗菌活性的方式之一[40]。

Table 7. The minimum inhibitory concentration of EGCG derivatives against *Staphylococcus aureus* [39]

表 7. EGCG 类衍生物对金黄色葡萄球菌的最小抑菌浓度[39]

微生物	MIC: $\mu\text{g/ml}$		
	EGCG 及其衍生物		
	C8 \times 2	C16	EGCG
甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (NCTC8325, ATCC12600、25923、29213)	4~16	8~16	128
甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(R1-R5*)	8	16	>128
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(ATCC43300)	16	16	>128
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(R1-R7*)	4~32	8~32	>128

Table 8. The antibacterial activity of C16 against Gram-positive bacteria [39]

表 8. C16 对革兰氏阳性菌的抗菌活性[39]

微生物	MIC: $\mu\text{g/ml}$	
	C16	EGCG
枯草芽孢杆菌 ATCC6051	16	64
蜡样芽孢杆菌 ATCC14579	16	64
表皮葡萄球菌 ATCC14990	8	128
肺炎链球菌 ATCC49619	16	32
化脓性链球菌 ATCC19615	64	128
无乳链球菌 ATCC13813	64	128
粪肠球菌 ATCC29212	16	256
黄单胞菌 ATCC9341	32	128

Table 9. Antibacterial activity of C16 against Gram-negative bacteria [39]

表 9. C16 对革兰氏阴性菌的抗菌活性[39]

微生物	MIC: $\mu\text{g/ml}$	
	C16	EGCG
脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌 ATCC49226、卡他莫拉菌、空肠弯曲菌 ATCC33291、幽门螺杆菌 ATCC43504	8~64	8~128
流感嗜血杆菌 ATCC49766、大肠杆菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC13883、产气克雷伯菌 ATCC8724、弗雷德里克氏枸橼酸杆菌 ATCC8090、盲肠杆菌 ATCC13047、产气肠杆菌 ATCC13048、奇异变形杆菌 ATCC29906、普通变形杆菌 ATCC13315、耐酸莫拉氏菌 ATCC13880、泰氏鼠伤寒沙门氏菌 IID1000、结肠炎耶尔森菌 ATCC9610、水疱梭菌 ATCC7966、铜绿假单胞菌 ATCC7700、荧光假单胞菌 ATCC8750、耐粘质斯氏单胞菌 ATCC13637	64	256

Table 10. The antifungal activity of EGCG and its derivatives [39]**表 10.** EGCG 及其衍生物的抗真菌活性[39]

微生物	EGCG 及其衍生物(MIC: $\mu\text{g/ml}$)		
	C8 \times 2	C16	EGCG
白色念珠菌 ATCC24433	32	32	64
副光滑念珠菌 ATCC22019	16	16	64
热带念珠菌 ATCC750	32	32	64
克鲁塞氏念珠菌 ATCC6258	16	16	64
光滑念珠菌 ATCC90030	16	16	32
新型隐球菌 ATCC90112	116	16	64
烟曲霉	32	32	64

5. 结论

在当今时代, 抗生素在治疗细菌感染方面得到了广泛应用。然而, 由于在临床治疗过程中大量使用抗生素, 导致微生物产生了多种抑制抗生素药物的机制, 从而出现了耐药(DR)和耐多药(MDR)菌株, 使得传统抗生素的效果下降甚至失效[22]。为解决抗生素耐药性问题, 目前迫切需要找到替代抗生素的药物来治疗细菌感染。许多天然提取物都表现出了良好的抗菌效果, 其中一些研究发现绿茶的提取物儿茶素对多种革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌(如大肠杆菌、沙门氏菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌等)以及某些真菌(如白色念珠菌)的体外活性检测证实了绿茶儿茶素的抗菌作用[3]。早期的研究也存在一些问题, 抗菌检测方法并不完全遵循抗菌药物敏感性测定标准, 结果显示方式多样, 评估难度较高, 并且使用的都是粗产品提取物无法说明具体那种物质起作用、缺乏对具体抗菌物质的了解等。但为后续研究提供了基础数据, 证明了茶叶中存在对细菌有抑制作用的成分。随着提取与分离技术的不断发展, 从绿茶的提取物中分离出了多种具有抗菌作用的物质, 如 EC、ECG、EGC、EGCG 等, 其中 ECG、EGC 和 EGCG 已被证明对多种微生物具有抗菌作用, 并通过多种机制发挥抑制效应。其中含量最多的 EGCG 则通过多种机制抑制细菌生长, 表现出了突出的抗菌活性[11]。

近期研究基于 CLSI 标准抗菌药物敏感性检测体系, EGCG 抗菌检测所涵盖的多种耐药革兰氏菌及真菌的研究层出不穷。单一用药的 EGCG 对多数革兰氏耐药菌的抑制浓度较高, 而其作为多酚羟基物质, 在含量过高时溶解度降低, 易出现未溶解的固体物质, 并在较高浓度下, 酸性体系会影响检测的准确性, 不足以显示对耐药菌有显著的抑制作用。与革兰氏细菌高浓度相比, EGCG 的对真菌的抑制浓度较低, 且不会因浓度过高而出现药物无法溶解的问题, 具有更高的研究价值。此外, EGCG 不仅能与抗生素联合用药可以显著降低抑制浓度, 还能与氟康唑和酮康唑等真菌药物协同作用, 对真菌属展现出显著的抗菌活性。在联合用药时可有多重抗菌机制的协同作用, 不仅能够有效应对因抗生素耐药而引起的革兰氏耐药菌感染和治愈难的问题, 并且可有效降低抗真菌药物的使用剂量, 从而大幅度减少真菌药物的毒性, 提高药物的安全性, 显示出联合治疗的未来趋势。

EGCG 的研究为其实际抗菌应用提供了理论基础, 然而 EGCG 作为儿茶素的活性分子, 其特殊的多酚结构存在诸多问题, 限制其在抗菌的研究进展。EGCG 的多酚结构展示出亲水的特性, 而细胞膜的磷脂具有亲脂的特性, 为提高 EGCG 的抗菌活性, 最近采取亲脂性的结构修饰的优化策略。EGCG 的酯化修饰能提高其脂溶性和膜亲和力, 从而改善吸收能力[47]。随着酰基链长度的增加, EGCG 衍生物的抗菌活性逐渐增强。但烷基不宜过长, 过长会引起 EGCG 酰化衍生物之间的亲和力变化[51], 适宜的长度有

利于提高对于细胞膜的破坏作用, 起到杀菌的效果, 并且在生理条件下 EGCG 酰化衍生物易被内源性酯酶水解, 且过度酰化可能削弱溶解性并限制临床前应用[48]。相比之下, 烷基醚化修饰在保留 EGCG 多羟基极性的同时赋予分子两亲性, 其烷基链与细菌膜磷脂相似, 可增强膜相互作用和通透性[38]。此外, 醚键对酯酶水解具有更强耐受性, 使烷基醚衍生物在稳定性和抗菌应用潜力方面优于酯类衍生物。脂溶性结构优化策略能够在一定程度上有效提高 EGCG 的稳定性、生物利用度和亲脂性, 同时通过破坏细菌细胞膜, 增加 ROS 的产生, 从而引起细胞内氧化应激, 显著增强抗菌活性, 能更有效地治疗由耐药菌株引起的感染。

绿茶儿茶素中的 EGCG 及其衍生物在革兰氏细菌和真菌, 包括多种耐药菌株中展现出明确的抗菌活性。未来的研究应投入更多的精力进行药物分子修饰, 探究优化策略的药代动力学和治疗效果及其生物利用度等效应的改善。优化策略将有助于推动 EGCG 由体外研究向临床相关应用过渡, 并支持其作为抗耐药细菌与真菌感染潜在辅助治疗策略的发展。

参考文献

- [1] Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., *et al.* (2022) Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis. *The Lancet*, **399**, 629-655. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02724-0)
- [2] Fleming, A. (2001) On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to Their Use in the Isolation of B. Influenzae. 1929. *Bulletin of the World Health Organization*, **79**, 780-790.
- [3] Reygaert, W.C. (2014) The Antimicrobial Possibilities of Green Tea. *Frontiers in Microbiology*, **5**, Article No. 434. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00434>
- [4] Curto, M.Á., Butassi, E., Ribas, J.C., Svetaz, L.A. and Cortés, J.C.G. (2021) Natural Products Targeting the Synthesis of B(1,3)-D-Glucan and Chitin of the Fungal Cell Wall. Existing Drugs and Recent Findings. *Phytomedicine*, **88**, Article ID: 153556. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153556>
- [5] 初芍洁, 郑岩, 苏霜霜, 等. 天然来源抗真菌药物的研究进展[J]. *药学报*, 2025, 60(1): 48-57.
- [6] 曾芳芳, 刘颖. 棘白菌素类抗真菌药不良反应文献分析[J]. *国外医药(抗生素分册)*, 2023, 44(2): 123-126.
- [7] Moore, B.S., Carter, G.T. and Brönstrup, M. (2017) Editorial: Are Natural Products the Solution to Antimicrobial Resistance? *Natural Product Reports*, **34**, 685-686. <https://doi.org/10.1039/c7np90026k>
- [8] Wright, G.D. (2017) Opportunities for Natural Products in 21st Century Antibiotic Discovery. *Natural Product Reports*, **34**, 694-701. <https://doi.org/10.1039/c7np00019g>
- [9] Lewis, K. (2012) Recover the Lost Art of Drug Discovery. *Nature*, **485**, 439-440. <https://doi.org/10.1038/485439a>
- [10] Fernandes, E.S., da Silva Figueiredo, I.F., Monteiro, C.R.A.V. and Monteiro-Neto, V. (2023) Antimicrobial and Anti-Infective Activity of Natural Products—Gaining Knowledge from Novel Studies. *Antibiotics*, **12**, Article No. 1051. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061051>
- [11] Xu, F., Lv, Y., Zhong, Y., Xue, Y., Wang, Y., Zhang, L., *et al.* (2021) Beneficial Effects of Green Tea EGCG on Skin Wound Healing: A Comprehensive Review. *Molecules*, **26**, Article No. 6123. <https://doi.org/10.3390/molecules26206123>
- [12] 李晓阳, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯抗癌分子机制及其应用的研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(13): 3217-3229.
- [13] Forester, S.C. and Lambert, J.D. (2015) The Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor, Tolcapone, Increases the Bioavailability of Unmethylated (-)-Epigallocatechin-3-Gallate in Mice. *Journal of Functional Foods*, **17**, 183-188. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.05.012>
- [14] Park, B.J., Taguchi, H., Kamei, K., Matsuzawa, T., Hyon, S. and Park, J. (2011) *In Vitro* Antifungal Activity of Epigallocatechin 3-*o*-Gallate against Clinical Isolates of Dermatophytes. *Yonsei Medical Journal*, **52**, 535-538. <https://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.3.535>
- [15] Behbehani, J.M., Irshad, M., Shreaz, S. and Karched, M. (2019) Synergistic Effects of Tea Polyphenol Epigallocatechin 3-*O*-Gallate and Azole Drugs against Oral Candida Isolates. *Journal de Mycologie Médicale*, **29**, 158-167. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.01.011>
- [16] Knidel, C., Pereira, M.F., Barcelos, D.H.F., Gomes, D.C.d.O., Guimarães, M.C.C. and Schuenck, R.P. (2019) Epigallocatechin Gallate Has Antibacterial and Antibiofilm Activity in Methicillin Resistant and Susceptible *Staphylococcus*

- aureus* of Different Lineages in Non-Cytotoxic Concentrations. *Natural Product Research*, **35**, 4643-4647. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1698575>
- [17] Lee, S., Razqan, G.S.A. and Kwon, D.H. (2017) Antibacterial Activity of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) and Its Synergism with β -Lactam Antibiotics Sensitizing Carbapenem-Associated Multidrug Resistant Clinical Isolates of *Acinetobacter Baumannii*. *Phytomedicine*, **24**, 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.11.007>
- [18] Kanagaratnam, R., Sheikh, R., Alharbi, F. and Kwon, D.H. (2017) An Efflux Pump (MexAB-OprM) of *Pseudomonas Aeruginosa* Is Associated with Antibacterial Activity of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG). *Phytomedicine*, **36**, 194-200. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.10.010>
- [19] Kitichalermkiat, A., Katsuki, M., Sato, J., Sonoda, T., Masuda, Y., Honjoh, K., *et al.* (2020) Effect of Epigallocatechin Gallate on Gene Expression of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **22**, 854-859. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.06.006>
- [20] Du, W., Zhou, M., Liu, Z., Chen, Y. and Li, R. (2018) Inhibition Effects of Low Concentrations of Epigallocatechin Gallate on the Biofilm Formation and Hemolytic Activity of *Listeria Monocytogenes*. *Food Control*, **85**, 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.09.011>
- [21] Zhang, Y., Zhang, Y., Ma, R., Sun, W. and Ji, Z. (2023) Antibacterial Activity of Epigallocatechin Gallate (EGCG) against *Shigella Flexneri*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **20**, Article No. 4676. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064676>
- [22] Wang, H., Zou, H., Wang, Y., Jin, J., Wang, H. and Zhou, M. (2022) Inhibition Effect of Epigallocatechin Gallate on the Growth and Biofilm Formation of *Vibrio Parahaemolyticus*. *Letters in Applied Microbiology*, **75**, 81-88. <https://doi.org/10.1111/lam.13712>
- [23] Cui, Y., Oh, Y.J., Lim, J., Youn, M., Lee, I., Pak, H.K., *et al.* (2012) AFM Study of the Differential Inhibitory Effects of the Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Food Microbiology*, **29**, 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2011.08.019>
- [24] Sudano Roccaro, A., Blanco, A.R., Giuliano, F., Rusciano, D. and Enea, V. (2004) Epigallocatechin-Gallate Enhances the Activity of Tetracycline in *Staphylococci* by Inhibiting Its Efflux from Bacterial Cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **48**, 1968-1973. <https://doi.org/10.1128/aac.48.6.1968-1973.2004>
- [25] Fanaki, N.H., Kassem, M.A., Fawzi, M.A. and Dabbous, F. (2008) Influence of Aqueous Green Tea Extract on the Antimicrobial Activity of Some Antibiotics against Multiresistant Clinical Isolates. *Egyptian Journal of Medical Microbiology*, **17**, 449-460.
- [26] Haghjoo, B., Lee, L.H., Habiba, U., Tahir, H., Olabi, M. and Chu, T. (2013) The Synergistic Effects of Green Tea Polyphenols and Antibiotics against Potential Pathogens. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, **4**, 959-967. <https://doi.org/10.4236/abb.2013.411127>
- [27] Hu, Z. (2001) Epigallocatechin Gallate Synergy with Ampicillin/Sulbactam against 28 Clinical Isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **48**, 361-364. <https://doi.org/10.1093/jac/48.3.361>
- [28] Zhao, W., Hu, Z., Okubo, S., Hara, Y. and Shimamura, T. (2001) Mechanism of Synergy between Epigallocatechin Gallate and β -Lactams against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **45**, 1737-1742. <https://doi.org/10.1128/aac.45.6.1737-1742.2001>
- [29] Stapleton, P.D., Shah, S., Hara, Y. and Taylor, P.W. (2006) Potentiation of Catechin Gallate-Mediated Sensitization of *Staphylococcus aureus* to Oxacillin by Nongalloylated Catechins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **50**, 752-755. <https://doi.org/10.1128/aac.50.2.752-755.2006>
- [30] Aboulmagd, E., Al-Mohamme, H.I. and Al-Badry, S. (2011) Synergism and Postantibiotic Effect of Green Tea Extract and Imipenem against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbiology Journal*, **1**, 89-96. <https://doi.org/10.3923/mj.2011.89.96>
- [31] Cui, Y., Kim, S.H., Kim, H., Yeom, J., Ko, K., Park, W., *et al.* (2012) AFM Probing the Mechanism of Synergistic Effects of the Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) with Cefotaxime against Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli*. *PLOS ONE*, **7**, e48880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048880>
- [32] Passat, D.N. (2012) Interactions of Black and Green Tea Water Extracts with Antibiotics Activity in Local Urinary Isolated *Escherichia coli*. *Journal of Al-Nahrain University Science*, **15**, 134-142. <https://doi.org/10.22401/jnus.15.3.19>
- [33] Hirasawa, M. and Takada, K. (2004) Multiple Effects of Green Tea Catechin on the Antifungal Activity of Antimycotics against *Candida Albicans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **53**, 225-229. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh046>
- [34] Cho, Y., Oh, J.J. and Oh, K. (2011) Synergistic Anti-Bacterial and Proteomic Effects of Epigallocatechin Gallate on Clinical Isolates of Imipenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae*. *Phytomedicine*, **18**, 941-946. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.03.012>

- [35] Muravieva, V.V., Bembееva, B.O., Pripudnevich, T.V. and Kiselev, V.I. (2024) Analysis of the Antimicrobial Activity of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **177**, 88-92. <https://doi.org/10.1007/s10517-024-06137-5>
- [36] Betts, J.W., Kelly, S.M. and Haswell, S.J. (2011) Antibacterial Effects of Theaflavin and Synergy with Epicatechin against Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **38**, 421-425. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.07.006>
- [37] Betts, J.W., Sharili, A.S., Phee, L.M. and Wareham, D.W. (2015) *In Vitro* Activity of Epigallocatechin Gallate and Quercetin Alone and in Combination versus Clinical Isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Natural Products*, **78**, 2145-2148. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00471>
- [38] Liu, B., Kang, Z. and Yan, W. (2021) Synthesis, Stability, and Antidiabetic Activity Evaluation of (-)-Epigallocatechin Gallate (EGCG) Palmitate Derived from Natural Tea Polyphenols. *Molecules*, **26**, Article No. 393. <https://doi.org/10.3390/molecules26020393>
- [39] Matsumoto, Y., Kaihatsu, K., Nishino, K., Ogawa, M., Kato, N. and Yamaguchi, A. (2012) Antibacterial and Antifungal Activities of New Acylated Derivatives of Epigallocatechin Gallate. *Frontiers in Microbiology*, **3**, Article No. 53. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00053>
- [40] Chathangad, S.N., Vijayan, V.N., Bovas, N.A., Sahadevan, R. and Sadhukhan, S. (2024) Membrane-Active Amphiphilic EGCG Derivatives and Their Silver Nanoparticles-Formulation as Broad-Spectrum Antibacterial and Antibiofilm Agents. *ACS Applied Nano Materials*, **7**, 18920-18931. <https://doi.org/10.1021/acsnm.4c02727>
- [41] Mardani, M., Badakné, K., Farmani, J. and Shahidi, F. (2022) Enzymatic Lipophilization of Bioactive Compounds with High Antioxidant Activity: A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **64**, 4977-4994. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2147268>
- [42] Jiang, C., Wang, L., Huang, X., Zhu, S., Ma, C. and Wang, H. (2021) Identification and Antioxidant Abilities of Enzymatic-Transesterification (-)-Epigallocatechin-3-O-Gallate Stearyl Derivatives in Non-Aqueous Systems. *Antioxidants*, **10**, Article No. 1282. <https://doi.org/10.3390/antiox10081282>
- [43] Salihu, A. and Alam, M.Z. (2015) Solvent Tolerant Lipases: A Review. *Process Biochemistry*, **50**, 86-96. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2014.10.019>
- [44] Cannazza, P., Donzella, S., Pellis, A. and Contente, M.L. (2022) Mycobacterium Smegmatis Acyltransferase: The Big New Player in Biocatalysis. *Biotechnology Advances*, **59**, Article ID: 107985. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2022.107985>
- [45] Wang, Z., Zhang, Y., Zheng, L., Cui, X., Huang, H., Geng, X., *et al.* (2018) Regioselective Acylation of Resveratrol Catalyzed by Lipase under Microwave. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **11**, 312-317. <https://doi.org/10.1080/17518253.2018.1500646>
- [46] Torres, P., Poveda, A., Jimenez-Barbero, J., Ballesteros, A. and Plou, F.J. (2010) Regioselective Lipase-Catalyzed Synthesis of 3-*o*-Acyl Derivatives of Resveratrol and Study of Their Antioxidant Properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **58**, 807-813. <https://doi.org/10.1021/jf903210q>
- [47] Zhu, S., Li, Y., Li, Z., Ma, C., Lou, Z., Yokoyama, W., *et al.* (2014) Lipase-Catalyzed Synthesis of Acetylated EGCG and Antioxidant Properties of the Acetylated Derivatives. *Food Research International*, **56**, 279-286. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.10.026>
- [48] Singh, S., Sahadevan, R., Roy, R., Biswas, M., Ghosh, P., Kar, P., *et al.* (2022) Structure-Based Design and Synthesis of a Novel Long-Chain 4''-Alkyl Ether Derivative of EGCG as Potent EGFR Inhibitor: *In Vitro* and *in Silico* Studies. *RSC Advances*, **12**, 17821-17836. <https://doi.org/10.1039/d2ra01919a>
- [49] Arakawa, H., Maeda, M., Okubo, S. and Shimamura, T. (2004) Role of Hydrogen Peroxide in Bactericidal Action of Catechin. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **27**, 277-281. <https://doi.org/10.1248/bpb.27.277>
- [50] Akagawa, M., Shigemitsu, T. and Suyama, K. (2003) Production of Hydrogen Peroxide by Polyphenols and Polyphenol-Rich Beverages under *quasi*-Physiological Conditions. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **67**, 2632-2640. <https://doi.org/10.1271/bbb.67.2632>
- [51] Kajiya, K., Hojo, H., Suzuki, M., Nanjo, F., Kumazawa, S. and Nakayama, T. (2004) Relationship between Antibacterial Activity of (+)-Catechin Derivatives and Their Interaction with a Model Membrane. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **52**, 1514-1519. <https://doi.org/10.1021/jf0350111>