

Research Progress on the Pharmacological Activities of Theanine

Xin Zhang, Guoying Zhang*

Laboratory of Molecular Pharmacology, School of Pharmacy, Yantai University, Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in Universities of Shandong, Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation (Yantai University), Ministry of Education, Yantai University, Yantai Shandong

Email: 458383331@qq.com, *zhang_zhang6173@aliyun.com

Received: Nov. 4th, 2018; accepted: Nov. 19th, 2018; published: Nov. 26th, 2018

Abstract

Purpose: The aim of this study is to understand the research progress on pharmacological activities of theanine at domestic and abroad, and to provide reference for clinical scientific and effective use of theanine. **Methods:** By reviewing the literature data at domestic and abroad in recent years, the research progress on the pharmacological activities of theanine was analyzed and summarized. **Results:** Theanine is a unique component in tea. It has anti-tumor, neuroprotection, immune enhancement, sedation, and protection of cardiovascular and cerebrovascular functions, etc. **Conclusion:** Theanine has been developed and applied in clinical treatment in recent years. Although there are still some shortcomings, theanine has a good application prospect.

Keywords

Theanine, Antitumor, Immune Enhancement, Neuroprotection, Pharmacological Activities, Research Progress

茶氨酸药理活性研究进展

张欣, 张国营*

烟台大学药学院分子药理学实验室, 烟台大学新型制剂与生物技术药物研究山东省高校协同创新中心、分子药理和药物评价教育部重点实验室(烟台大学), 山东 烟台

Email: 458383331@qq.com, *zhang_zhang6173@aliyun.com

收稿日期: 2018年11月4日; 录用日期: 2018年11月19日; 发布日期: 2018年11月26日

*通讯作者。

摘要

目的: 了解国内外茶氨酸药理活性研究进展, 为临床科学、有效地使用茶氨酸提供参考。方法: 通过查阅近年国内外文献数据, 总结并分析国内外茶氨酸的研究进展。结果: 茶氨酸作为茶叶中特有的成分, 具有神经保护、增强免疫、抗肿瘤、保护心脑血管等活性。结论: 茶氨酸近年来逐渐被开发应用于临床治疗中, 虽然还有一些不足, 但是具有很好的开发前景。

关键词

茶氨酸, 抗肿瘤, 增强免疫, 神经保护, 药理活性, 研究进展

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 前言

在我国, 茶文化历史悠久, 是我国传统文化中重要的一部分。早在二十世纪中期, 国内外学者就对茶叶进行了研究, 发现茶氨酸(N-乙基 γ -谷氨酰胺)是茶叶中特有的非蛋白类氨基酸, 可以减弱茶叶的苦涩味, 增加茶叶鲜美的味道[1], 在发现早期被当作食品添加剂使用。但是由于其含量较少, 仅占茶叶干重的 1%~2% [2], 且提纯较困难, 所以在发现初期对其研究较少, 但是近年来, 随着科学技术水平的提升, 茶氨酸合成工艺逐渐成熟, 其药理活性也被逐渐发掘。本文从茶氨酸的代谢、分布及药理活性方面进行介绍, 以助科学、有效地使用茶氨酸。

2. 茶氨酸的性质与代谢

茶氨酸是一种酰胺类化合物, 分为 D-茶氨酸和 L-茶氨酸, 但是通常所说的茶氨酸指的是 L-茶氨酸。茶氨酸具有高度水溶性, 其分子式为 $C_7H_{14}N_2O_3$, 分子量为 174.2, 化学结构式如图 1 所示。茶氨酸占茶叶中游离茶氨酸的一半以上, 主要在茶树根部由谷氨酸和乙胺合成, 并且由茎木质部输送到叶部, 其中幼叶中分布最多。此外还有研究表明, 亚高温(SHT)对茶氨酸的含量具有一定的影响作用, 随着时间的推移, SHT (35°C)可逐渐降低茶氨酸的浓度, 这与 SHT 诱导的茶氨酸合成基因的抑制密切相关[3]。在茶氨酸水解酶的作用下, 茶氨酸分解为谷氨酸和乙胺, 参与次级代谢反应[4]。

茶氨酸经口服进入体内后, 经钠离子转运系统被小肠吸收, 肠粘膜的细胞膜氨基酸转运载体可以根据细胞内外钠离子的浓度梯度转运茶氨酸。Lisa 等[5]对茶氨酸的在体内的代谢进行了随机交叉实验, 探究茶氨酸及其代谢产物乙胺和谷氨酸在体内的药代动力学, 结果发现, 受试者口服 L-茶氨酸后, 0.8 h 后茶氨酸在血浆中已达到最高浓度, 一天后尿液、血浆中茶氨酸浓度不相上下, 并且证实, 茶氨酸的代谢

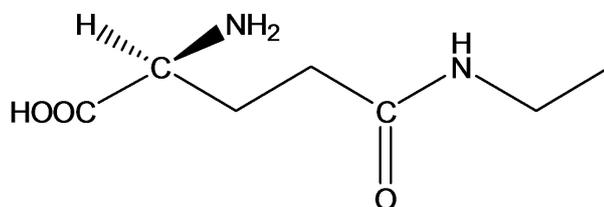


Figure 1. The Chemical structure of L-theanine

图 1. L-茶氨酸的化学结构

产物随尿液排出体外。实验结果发现, 在各个实验组茶氨酸及其代谢产物乙胺和谷氨酸的药代动力学数据也十分相似。所以推测, 茶氨酸在体内的各种生物活性作用是由茶氨酸、乙胺和谷氨酸共同完成的。

3. 茶氨酸的药理活性

3.1. 增强免疫活性

茶氨酸可以增强人体免疫力, 降低疾病的发生。茶氨酸进入体内后被分解产生乙胺, 可以由外周血单核细胞(PMBC)吸收, 抑制甲羟戊酸代谢通路的活性, 从而使细胞中 IPP 累积, IPP 是 $\gamma\delta$ T 细胞的第一抗原, 累积过多会直接激活 $\gamma\delta$ T 细胞[6] [7] [8], 进而产生免疫应答, 并形成免疫记忆[9]。此外, 茶氨酸还可以激活专职抗原呈递细胞树突状细胞(DC)的活性, 从而增强免疫系统的功能, 可增强肿瘤特异性和非特异性免疫[10] [11]。茶氨酸还可以提高免疫细胞中 GSH 的水平, GSH 可清除细胞内的氧自由基、过氧化物等, 进而增强细胞抗氧化的能力, 最终使体内细胞免疫和体液免疫均增强[12]。谭俊峰等[13]研究显示, 分别以口服和灌胃方式给予人和小鼠茶氨酸复合制剂(茶氨酸为主, 配以枸杞多糖和黄芪多糖)一个月后, 细胞免疫和体液免疫功能均显著增强。Li 等[14]证实, L-茶氨酸可以调节细胞因子 Th2/Th1 的平衡, 使皮质酮浓度降低, 并且提高多巴胺和 5-羟色胺的水平, 使小鼠免疫力增强。因此, L-茶氨酸在免疫细胞因子、神经递质和激素的分泌中具有调节功能。

3.2. 抗肿瘤活性

3.2.1. 茶氨酸对肿瘤细胞抑制作用

在肿瘤细胞生长过程中, 会逐渐向周围正常组织侵袭, 并且随着血液转移到身体其他组织, 在这个过程中, 谷氨酸起着至关重要的作用, 而茶氨酸作为谷氨酸的结构类似物, 可以竞争性抑制谷氨酸合成谷胱甘肽(GSH), 从而减少 GSH 与抗肿瘤药物的络合, 使得抗癌药物不能与 GSH 以络合物的形式被泵转运出肿瘤细胞, 因此茶氨酸可以通过干扰肿瘤细胞中谷氨酸的代谢抑制肿瘤细胞的生长和侵袭, 同时还可使肿瘤细胞中其他抗癌药物的浓度显著提高[15]。此外, 茶氨酸与其他抗肿瘤化疗药物联合使用, 可以大大降低化疗药物的毒副作用, 例如将茶氨酸与伊达比星联合使用治疗白血病时, 茶氨酸可显著改善伊达比星造成的骨髓生长抑制、白细胞数量降低等毒副作用[16], 本作者之一曾参与研究建立了肝癌动物模型, 用含 1%茶氨酸或 2%绿茶粉末的食物进行为期 14 天的喂养, 实验结果发现, 随着喂养时间的延长, 小鼠肿瘤体积逐渐减小, 茶氨酸可显著抑制肝肿瘤细胞的生长, 并且具有抑制肝癌诱发的高血脂症作用[17]。此外还有研究证实, 茶氨酸单独用药即可对多种肿瘤细胞产生抑制作用[18]。

3.2.2. 茶氨酸和其衍生物对肿瘤细胞的抑制作用

茶氨酸的高水溶性, 使其抗癌活性受限, 本实验室以茶氨酸为母体化合物, 对其进行结构改造优化, 合成了衍生物茶氯香酰胺(TCIC)和茶溴香酰胺(TBrC), 且对其进行了药理活性研究, 实验结果证实, 其衍生物抗癌活性较茶氨酸显著提高, 茶氨酸和其衍生物 TCIC 可通过下调 Bcl-2、VEGFR2、NF- κ B 等蛋白, 上调促凋亡蛋白 Bax、caspase-3 等蛋白的表达水平对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的生长的迁移产生显著抑制作用[19]; TBrC 可通过抑制 Bcl-2、c-Met 等蛋白的表达, 促进 Bax、p53 等蛋白的表达来抑制人肝癌 HepG2 细胞的生长的迁移, 诱导肿瘤细胞凋亡[20]; 本实验室还探究了茶氨酸及 TBrC 对人宫颈癌细胞生长和迁移的抑制作用, 实验结果证实, TBrC 对人宫颈癌细胞的生长和迁移具有显著抑制作用, 抑制活性超过其母体化合物茶氨酸数倍, 并且发现其抑制作用可能是通过影响 EGFR/Met-Akt/NF- κ B 信号通路的活性来实现的[21]; 此外, 本实验室还合成了茶双溴香酰胺(DTBrC), 证实茶氨酸和其衍生物 DTBrC 可以通过作用于 Met/EGFR/VEGFR-Akt/NF- κ B 信号通路抑制人肝癌细胞的生长和迁移、显著降低裸鼠在体肝肿瘤的体积和肿瘤重量[22]。此外, 对茶氨酸结构的改造与提高药理活性的研究还在继续进行

中, 本实验室在药物剂型方面对 TCIC 进行剂型改造, 合成茶氨酸香酰胺脂质体(TCIC-L), 并进一步证实了其对人乳腺癌 MCF-7 细胞的抑制作用[23], 大大提高了生物利用度。可见, 茶氨酸在抗肿瘤方面具有广阔的开发前景, 对临床癌症的治疗具有重要意义。

3.3. 神经保护功能

茶氨酸在神经保护方面的作用较明显, 因其与谷氨酸有着相似的化学结构, 谷氨酸在神经元信号传递系统中起着非常重要的作用, 茶氨酸可以与中枢神经系统中谷氨酸的离子型受体结合, 竞争性抑制谷氨酸的生物活性, 可以通过抑制谷氨酸的兴奋性毒性来保护神经。但是茶氨酸通过竞争性占据谷氨酸的位点来达到保护神经的作用只是其作用机制的一部分, 有学者认为茶氨酸还影响了谷氨酸的代谢过程。姚晶[24]将茶氨酸以灌胃方式给予神经学行为障碍的大鼠, 结果发现, 其神经学行为得到了显著改善。杨怡[25]通过实验也证实, 茶氨酸可以降低谷氨酸的水平, 抑制神经元的凋亡, 其抗抑郁机制与氟西汀有一定地相似之处。

Shen 等[26]为了研究茶氨酸对脑神经保护功能, 建立了脑缺血再灌注损伤动物模型, 最终证明, 茶氨酸可以减少神经细胞的损伤, 使脑缺血的症状得到缓解, 使神经递质天冬氨酸的水平显著降低, 并且增高甘氨酸的浓度, 实验结果提示, 茶氨酸可使海马 BDNF mRNA、Bcl-2 mRNA 的表达显著升高, 这可能是茶氨酸对脑缺血再灌注损伤保护作用的机制。Egashira N [27]则建立大脑动脉堵塞小鼠模型, 注射茶氨酸溶液对其进行治疗, 以蒸馏水组作为对照, 结果发现实验组小鼠脑中梗塞体积显著减小。茶氨酸对脑神经的保护作用的具体分子机制还在研究之中, 但是这一重大功能的发现必定会使茶氨酸在临床中发挥重大作用。

3.4. 降血压作用

发病率的提高和发病人群年轻化使高血压成为威胁人类身体健康的一种重大疾病, 高血压可使体内儿茶酚胺的含量升高, 使血管收缩, 心脏压力变大, 同时还伴有多种并发症。Yoto 等[28]进行了一项人在应激条件下 L-茶氨酸对血压影响的实验, 实验周期为一周, 一周后实验结果证实, L-茶氨酸除了具有抗焦虑的作用外, 还可以控制应激反应人群血压的升高, 从而证实了 L-茶氨酸的降血压作用。还有研究证明, 茶氨酸喂食老鼠后, 可在老鼠脑部集中分布, 降低 5-羟色胺的水平, 所以茶氨酸降血压的作用可能主要是通过调节神经末梢和血管系统来实现的[29]。

3.5. 抗氧化作用

L-茶氨酸具有抗氧化的作用, 可以减轻因氧化对组织和细胞带来的损伤。有研究证实, 在热刺激状态下, 对雄性小鼠以灌胃的方式给予 L-茶氨酸, 结果证实, L-茶氨酸可以增强小鼠肝脏内超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)的活性, 同时可以使丙二醛(MDA)的水平下降, 以此来降低因氧化带来的肝脏损伤[30]。此外, L-茶氨酸还可以增强脑组织的抗氧化活性, 降低氧化应激对神经细胞带来的损伤。茶氨酸与其他物质合用可以增强机体抗氧化能力, 给老龄(24 个月)小鼠灌胃胱氨酸和茶氨酸, 结果发现小鼠体内 GSH 的水平显著上升, 进而提高老龄小鼠的抗氧化能力[31]。此外, 还有学者对 L-茶氨酸能否预防心肌细胞凋亡进行了研究, 用不同浓度的茶氨酸预处理 H9C2 细胞 24 h, 随后用 H₂O₂ 溶液处理 4 h, 测定细胞活力和抗氧化指数、定量分析细胞凋亡、检测细胞核形态, 实验结果证实, L-茶氨酸的预处理可以通过提高抗氧化能力来防止 H₂O₂ 诱导的 H9C2 细胞的凋亡[32]。

4. 结束语

综上所述, 茶氨酸虽然是一种人体非必需的氨基酸, 但是具有多种药理活性, 且安全无毒副作用, 具有广阔的开发前景。但是目前茶氨酸药理作用的具体分子机制尚不完全明确。因此, 需要加强对茶氨

酸和其衍生物的研究, 明确其作用的分子机制, 结合临床体内外研究, 有效利用茶氨酸, 为临床疾病的治疗提供科学依据。

基金项目

山东省自然科学基金资助项目(ZR2015HM004)。

参考文献

- [1] Ashihara, H. (2015) Occurrence, Biosynthesis and Metabolism of Theanine (γ -Glutamyl-L-Ethylamide) in Plants: A Comprehensive Review. *Natural Product Communications*, **10**, 803-810.
- [2] 杨洲. 茶氨酸保健作用研究进展[J]. 茶叶通讯, 2018, 45(2): 3-7.
- [3] Li, X., Wei, J., Ahammed, G.J., *et al.* (2018) Brassinosteroids Attenuate Moderate High Temperature-Caused Decline in Tea Quality by Enhancing Theanine Biosynthesis in *Camellia sinensis* L. *Frontiers in Plant Science*, **9**, 1016.
- [4] 方开星, 姜晓辉, 吴华玲. 茶树茶氨酸的代谢及其育种研究[J]. 园艺学报, 2016, 43(9): 1791-1802.
- [5] Scheid, L., Ellinger, S., Altheld, B., *et al.* (2012) Kinetics of L-Theanine Uptake and Metabolism in Healthy Participants Are Comparable after Ingestion of L-Theanine via Capsules and Green Tea. *The Journal of Nutrition*, **142**, 2091-2096. <https://doi.org/10.3945/jn.112.166371>
- [6] Van Beek, E., Pieterman, E., Cohen, L.H., *et al.* (1999) Farnesyl Pyrophosphate Synthase Is the Molecular Target of Nitrogen-Containing Bisphosphonates. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **264**, 108-111. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.1499>
- [7] Daguzan, C., Moulin, M., Kulykbarbier, H., *et al.* (2016) Aminobisphosphonates Synergize with Human Cytomegalovirus to Activate the Antiviral Activity of V γ 9V δ 2 Cells. *Journal of Immunology*, **196**, 2219-2229. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501661>
- [8] Clezardin, P. and Massaia, M. (2010) Nitrogen-Containing Bisphosphonates and Cancer Immunotherapy. *Current Pharmaceutical Design*, **16**, 3007-3014. <https://doi.org/10.2174/138161210793563545>
- [9] Unno, K., Iguchi, K., Tanida, N., *et al.* (2013) Ingestion of Theanine, an Amino Acid in Tea, Suppresses Psychosocial Stress in Mice. *Experimental Physiology*, **98**, 290-303. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.065532>
- [10] 雷明盛, 胡成平, 顾其华. 茶氨酸对人肺癌 A549 细胞株作用机制的研究[J]. 中国医师杂志, 2009, 11(5): 615-618.
- [11] 袁太宁. 湖北五峰绿茶体内外抗肿瘤作用研究[J]. 中外医疗, 2009, 28(8): 84.
- [12] L-茶氨酸调节机体免疫功能机理的研究进展[J]. 湖南农业大学学报, 2016, 42(6): 663-669.
- [13] 谭俊峰, 林智, 李颀. 茶氨酸复合制剂增强免疫力的功能研究[J]. 茶叶科学, 2012, 32(3): 224-228.
- [14] Li, C., Tong, H., Yan, Q., *et al.* (2016) L-Theanine Improves Immunity by Altering TH2/TH1 Cytokine Balance, Brain Neurotransmitters, and Expression of Phospholipase C in Rat Hearts. *Medical Science Monitor*, **22**, 662-669. <https://doi.org/10.12659/MSM.897077>
- [15] 高鹏, 胡立勇, 孟佩佩, 等. 茶氨酸抗肿瘤作用及其机制的研究进展[J]. 广东药学院学报, 2010, 26(5): 533-536.
- [16] Sadzuka, Y., Sugiyama, T., Sonobe, T., *et al.* (2000) Improvement of Idarubicin Induced Antitumor Activity and Bone Marrow Suppression by Theanine, a Component of Tea. *Cancer Letters*, **158**, 119-124. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(00\)00491-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(00)00491-2)
- [17] Zhang, G., Miura, Y., Yagasaki, K., *et al.* (2002) Effects of Dietary Powdered Green Tea and Theanine on Tumor Growth and Endogenous Hyperlipidemia in Hepatoma-Bearing Rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **66**, 711-716. <https://doi.org/10.1271/bbb.66.711>
- [18] Friedman, M., Mackey, B.E., Kim, H.C., *et al.* (2007) Structure-Activity Relationships of Tea Compounds against Human Cancer Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **55**, 243-253. <https://doi.org/10.1021/jf062276h>
- [19] 吴菲, 田绘绘, 季德鑫, 等. 茶氨酸和其衍生物茶氨酸氯香酰胺对高转移的人乳腺癌细胞生长的抑制作用[J]. 安徽农业大学学报, 2014, 41(6): 146-151.
- [20] 季德鑫, 张华荣, 刘欣, 等. 茶氨酸溴香酰胺对人肝癌细胞体外生长的抑制作用[J]. 安徽农业大学学报, 2014, 41(2): 213-218.
- [21] Liu, J., Zhang, H., Ji, D., *et al.* (2016) Theanine from Tea and Its Semi-Synthetic Derivative TBrc Suppress Human Cervical Cancer Growth and Migration by Inhibiting EGFR/Met-Akt/NF- κ B Signaling. *European Journal of Pharmacology*, **791**, 297-307. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.09.007>

- [22] Li, Z., Zhang, Y., Zhu, R., *et al.* (2016) Repression of Human Hepatocellular Carcinoma Growth by Regulating Met/EGFR/VEGFR-Akt/NF- κ B Pathways with Theanine and Its Derivative, (R)-2-(6,8-Dibromo-2-oxo-2H-chromene 3-carboxamido)-5-(ethylamino)-5-oxopentanoic Ethyl Ester (DTBrC). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **64**, 7002-7013. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02509>
- [23] 杨美玲, 刘真真, 刘辉, 等. 茶氨酸衍生物 TCIC 脂质体对雌激素受体阳性的乳腺癌细胞生长和迁移的抑制作用[J]. 安徽农业大学学报, 2018, 45(1): 6-14.
- [24] 姚晶. 茶氨酸对脑缺血再灌注大鼠单胺类神经递质及 GluR2、PLC- γ 1 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [25] 杨怡. 茶氨酸对抑郁模型大鼠行为学、神经递质的影响[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [26] Shen, H., Shen, X., Wang, R., *et al.* (2011) Effects of Theanine on Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Journal of Hygiene Research*, **40**, 684-687.
- [27] Egashira, N., Hayakawa, K., Mishima, K., *et al.* (2004) Neuroprotective Effect of γ -Glutamylethylamide (Theanine) on Cerebral Infarction in Mice. *Neuroscience Letters*, **363**, 58-61. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.03.046>
- [28] Yoto, A., Motoki, M., Murao, S., *et al.* (2012) Effects of L-Theanine or Caffeine Intake on Changes in Blood Pressure under Physical and Psychological Stresses. *Journal of Physiological Anthropology*, **31**, 28-28. <https://doi.org/10.1186/1880-6805-31-28>
- [29] 刘昆言, 丰金玉, 肖文军. 茶氨酸合成及生理作用研究进展[J]. 茶叶通讯, 2014, 41(4): 3-7.
- [30] 郭晨, 刘林峰, 向奕, 等. L-茶氨酸改善热应激引起的小鼠组织损伤和氧化逆境[J]. 茶业科学, 2017, 37(1): 17-24.
- [31] Takagi, Y., Kurihara, S., Higashi, N., *et al.* (2010) Combined Administration of (L)-cystine and (L)-theanine Enhances Immune Functions and Protects against Influenza Virus Infection in Aged Mice. *Journal of Veterinary Medical Science*, **72**, 157-165. <https://doi.org/10.1292/jvms.09-0067>
- [32] Li, C., Yan, Q., Tang, S., *et al.* (2018) L-Theanine Protects H9C2 Cells from Hydrogen Peroxide-Induced Apoptosis by Enhancing Antioxidant Capability. *Medical Science Monitor*, **24**, 2109-2118. <https://doi.org/10.12659/MSM.907660>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-441X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: pi@hanspub.org