

茶黄素生物活性与开发应用的研究进展

郑艳超^{1,2}, 於天³, 郑志刚⁴, 晏仁义¹, 於洪建^{4*}

1. 天津益倍生物科技集团有限公司, 天津 300457
2. 天津中医药大学, 天津 301617
3. 天津益倍元天然产物技术有限公司, 天津 300457
4. 无锡市世纪生物工程有限公司, 江苏 无锡 214000

摘要: 茶黄素是一类具有苯并卓酚酮环结构的天然化合物, 具有抗氧化、调血脂、降血糖、抗病毒、抗炎、降尿酸、抗菌、抗肿瘤、抗骨质疏松等药理作用。茶黄素是茶叶天然活性成分的研究重点之一, 其在保健食品、医药、化妆品、动物饲料、植物农药等终端产品的开发上越来越广泛。通过查阅近年来有关茶黄素的文献资料, 以茶黄素结构的认识为出发点, 综述茶黄素的生物活性, 关注茶黄素在保健食品、医药等领域中的科学研究与应用, 以为茶黄素的应用开发提供参考。

关键词: 茶黄素; 分子结构; 生物活性; 保健食品; 医药

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)23-6095-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.23.024

Research progress on biological activity and application development of theaflavins

ZHENG Yan-chao^{1,2}, YU Tian³, ZHENG Zhi-gang⁴, YAN Ren-yi¹, YU Hong-jian⁴

1. Tianjin Ubasio Biotechnology Group Co., Ltd., Tianjin 300457, China
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
3. Tianjin Yibei Yuan Natural Products Technology Co., Ltd., Tianjin 300457, China
4. Wuxi Century Bioengineering Co., Ltd., Wuxi 214000, China

Abstract: Theaflavins are a category of natural compounds characterized with the benzotropolone skeleton. Theaflavins have many pharmacological actions, such as antioxidant, regulating blood-lipid, hypoglycemic, antiviral, anti-inflammation, hypouricemic, anti-bacterial, anti-tumor, anti-osteoporosis. Theaflavins is one of the research focuses of natural active ingredients in tea, and it is more and more widely used in the development of terminal products with health food, medicine, cosmetics, animal feed, plant pesticide, and so on. Based on the literatures review of theaflavins in recent years, taking the theaflavins structure as the starting point, the biological activities of theaflavins were reviewed, the research and application of theaflavins in health food, medicine and other fields were focused on, in order to provide reference for the application and development of theaflavins.

Key words: theaflavins; molecular structure; biological activity; health food; medicine

茶黄素是存在于发酵茶中的一种金黄色色素, 为茶叶发酵产物^[1]。茶黄素在茶汤鲜亮的颜色和浓烈的口感方面起到了一定的作用, 是决定红茶品质、等级和质量的重要成分^[2]。由于茶黄素具有多种与人体健康有关的功能, 如抗氧化、调血脂、抗炎、降尿酸、抗病毒、抗菌和抗癌等, 因而受到国内外的广泛关注, 成为茶叶中功能成分的研究热点。国

际上绝大多数茶叶提取物、茶多酚、茶黄素、茶氨酸、速溶茶粉等都是中国生产, 但大部分都是出口国外, 去生产茶系列功能食品。我国工业茶制品仅有冰红茶、冰绿茶、原味茶饮等具有一定茶风味的饮料, 真正具有功效的茶制品很少, 与日本茶叶制品遍地开花形成巨大的反差。如何科学合理的对茶叶成分进行配伍研发生产功效可靠的茶系列健康

收稿日期: 2020-04-20

基金项目: 天津市教委科研计划项目(2019KJ081)

作者简介: 郑艳超(1988—), 女, 博士, 研究方向为中药药理方向。E-mail: zhengyc0420@163.com

*通信作者 於洪建(1967—), 男, 研究员, 博士, 研究方向为植物提取物和健康食品的开发。E-mail: yuhjian@vip.163.com

食品, 是未来发展的一个方向。本文以茶黄素结构的认识为出发点, 综述茶黄素的生物活性, 关注茶黄素在保健食品、医药等领域中的科学研究与应用, 以期茶黄素的应用开发提供参考。

1 茶黄素的认识

茶黄素最早是由 Roberts 于 1957 年在红茶发酵过程中发现的一种茶色素, 是由茶多酚类物质经氧化缩合而形成的一类具有苯并萘酚酮环结构、溶于醋酸乙酯后呈橙黄色的物质^[3]。到目前为止, 已发现茶黄素的种类达 28 种之多, 其中作用重点研究的是茶黄素 1 (theaflavin 1, TF1)、茶黄素-3-没食子酸酯 (theaflavin-3-gallate, TF2A)、茶黄素-3'-没食子酸酯 (theaflavin-3'-gallate, TF2B) 和茶黄素-3,3'-双没食子酸酯 (theaflavin-3,3'-gallate, TF3)^[4], 其化学结构如图 1。

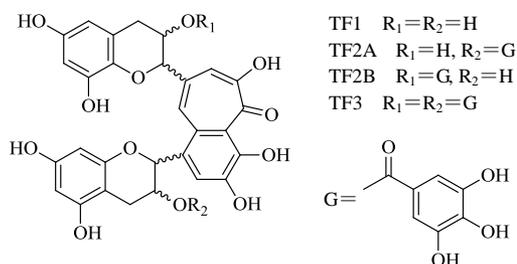


图 1 茶黄素的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of theaflavins

茶黄素具有很好的药用价值和经济价值, 但是茶黄素的粗提物价值较低, 要提升其价值需要提高茶黄素的纯度。茶黄素一般从红茶中提取分离, 其得率低, 分离纯化困难, 原料浪费大且加工成本高。提取获得高含量的茶黄素已成为医药和保健食品领域研究的重要方向。由于其结构的相似性, 直接从红茶中分离出茶黄素单体非常困难。因此, 采用以儿茶素为底物, 运用酶促氧化法或(和)化学氧化法合成茶黄素是实现高产量、高纯度茶黄素的关键。由于儿茶素的酶氧化作用, 茶黄素家族由 28 个或更多成员组成。其中 TF1、TF2A、TF2B 和 TF3 占主导地位。如图 2 所示, 对这 4 种主要茶黄素化学成分的生产进行了图解。以表儿茶素 (EC)、表儿茶素没食子酸酯 (ECG)、表没食子儿茶素 (EGC) 和表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 4 种物质为前体, 通过其中两者的二聚化生成茶黄素^[4]。茶黄素的合成方法和反应条件: 将 2 g EC 和 4 g EGC 溶解于 600 mL 水中, 然后通过混合等量的铁氰化钾水

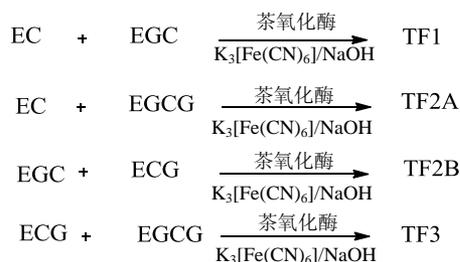


图 2 茶黄素形成的机制

Fig. 2 Possible mechanism of formation of theaflavins

溶液 (3.08 g/10 mL) 和碳酸氢钠水溶液 (0.78 g/10 mL) 制备 30 mL 氧化剂, 在冰冷却条件下逐滴加入到儿茶素溶液^[5]。

茶制品系列国家标准 (GB/T 30483-2013) 第 3 部分采用高效液相色谱法测定茶叶中茶黄素, 该方法适用于以茶鲜叶、茶叶提取物或茶多酚为原料, 经过酶促转化、分离制备而成富含茶黄素的固态产品。根据茶黄素的实际生产情况, 按含量分为 TF20、TF40 和 TF60 3 种规格。茶制品系列国家标准的发布实施, 明确了茶制品的属性和身份, 极大的推动了茶制品及其相关终端产品的开发, 发挥标准的引领作用, 提升茶制品行业整体水平, 增强茶制品的市场竞争力。

2 茶黄素的生物活性

近年来, 茶黄素的生物活性、药用价值及其保健功能逐渐被认识和开发。茶黄素具有多种生理功效, 如抗氧化、调血脂、抗炎、降尿酸和抗病毒等。茶黄素应用于保健食品、医药、化妆品等领域, 并且随着茶黄素更多生理功效的发现与研究, 相应地保健食品、医药应用领域也将进一步拓宽。

2.1 防治代谢综合征

代谢综合征是指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态, 是一组复杂的代谢紊乱症候群, 是导致糖尿病、高血脂、心脑血管疾病的危险因素。

2.1.1 调脂减肥 茶黄素具有调节高血脂的作用, 一方面茶黄素通过阻断肠上皮细胞核转录因子 κ B (NF- κ B) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 的活化, 抑制脂多糖诱导的细胞间黏附分子和血管细胞黏附分子的表达^[6]。另一方面, 茶黄素通过下调表皮生长因子和受体/PI3K/Akt/Sp-1 信号转导途径, 抑制脂肪生成关键酶脂肪酸合成酶的表达。这两方面作用赋予了茶黄素的调血脂作用^[7]。

在预防肥胖方面, 茶黄素通过刺激 AMP 活化

蛋白激酶, 显著降低脂肪堆积, 抑制脂肪酸合成, 促进脂肪酸氧化, 减轻肝脏脂质堆积^[8]。口服茶黄素后能量消耗和代谢基因表达增加^[9-10]。茶黄素可抑制大鼠体质量增长, 降低其脂肪质量, 使其血清内总胆固醇 (TC)、低密度胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG) 含量降低, 同时能显著升高高密度脂蛋白 (HDL-C) 含量, 能起到抑制大鼠肥胖的作用^[11]。

2.1.2 降血糖 糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病。高血糖则是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损, 或两者兼有引起。Tong 等^[12]以棕榈酸诱导的 HepG2 细胞胰岛素抵抗为模型, 发现非细胞毒性剂量的茶黄素可以通过增加葡萄糖摄取和调节 IRS-1/Akt/GLUT4 途径, 保护 HepG2 细胞免受棕榈酸诱导的胰岛素抵抗。Miyata 等^[13]评价了茶黄素的降血糖作用, 给雄性 KK-Ay 小鼠喂食茶黄素后, 与对照组相比, 其血糖水平降低了 30% 以上, 茶黄素可能通过抑制碳水化合物的消化和吸收来抑制葡萄糖的利用率, 发挥降血糖的作用。

2.1.3 降尿酸 茶黄素能显著降低小鼠血清尿酸、门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 含量, 同时也显著降低了小鼠血清腺苷酸脱氢酶 (ADA)、肌酐 (Cre)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 的含量, 茶黄素对新慢性高尿酸血症小鼠的尿酸含量有明显降低作用^[14]。茶黄素可降低高尿酸血症小鼠血清尿酸, 其降低血清尿酸作用与抑制黄嘌呤氧化酶活性、调节相关阴离子转运体 mRNA 与蛋白表达水平相关^[15]。

2.2 抗氧化

茶黄素的许多生物学特性都归因于其抗氧化性。建立 PC12 细胞氧化应激的细胞模型, 用 MTT 法和 Hoechst 33258 染色法检测细胞活力, 结果表明, 10 $\mu\text{mol/L}$ 茶黄素能提高 200 $\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 诱导的细胞存活率。此外, 测量细胞内活性氧 (ROS) 和抗氧化酶活性的水平, 提示茶黄素对 PC12 细胞氧化应激的神经保护作用是通过抑制氧化酶活性来实现的^[16]。Fatima 等^[17]研究报道了茶黄素对大鼠红细胞丙二醛 (MDA)、细胞内还原型谷胱甘肽 (GSH) 和质膜氧化还原系统 (PMRS) 的体外作用, 结果表明茶黄素能在人体内发挥抗氧化作用。

2.3 抗病毒

Chowdhury 等^[18]进行了抗丙型肝炎病毒 (HCV) 的细胞试验, 结果表明, 茶黄素在感染早期呈剂量相关性抑制 HCV 感染, 茶黄素直接作用于病毒颗粒, 能抑制细胞间的传播。茶黄素可能主

要在流感病毒感染早期发挥抗病毒作用, 茶黄素可直接抑制病毒复制, 抑制流感病毒细胞上清中炎症因子 IL-6 表达, 是茶黄素在细胞水平发挥抗流感病毒作用的重要方面^[19]。茶黄素作为人们日常饮品的重要组成部分, 在体外抗流感病毒模型中显示了良好的抗病毒活性^[20-21]。Chen 等^[22]利用天然产物库, 筛选了 720 个化合物抑制 3C 样蛋白酶 (3CL Pro) 的活性, 病毒编码的 3CL Pro 被认为是病毒复制的关键。研究评估了茶叶中其他几种已知成分对 3CL Pro 的抑制作用, 发现 TF3 是 3CL Pro 抑制剂。由此推测, TF3 对与 SARS 病毒及类似的新冠状病毒也可能有抑制作用。

2.4 抗菌

Kong 等^[23]通过抑制口腔病原体诱导的基质金属蛋白酶的产生, 发现茶黄素以剂量相关性方式显著抑制牙龈卟啉单胞菌胶原酶和牙龈蛋白酶的蛋白酶活性。实验性牙周炎局部应用茶黄素可减轻炎症和骨吸收, 茶黄素可能通过抑制导致破骨细胞生成的炎症介质发挥作用^[24]。这些研究表明, 茶黄素作为预防和治疗牙周炎疾病的补充治疗剂可能具有潜在的价值。另外, 茶黄素对与人类致病相关的多种革兰阴性菌、革兰阳性菌等具有较为明确的抑制作用, 并且具有包括直接的抗菌活性、协同抗生素、抑制细菌毒力等作用^[25]。

2.5 抗炎

茶黄素具有较好的抗炎作用, 其机制应与抑制炎症因子、调节相关炎症信号通路、抗氧化等综合作用有关^[26]。李红月等^[27]发现茶黄素可有效降低缺血性脑损伤大鼠血清中促炎因子和黏附分子的分泌, 表现出显著的抗炎效果。Anandhan 等^[28]研究指出茶黄素对帕金森病神经炎症的治疗作用, 为神经退行性疾病的治疗提供了宝贵的治疗策略。

2.6 抗骨质疏松证

骨质疏松证或低骨密度是老年女性骨折的最重要的单一危险因素。破骨细胞是骨稳态中必不可少的, 在骨质疏松症的发展中起关键作用。破骨细胞产生基质金属蛋白酶, 在与骨骼和软骨相关的基质变性中起重要作用^[29]。据报道, 喝茶的老年妇女比不喝茶的妇女骨密度测量值更高^[30]。Nishikawa 等^[31]在骨质疏松症模型中发现 TF3 对 DNA 甲基化的抑制作用, 表明 TF3 可减轻骨质流失。

2.7 抗肿瘤

癌细胞的特征是增殖失控, 而防癌抗癌的

关键就在于控制和调节这些酶或相关因子从而促进或抑制某些相关基因的表达^[32]。体外细胞实验研究茶黄素对结肠癌 HCT116 细胞和肺癌 HT460 细胞的抑制作用, 茶黄素通过诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞, 显著抑制 HCT11 和 HT460 的细胞增殖, 且具有剂量和时间相关性^[33]。茶黄素通过诱导细胞周期阻滞对人结肠癌 SW480 细胞和人结肠癌 SW620 细胞的增殖具有抑制作用, 但对正常细胞的毒性较低^[34]。茶黄素可以作为天然抗氧化剂和有前途的抗癌药物的替代物, 对人体健康有积极的影响。

3 茶黄素的应用

3.1 在医药方面的应用

20 世纪初期, 日本 MITSUINO-RINKK 采用含表儿茶素、茶黄素等活性成分的茶多酚来制备抗毒素, 并应用于预防和治疗肠道感染、中毒症状等。另外, 茶黄素在抗菌剂、高血糖素抑制剂的制备、预防高胆固醇引起的疾病如动脉粥样硬化等方面的应用, 日本也已申请专利, 并大力开展茶黄素医药领域产品开发。因茶黄素可阻断细胞信号传导, 抑制肿瘤的启动, 还可诱导肿瘤细胞发生凋亡, 抑制其增殖和扩散, 可以作为强氧化剂选择性作用于癌细胞, 所以欧美地区以茶黄素单体的组合物来预防或治疗癌症等多种疾病。我国茶黄素在医药领域应用的研究起步较晚, 中华全国供销合作总社杭州茶叶研究所开展了具有抗氧化、调血脂、提高免疫力、抗肿瘤等功效的茶黄素软胶囊的研究。赵剑等^[35]获批专利“茶黄素肠溶微囊的制备方法及其制得的产品和应用”主要以预防或治疗高血脂症的药品来开发。茶黄素对酪氨酸酶具有很好的抑制作用, 可作为新型潜在的预防、治疗色素沉着疾病药物来开发。江西省绿色工业集团公司以茶色素制备各类药物, 用于肿瘤放化疗药物增效解毒及治疗前列腺肥大、高尿酸血症、脑梗死等疾病。

茶黄素因其独特的生理功能备受各国医药界的高度推崇, 相较于茶黄素应用于食品、保健食品、日用及其他领域而言, 其在医药领域的应用最早。目前, 涉及茶黄素应用的医药方面研究主要集中在国外, 国内起步较晚, 从 21 世纪初才逐渐增多。中国作为茶叶大国, 随着茶黄素提取、合成技术的逐渐成熟, 逐渐意识到开发应用与产品转化的重要性, 但茶黄素医药领域应用主要集中在国外, 并且涉及抑菌、抗病毒、抗癌等多个领域。茶黄素在医药领域的应用, 现阶段主要集中在产品研发及系列专利

申请阶段, 而市场流通的茶黄素医药领域产品较少。

3.2 在保健食品和食品方面的应用

茶黄素是茶叶深加工领域一个颇具开发潜力的产品, 其保健功效是茶叶天然活性成分的研究重点之一, 茶黄素保健食品功能性终端产品在我国的市场消费还刚刚起步。我国工业茶制品仅有冰红茶、冰绿茶、原味茶饮等具有一定茶风味的饮料, 真正具有功效的茶制品很少。谭蓉等^[36]获批专利“一种茶黄素保健食品或药品及其制备方法”主要以茶叶籽油为基质, 与茶黄素配合制成具有协同抗氧化、调血脂、提高免疫力、抗肿瘤等功效的保健食品。茶黄素可以阻断细胞信号传导, 抑制肿瘤的启动, 诱导肿瘤细胞发生凋亡, 抑制肿瘤细胞的增殖和扩散^[37]。茶黄素结构中含有大量的酚羟基, 能有效降低放疗后药物的不良反应, 制备抗肿瘤的保健食品。由于茶黄素易氧化, 制备成硬胶囊、软胶囊剂型可增强其稳定性, 提高生物利用度。2006 年美国食品及药物管理局 (FDA) 批准儿茶素 EGCG 为天然药物原料后, 以富含 EGCG 的茶多酚、儿茶素的茶叶提取物开发降脂减肥、美容抗衰等功能产品呈现了新的热潮。现在市面上流通的茶黄素类保健食品大部分都是国外产品, 如具有降脂减肥保健功能的茶族益脂胶囊, 具有延缓衰老的美国延寿基金会茶黄素提取物等。随着我国对茶黄素、茶多酚等活性成分功能研究的深入, 将开发出更多茶黄素类功能保健食品。

茶黄素具有较强的抗菌杀菌、抗氧化和护色的功效, 因其纯天然、具有保健功效等优点在食品中开始得到广泛使用。在糕点中加入茶黄素不仅能阻止糕点变色, 抑制细菌生成, 还能改善糕点的品质。肉制品 (牛肉棒、牛肉丸、羊肉丸、鱼丸等) 和水产品在保存期间容易滋生细菌出现腐败味, 营养物质流失, 茶黄素应用于肉制品和水产品中可用于保鲜和护色。茶黄素具有广谱抗菌性、天然性、高效性和无毒等优点, 在水果蔬菜表面喷洒低浓度的茶黄素溶液, 可减缓色素降解, 保持蔬菜水果原来的色泽, 延长保鲜期, 减少营养物质流失。茶黄素与其他保鲜剂进行复配使用或与现代生物技术的结合, 将在食品保鲜中发挥越来越重要的作用。

茶黄素具有清除体内自由基, 延缓衰老的作用, 因此可以用茶黄素配制成各样的抗衰老食品, 如平时经常食用的馒头、面条、甜品和各类小吃。茶黄素具有抗牙周炎、抗菌的作用, 在口香糖中加入茶

黄素对牙周炎起到预防治疗作用。在糖果中加入茶黄素能起到抗氧化、除口臭等作用。目前茶黄素作为抗氧化剂使用范围广泛，应用于水产品罐头、复合调味料、植物蛋白饮料、蛋白固体饮料、膨化食品、果酱、糕点、熟制坚果与籽类、水果调味糖浆等食品中。将茶黄素添加于功能性饮料、果汁、固体饮料等食品中，具有天然健康、绿色安全的优势。随着人们生活水平的提高，越来越多的人重视身体健康，茶黄素应用于保健食品会越来越受到大家的欢迎。

3.3 其他领域的应用

茶黄素可通过抑制酪氨酸酶活性改善皮肤色素细胞黑色素的沉积，达到美白效果。将其添加到护肤品中，护肤品不仅具有祛斑美白的功效，而且所制得的护肤品颜色稳定性好。茶黄素具有抗氧化且无不良反应的优势，应用在家禽、水产饲料中具有保持饲料新鲜度、减少营养成分损失等作用；由于水环境恶化，当前水产养殖动物用药多而杂，造成水产品质量下降，茶黄素对提高水产品质量可起到积极作用^[38]。6.5%茶黄素悬浮剂是由江苏省镇江市润宇生物科技开发有限公司最新研发的一种环境友好型植物源农药，对茶园小绿叶蝉的防治效果可达80%以上，可用于有机茶生产^[39]。深入开发茶黄素，并与其他抗菌剂联用，拓宽茶黄素在口腔医学领域的应用，具有深远的意义。

茶黄素在保健食品、医药、化妆品、动物饲料、植物农药等终端产品的开发上越来越广泛，在不同领域的应用也有自己的特色。茶黄素多领域的应用见图3。

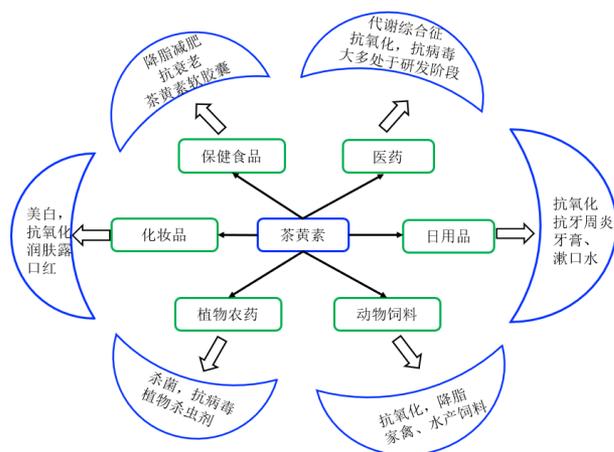


图 3 茶黄素的应用图

Fig. 3 Application scope of theaflavins

4 结语

茶是中国最悠久最为大众所接受的健康产品，基本上家家户户都有各色茶叶储藏、待客。随着茶叶有效成分与人类健康关系的研究深入，使得茶叶功能成分在保健食品、医疗、功能茶饮、化妆品、植物农药、动物饲料等终端产品的开发上越来越广泛。茶黄素的保健功效是茶叶天然活性成分的研究重点之一，茶黄素的生理活性、药用价值及其保健功能逐渐被认识和开发。茶黄素作为茶叶发酵过程中形成的一类天然茶色素，因其具有高效的抗氧化、调血脂、降血糖、抗炎、降尿酸、抗病毒、抗菌、抗癌、抗骨质疏松等药理活性而备受人们的青睐。茶黄素通过多种机制发挥作用，茶黄素与其他化疗药物联合应用也显示出协同效应。现阶段茶黄素在医药领域的应用主要集中在产品研发及系列专利申请阶段，而市场流通的茶黄素医药领域产品较少，其主要原因是茶黄素极易氧化，提取困难，目前还没有提取到含量较高的茶黄素。有效提高茶黄素的纯度是研究茶黄素作用的关键，这样才有利于茶黄素的开发利用。

茶黄素主要存在于发酵茶中，在红茶里含量相对较高，但其纯化过程复杂，以往的研究主要集中在混合物的应用上。为了确定茶黄素家族中单体的治疗效果，需要进行复杂的研究。随着酶、微生物发酵技术的发展能够提供丰富的茶黄素原料，有利于促进其开发利用。我国直到20世纪90年代中后期才开始致力于茶黄素的提取分离纯化技术的研究，浙江大学、中国农科院茶叶研究所、湖南农业大学等在茶黄素的提取纯化途径上取得重大研究进展，使得茶黄素的工业化制备成本大幅度降低，有力地推进了茶黄素的产业化进程。无锡世纪生物工程有限公司、浙江派诺生物技术等企业实施了茶黄素的工业化生产。目前，我国茶黄素的产业规模还不大，全国年产不同规格的茶黄素的总量在40t以内，还有很大的发展潜力和市场空间^[40]。现阶段中国工业茶制品仅有冰红茶、冰绿茶、原味茶饮等具有一定茶风味的饮料，真正具有功效的茶制品很少，与日本茶叶制品遍地开花形成巨大的反差。在我国茶食品、茶保健品、茶日用品、茶化妆品等功能性终端产品的消费市场才刚刚起步。如何科学合理的对茶叶成分进行配伍研发生产功效可靠的茶系列健康食品，是未来发展的一个方向。在我国以系列普通食品形态为载体的茶系列健康食品将来会成为重要的食品类别。

参考文献

- [1] 叶美君, 周卫龙, 徐建峰, 等. 不同茶类中茶黄素类含量的测定与分布探讨 [J]. 农产品加工, 2015(2): 49-53.
- [2] Bhuyan L P, Borah P, Sabhapondit S, et al. Spatial variability of theaflavins and thearubigins fractions and their impact on black tea quality [J]. *J Food Sci Technol*, 2015, 52(12): 7984-7993.
- [3] Roberts E A H, Cartwright R A, Oldschool M. The phenolic substances of manufactured tea. I. Fractionation and paper chromatography of water-soluble substances [J]. *J Sci Food Agric*, 1957, 8(2): 72-80.
- [4] He H F. Research progress on theaflavins: Efficacy, formation, and preparation [J]. *Food Nutr Res*, 2017, 61(1): 1344521.
- [5] Takino Y, Imagawa H, Aoki Y, et al. Studies on the mechanism of the oxidation of tea leaf catechins [J]. *Agric Biol Chem*, 1963, 27(8):562-568.
- [6] Song Y A, Park Y L, Yoon S H, et al. Black tea polyphenol theaflavin suppresses LPS-induced ICAM-1 and VCAM-1 expression via blockage of NF- κ B and JNK activation in intestinal epithelial cells [J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(5): 493-500.
- [7] Yeh C W, Chen W J, Chiang C T, et al. Suppression of fatty acid synthase in MCF-7 breast cancer cells by tea and tea polyphenols: A possible mechanism for their hypolipidemic effects [J]. *Pharmacogenomics J*, 2003, 3(5): 267-276.
- [8] Lin C L, Huang H C, Lin J K. Theaflavins attenuate hepatic lipid accumulation through activating AMPK in human HepG2 cells [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(11): 2334-2343.
- [9] Kudo N, Arai Y, Suhara Y, et al. A single oral administration of theaflavins increases energy expenditure and the expression of metabolic genes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137809.
- [10] Ko H J, Lo C Y, Wang B J, et al. Theaflavin-3, 3'-digallate, a black tea polyphenol, stimulates lipolysis associated with the induction of mitochondrial uncoupling proteins and AMPK-FoxO3A-MnSOD pathway in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Funct Foods*, 2015, 17: 271-282.
- [11] 蒋慧颖, 马玉仙, 曾文治, 等. 茶黄素、茶红素与茶褐素对高脂饮食大鼠肠道菌群的影响 [J]. 食品工业科技, 2018, 39(20): 280-285.
- [12] Tong T T, Ren N, Soomi P, et al. Theaflavins improve insulin sensitivity through regulating mitochondrial biosynthesis in palmitic acid-induced HepG2 cells [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): E3382.
- [13] Miyata Y, Tamaru S, Tanaka T, et al. Theaflavins and theasinensin A derived from fermented tea have antihyperglycemic and hypotriacylglycerolemic effects in KK-A(y) mice and Sprague-Dawley rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(39): 9366-9372.
- [14] 刘妍, 张鲁榕, 吴亮宇, 等. 茶黄素、茶褐素对新慢性高尿酸血症模型小鼠尿酸含量的影响 [J]. 食品工业科技, 2020, 41(2): 312-316.
- [15] 周启蒙, 赵晓悦, 王海港, 等. 茶黄素降低高尿酸血症小鼠血清尿酸的作用与机制探究 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(14): 1631-1638.
- [16] Zhang J, Cai S X, Li J, et al. Neuroprotective effects of theaflavins against oxidative stress-induced apoptosis in PC12 cells [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(12): 3364-3372.
- [17] Fatima M, Kesharwani R K, Misra K, et al. Protective effect of theaflavin on erythrocytes subjected to *in vitro* oxidative stress [J]. *Biochem Res Int*, 2013, 2013: 1-7.
- [18] Chowdhury P, Sahuc M E, Rouillé Y, et al. Theaflavins, polyphenols of black tea, inhibit entry of hepatitis C virus in cell culture [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0198226.
- [19] 祖勉, 刘艾林, 杜冠华. 茶黄素及其衍生物的体外抗流感病毒活性研究 [A] // 第十三届中国科协年会生物医药博士论坛论文集 [C]. 天津: 中国药理学会, 2011.
- [20] 方树珊, 李元果, 夏青, 等. 几种抗病毒药物对甲型 H1N1 季节性流感病毒的体内外抑制效果评价 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(4): 599-605.
- [21] 李湘淑, 刘叔文, 杨洁. 茶黄素衍生物抗甲型流感病毒的作用研究 [J]. 中草药, 2013, 44(17): 2437-2441.
- [22] Chen C N, Lin C P, Huang K K, et al. Inhibition of SARS-CoV 3C-like protease activity by theaflavin-3, 3'-digallate (TF₃) [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2005, 2(2): 209-215.
- [23] Kong L X, Qi X, Huang S Y, et al. Theaflavins inhibit pathogenic properties of *P. gingivalis* and MMPs production in *P. gingivalis*-stimulated human gingival fibroblasts [J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(1): 12-22.
- [24] Wu Y H, Kuraji R, Taya Y J, et al. Effects of theaflavins on tissue inflammation and bone resorption on experimental periodontitis in rats [J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 53(6): 1009-1019.
- [25] 刁春华, 孔俊豪, 谭蓉, 等. 茶黄素抗菌活性研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(11): 4247-4252.
- [26] 文祎, 蔡淑娴, 黄建安. 茶叶活性成分的抗炎作用及其机制研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(10): 233-238.
- [27] 李红月, 邓惠芳, 戴长蓉, 等. 茶黄素对大鼠缺血性脑损伤所致炎症反应的作用 [J]. 中国医院药学杂志,

- 2016, 36(20): 1755-1759.
- [28] Anandhan A, Essa M M, Manivasagam T. Therapeutic attenuation of neuroinflammation and apoptosis by black tea theaflavin in chronic MPTP/probenecid model of Parkinson's disease [J]. *Neurotox Res*, 2013, 23(2): 166-173.
- [29] Oka Y, Iwai S, Amano H, *et al.* Tea polyphenols inhibit rat osteoclast formation and differentiation [J]. *J Pharmacol Sci*, 2012, 118(1): 55-64.
- [30] Hegarty V M, May H M, Khaw K T, *et al.* Tea drinking and bone mineral density in older women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(4): 1003-1007.
- [31] Nishikawa K, Iwamoto Y, Kobayashi Y, *et al.* DNA methyltransferase 3a regulates osteoclast differentiation by coupling to an S-adenosylmethionine-producing metabolic pathway [J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 281-287.
- [32] Mohanty S, Adhikary A, Chakrabarty S, *et al.* Operation 'p53 Hunt' to combat cancer: Theaflavins in action [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2012, 4:300-320.
- [33] Imran A, Butt M S, Xiao H, *et al.* Inhibitory effect of black tea (*Camellia sinensis*) theaflavins and thearubigins against HCT 116 colon cancer cells and HT 460 lung cancer cells [J]. *J Food Biochem*, 2019: 43(5): e12822.
- [34] Tan Q Y, Peng L J, Huang Y Y, *et al.* Structure-activity relationship analysis on antioxidant and anticancer actions of theaflavins on human colon cancer cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(1): 159-170.
- [35] 赵 剑, 金蓓文, 常瑞娜. 茶黄素肠溶微囊的制备方法及其制得的产品和应用: 中国, CN310106 [P]. 2015-05-20.
- [36] 谭 蓉, 杨秀芳, 张士康, 等. 一种茶黄素保健食品或药品及其制备方法: 中国, CN 201310073271.5 [P]. 2013-06-12.
- [37] 任雪音, 刘剑宏, 浦平南, 等. 具有降低患癌风险作用的天然提取物组合物、制剂及应用: 中国, CN 107496613 A [P]. 2017-12-22.
- [38] 张 云, 温小波, 宁丽军, 等. 茶黄素的生理作用及其在水产动物生产中的应用 [J]. *广东饲料*, 2011, 20(1): 27-29.
- [39] 陈巨川. 6.5%茶黄素悬浮剂对茶园小绿叶蝉的控制效果评价 [J]. *安徽农学通报*, 2018, 24(2): 49-51.
- [40] 刘仲华. 中国茶叶深加工的技术与产品创新 [A] // 经济发展方式转变与自主创新——第十二届中国科学技术协会年会 (第二卷) [C]. 福州: 中国科学技术协会学会, 2010.