

# 龙井茶多酚提取物对 C57BL/6J 小鼠 肝脏氧化应激和代谢酶的影响

吕乐<sup>1,2</sup>, 莫小叶<sup>2</sup>, 庞美霞<sup>1</sup>, 孙海燕<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>深圳职业技术学院博士后创新基地; <sup>2</sup>深圳职业技术学院 深圳市发酵精制检测系统重点实验室, 深圳 518055

**摘要:**探究龙井茶多酚提取物对 C57BL/6J 小鼠肝脏氧化应激水平的影响, 及其对小鼠肝脏内代谢酶系和转运蛋白的作用。灌胃给予 C57BL/6J 小鼠三个剂量龙井茶多酚提取物, 采用病理切片、血清中谷草转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和谷丙转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 含量来评价龙井茶多酚提取物对小鼠肝脏的损伤情况, 通过测定小鼠肝脏谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 来评价其对小鼠肝脏内氧化应激水平的影响, Western blotting 分析其对小鼠肝脏中代谢酶系的影响。结果显示龙井茶多酚提取物可以通过增加肝脏中 GSH-Px 和 CAT 的含量来增强肝脏的氧化防御; 通过诱导细胞色素 450 酶系 2E1/3A11 (cytochrome P450 2E1/3A1, CYP2E1/3A11), 硫酸转移酶 1A1 (sulfate transferase 1A1, SULT1A1), 葡萄糖醛酸转移酶 1A6 (UDP-glucuronosyltransferases 1A6, UGT1A6), 多药耐药相关蛋白家族 2 (multi-drug resistance associated protein 2, MRP2) 的蛋白表达, 抑制 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的蛋白表达来调节代谢。

**关键词:** 龙井茶多酚; 氧化应激; CYP450; 代谢酶

中图分类号: R96

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021)5-0743-08

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.5.004

## Effects of Longjing tea polyphenol extracts on oxidative stress and metabolic enzymes in C57BL/6J mouse liver

LYU Le<sup>1,2</sup>, MO Xiao-ye<sup>2</sup>, PANG Mei-xia<sup>1</sup>, SUN Hai-yan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Postdoctoral Innovation Practice Base, Shenzhen Polytechnic;

<sup>2</sup>Shenzhen Key Laboratory of Fermentation, Purification and Analysis, Shenzhen Polytechnic, Shenzhen 518055, China

**Abstract:** To investigate the effect of Longjing tea polyphenol extracts on the oxidative stress, the metabolic enzymes and transporters in C57BL/6J mouse liver. C57BL/6J mice were administrated with three doses Longjing tea polyphenol extracts by gavage. Liver injury was evaluated by pathological sections and the content of ALT and AST in serum. Liver GSH, GSH-Px, SOD and CAT were used to evaluate oxidative stress in mice livers. The relative protein expression level of CYP2E1/1A2/3A11, SULT1A1, UGT1A6, MRP2 and P-gp was evaluated by Western blotting. Results showed that Longjing tea polyphenol extracts could increase the content of GSH-Px and CAT in mice livers to enhance antioxidant defense. And it could induce the protein expression of CYP2E1/3A11, SULT1A1, UGT1A6, MRP2 and inhibit the protein expression of P-gp to adjust metabolism.

**Key words:** Longjing tea polyphenol; oxidative stress; CYP450; metabolic enzyme

肝脏是机体重要的解毒器官, 参与调节机体内糖、脂肪、蛋白质的代谢, 也是外源性物质代谢、转化的主要场所<sup>[1,2]</sup>。因此, 病毒性肝炎、酒精性脂肪

肝、肝纤维化、肝硬化和肝癌等肝脏机能的损伤会对机体产生严重的影响<sup>[3,4]</sup>。肝脏内含有大量的 I 相、II 相药物代谢酶, 及多种转运蛋白<sup>[5,6]</sup>。I 相药物代谢酶主要为 CYP450 酶系, 负责氧化、还原、水解过程, 可催化多种药物、毒物、前致癌物等外源性物质的代谢。II 相代谢酶主要包括尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT)、

收稿日期: 2020-06-22 接受日期: 2021-03-10

基金项目: 2020 年广东省教育厅特色创新项目 (2020KTSCX295); 深圳市科技计划 (JCYJ20170818114529521); 深圳职业技术学院博士后启动基金 (6019330004K, 6019330003K)

\* 通信作者 E-mail: susan@szpt.edu.cn

硫酸基转移酶(sulfotransferase, SULT), 催化 I 相代谢酶产物与葡萄糖醛酸、硫酸、谷胱甘肽等共价结合, 生成水溶性更好的产物, 从而利于代谢产物的排除。ABC 转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC) 主要包括 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多耐药相关蛋白(multidrug resistance related proteins, MRPs), 他们属于同一家族, 广泛存在于多种正常的组织和器官, 参与药物、内/外源物质的吸收、分布、排泄, 具有解毒和防御保护作用<sup>[7,8]</sup>。

茶叶制作过程大体包括杀青、发酵、捻揉和干燥 4 个步骤, 根据其加工方法和发酵程度, 分为白茶、黄茶、绿茶、黑茶、红茶、青茶。茶叶具有很好的抗氧化作用, 在体内外都有抗自由基的活性<sup>[9]</sup>。茶叶中的生理活性物质主要为茶多酚, 包括儿茶素类、花色苷、黄酮类等, 也是茶叶抗氧化活性的主要物质基础<sup>[10,11]</sup>。绿茶是指未经发酵过的茶叶, 龙井绿茶是我国四大名茶之首, 素有“绿茶皇后”的美誉。有关绿茶有效成分生理功能的研究已经成为近年来一个研究热点。

本团队前期研究表明龙井茶多酚提取物对小鼠肝脏内的 CYP450 有调节作用, 但对 II 相药物代谢酶和转运体的作用尚不明确。因此, 本文在前期研究基础上, 探讨龙井茶多酚提取物对 C57BL/6J 小鼠肝脏 II 相代谢酶和转运体表达的影响, 以及其对氧化应激的抵抗作用、以期为龙井茶多酚提取物的深度开发利用提供实验支持。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 茶叶

西湖龙井绿茶茶叶购自于深圳一品轩茶庄, 粉碎, 常温避光在干燥罐保存。

#### 1.1.2 动物

购自于南方医科大学实验动物中心 6~8 周龄的 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠[许可证号 SCXK(粤)2016-0041], 体重  $20 \pm 2$  g。

#### 1.1.3 试剂与仪器

SOD、CAT、GSH、GSH-Px 测试试剂盒(南京建成生物工程研究所); MRP2、CYP2E1、CYP1A2、CYP3A4 兔多克隆抗体、P-gp、UGT1A6、GAPDH 兔单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔抗体(Abcam 公司, USA); SULT1A1 兔多克隆抗体(Bioss 公司); Wes(Protein Simple, San Jose, USA); 显微镜(NIKON Eclipse ci, Japan); 成像系统(NIKON digital

sight DS-FI2, Japan)。

## 1.2 龙井茶多酚提取物制备及含量测定

### 1.2.1 龙井茶多酚提取物的提取方法

龙井茶多酚提取物的提取参照国家标准(GBT8313-2018)并根据实验室条件稍作调整: 取 20 g 过筛的龙井茶粉末, 按 1:25(W/V)的比例加入 70 °C 预热的 70% 甲醇, 70 °C 水浴浸提 30 min。浸提后, 将体系冷却至室温, 布氏漏斗抽滤, 滤渣继续同法重复浸提 2 次。合并 3 次提取滤液, 浓缩至原体积的 15%~20%, 确保甲醇几乎被除尽, 浓缩液采用氯仿 3:1(V/V)萃取一次, 分层后弃去氯仿层, 采用旋转蒸发将水萃取层浓缩至原体积的 5%, 适量超纯水复溶。10 000 rpm, 4 °C 离心 15 min, 上清液冷冻干燥后, 常温避光干燥保存。以没食子酸为标准品, 绘制标准曲线, 采用 Folin-Ciocalteu 法测定龙井茶多酚提取物中总多酚的含量<sup>[12,13]</sup>。

### 1.2.2 动物实验及分组

40 只 C57BL/6J 小鼠随机均等分为 4 组: 对照组(control)、龙井茶多酚提取物 37.5、75、150 mg/kg 实验组。龙井茶多酚提取物实验组给予相应剂量的龙井茶多酚提取物, 空白对照组给予生理盐水, 灌胃体积均为 0.1 mL/10 g·BW。各组连续灌胃 6 次, 末次灌胃后 8 h, 摘眼球取血, 分离小鼠肝脏。

### 1.2.3 血清中 ALT 和 AST 含量测定

摘眼球取小鼠全血, 4 °C 冰箱静置过夜, 之后 2 500 rpm, 4 °C, 离心 15 min, 上层黄色液体即为血清。按说明书操作测定 ALT、AST 含量。

### 1.2.4 肝脏中 GSH、GSH-Px、SOD、CAT 测定

小鼠肝脏组织用 4 °C 生理盐水清洗, 滤纸擦干水渍后称质量, 每只小鼠取 50 mg 左右组织, 按 1:9 的比例加入 0.9% 生理盐水, FastPrep-24 匀浆。3 500 rpm, 4 °C 离心 10 min 后取上清液得 10% 的肝脏组织匀浆。按说明书测定肝脏组织匀浆中 GSH、GSH-Px、SOD、CAT 含量。

### 1.2.5 病理切片

实验结束后, 分离小鼠肝脏组织, 经生理盐水冲洗后, 常规取材, 脱水, 包埋, 制片, HE 染色后, 在光学显微镜下观察并描述, 并拍摄对应主要描述中不同种类的病变部位。

### 1.2.6 Western blotting 蛋白分析

采用 Western blotting 法测定小鼠肝脏中 CYP450, II 相代谢酶 SULT1A1、UGT1A6 和转运蛋白 MRP2、P-gp 的表达情况。称取在 -80 °C 冻存的小

鼠肝脏 80 mg 左右,加入冰上预冷的 NP40 裂解液 1 mL,操作与冰上进行,用 FastPrep-24 匀浆,之后 4 °C,12 000 rpm 离心 30 min,分取上清液。BCA 法测定蛋白浓度,将样品的蛋白浓度调整到 5 mg/mL,按 4:1 的体积比加入 5 × loading buffer,100 °C 加热 5 min,冰上冷却,离心,混匀,分装,-80 °C 放置备用。另调整一份蛋白浓度为 1 mg/mL 的样品,-80 °C 放置备用。

取出-80 °C 冻存的制备好的 5 mg/mL 蛋白样

品,100 °C 再次加热 5 min。冰上冷却混匀。制胶、上样 5 μL、电泳、转膜、封闭、一抗 (GAPDH、CYP3A11、CYP1A2、CYP2E1、SULT1A1、P-gp) 孵育、二抗孵育、显影成像。显影后将所得的蛋白质条带用 Image Lab 5.1 软件分析。

取出-80 °C 冻存的制备好的 1 mg/mL 蛋白样品,按照 Simple Western 兔抗检测试剂盒说明书操作流程测定 CYP3A11、CYP2E1、MRP2、UGT1A6 的蛋白表达水平(详细条件见表 1)。

表 1 Western blotting 一抗二抗列表

Table 1 Description of primary and secondary antibodies for Western blotting

方法 Method	目的蛋白 Target protein	一抗 Primary antibody	孵育温度/时间 Temperature/ time	抗体型号 Antibody type	分子量 Molecule weight (kDa)	二抗 Secondary antibody	孵育温度/时间 Temperature /time	封闭液 Blocking liquid
多功能全自动蛋白质印迹定量分析系统 Simple Western	CYP2E1	1:100		Abcamab28146	55	试剂盒自带		-
	CYP3A11	1:250		Abcamab3572	57			
	UGT1A6	1:1 000		Abcamab157476	61			
	MRP2	1:40		Abcamab110740	174			
	GAPDH	1:1 000		Abcamab181602	36			
传统凝胶电泳 Traditional Western blotting	CYP1A2	1:250	4 °C/过夜	Abcamab170204	58	1:5 000	室温/2 h	5% 脱脂奶粉
	SULT1A1	1:1 000	4 °C/过夜	Biossbs6283	34	1:5 000	室温/2 h	5% 脱脂奶粉
	P-gp	1:1 000	4 °C/过夜	Abcamab170904	141	1:5 000	室温/2 h	5% 脱脂奶粉
	GAPDH	1:8 000	4 °C/过夜	Abcamab181602	36	1:5 000	室温/2 h	5% 脱脂奶粉

### 1.2.7 数据分析

数据采用 mean ± SD 在图像上表示,采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,先进行方差齐性检验,若符合用单因素方差分析(ANOVA),采用最小显著性差异法(LSD)检验,方差不齐者采用 Tamhane's T2 检验, $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 龙井茶多酚提取物中多酚含量

没食子酸标准曲线为  $y = 0.0051x + 0.0415$ ,  $r^2 = 0.9994$ ,线性良好(见图 1)。通过计算得龙井茶

多酚提取物中总多酚的含量为 494.93 mg/kg。

### 2.2 病理切片

在每个实验组 HE 染色的病理切片挑选典型图片,通过分析,可以看出三个剂量的龙井茶多酚提取物对小鼠的肝脏不存在病理上的损伤(见图 2)。

### 2.3 血清 ALT 和 AST 含量

龙井茶多酚提取物对小鼠肝脏中 ALT、AST 的影响情况见图 3。相对于空白组,75 mg/kg 的龙井茶多酚提取物能显著性降低小鼠血清中 ALT 的水平,150 mg/kg 的龙井茶多酚提取物能显著性增加血清中 AST 的水平,其他剂量组没有显著性差异。

### 2.4 肝脏组织中 GSH、GSH-Px、SOD 和 CAT 含量

龙井茶多酚提取物对小鼠肝脏中生化指标的影响见图 4。对于 GSH,相对于对照组,三个剂量的龙井茶多酚提取物显著性降低了肝脏内的 GSH 水平,与剂量呈负相关(见图 4A)。对于 GSH-Px,相对于对照组,三个剂量的龙井茶多酚提取物就能显著性提高小鼠肝脏中 GSH-Px 的含量(见图 4B)。对于 SOD,相对于对照组,龙井茶多酚提取物对其在肝脏中的含量没有显著性影响(见图 4C)。对于 CAT,

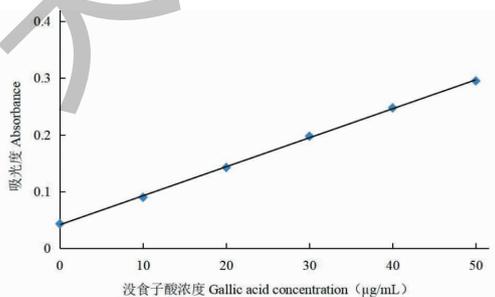


图 1 没食子酸标准曲线

Fig. 1 Standard curve of gallic acid

相对于对照组,37.5 mg/kg 龙井茶多酚提取物能够显著性提高其在小鼠肝脏中的含量,但是 75 和 150

mg/kg 的剂量显著性降低其在肝脏中的活性(见图 4D)。

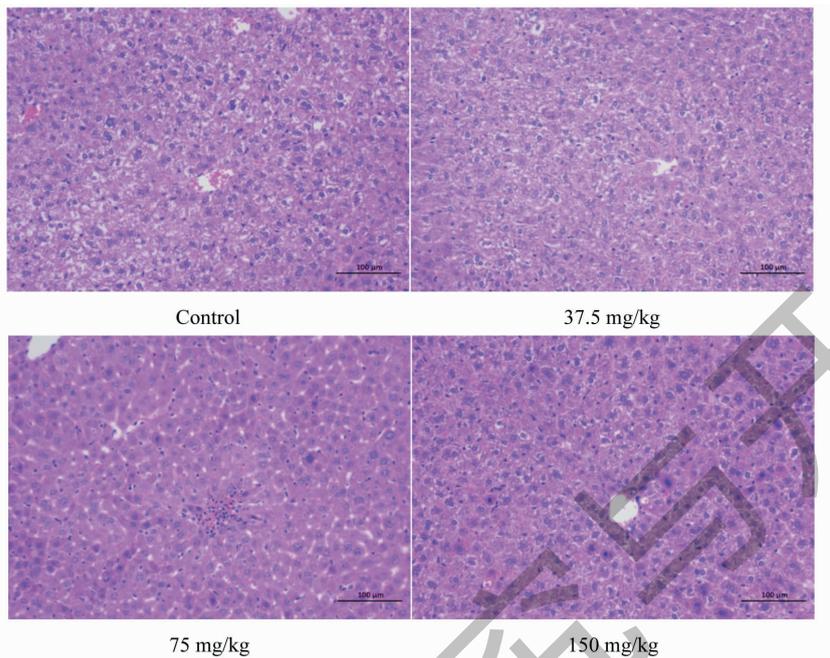


图 2 小鼠肝脏病理学检查

Fig. 2 Pathologic changes of liver tissues of mouse

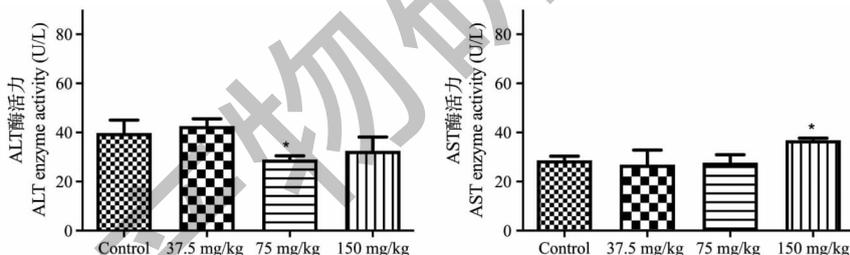


图 3 小鼠肝脏 ALT 和 AST 水平

Fig. 3 AST and ALT level in mouse liver

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ;下同。Note:Compared with control,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ;The same below.

## 2.5 龙井茶多酚提取物对 CYP450 的影响

龙井茶多酚提取物对 CYP450 的影响见图 5。对于 CYP1A2,相对于对照组,三个剂量的龙井茶多酚提取物对小鼠肝脏中 CYP1A2 相对蛋白表达水平没有显著性影响(见图 5A);对于 CYP2E1,相对于对照组,37.5 和 75 mg/kg 龙井茶多酚提取物可以显著性上调 CYP2E1 的蛋白表达水平,150 mg/kg 龙井茶多酚提取物对该蛋白的相对表达水平没有影响(见图 5B)。对于 CYP3A11,相对于对照组,37.5 mg/kg 龙井茶多酚提取物可以显著性上调

CYP3A11 的蛋白表达水平(见图 5C),75 mg/kg 龙井茶多酚提取物对小鼠肝脏中 CYP3A11 相对蛋白表达水平没有显著性影响,150 mg/kg 龙井茶多酚提取物显著性抑制 CYP3A11 的蛋白表达水平(见图 5C)。

## 2.6 龙井茶多酚提取物对 II 相代谢酶的影响

龙井茶多酚提取物对 II 相代谢酶的影响见图 6。对于 SULT1A1,相对于对照组,对于 37.5 mg/kg 龙井茶多酚提取物能够显著性提高 SULT1A1 的相对蛋白表达水平,75 和 150 mg/kg 龙井茶多酚提取

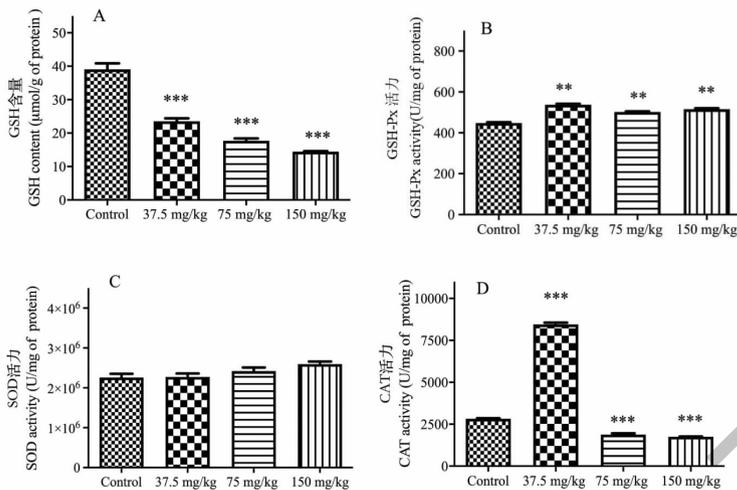


图 4 肝脏组织中生物化学指标含量

Fig. 4 Biochemistry makers content in liver tissue

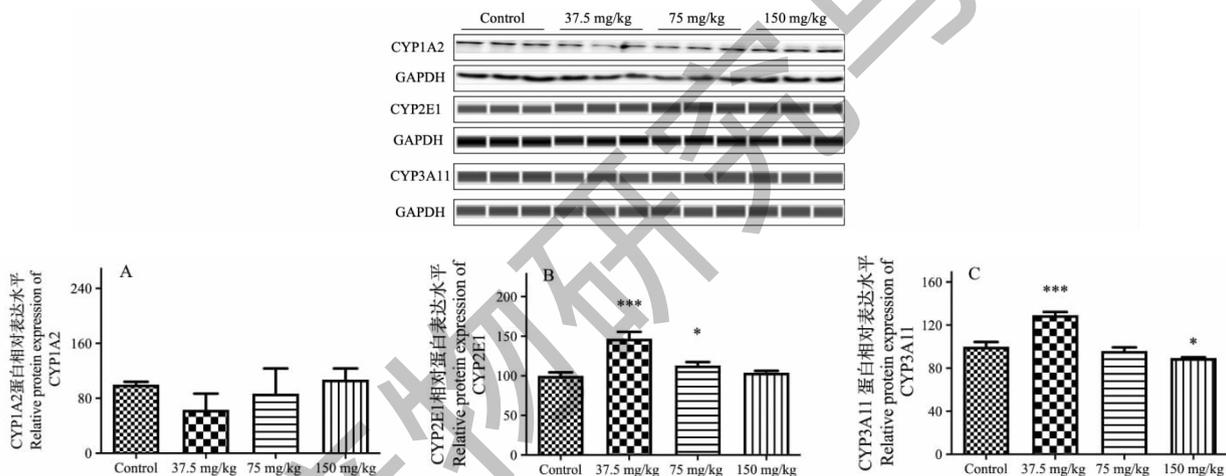


图 5 小鼠肝脏中 CYP450 的相对蛋白表达水平

Fig. 5 Relative protein expression of CYP450 in mouse liver

物对该酶的蛋白表达水平没有显著性影响。对于 UGT1A6, 相对于对照组, 37.5 mg/kg 龙井茶多酚提取物能显著性提高小鼠肝脏中 UGT1A6 的相对蛋白表达水平, 75.5 和 150 mg/kg 的剂量对该蛋白的表达水平没有显著性影响。

### 2.7 龙井茶多酚提取物对转运蛋白的影响

龙井茶多酚对小鼠肝脏中转运蛋白的影响见图 7。对于 MRP2, 相对于对照组, 75 和 150 mg/kg 龙井茶多酚提取物可以显著性提高其蛋白表达水平 (见图 7A)。对于 P-gp, 相对于对照组, 37.5 和 150 mg/kg 龙井茶多酚提取物均显著性抑制 P-gp 的蛋白相对表达水平, 75 mg/kg 龙井茶多酚提取物对 P-gp 的蛋白表达水平没有显著性影响 (见图 7B)。

### 3 讨论与结论

ALT 和 AST 是衡量肝脏功能是否发生异常的两个重要指标。通常情况下, ALT 和 AST 主要存在于肝脏中, 在血液中的含量极低。但是当肝脏功能发生异常时, ALT 和 AST 就会从肝脏中转移至血液中, 导致血液中 ALT、AST 含量升高, 活性增加。从血清中 ALT、AST 的活性变化情况, 可以知道肝脏的健康情况。本实验结果显示, 相对于空白组, 75 mg/kg 的龙井茶多酚提取物能显著性降低小鼠血清中 ALT 的水平, 150 mg/kg 的龙井茶多酚提取物能显著性增加血清中 AST 的水平, 其他剂量组没有显著性差异。但是在临床上, 在 ALT 正常的情况下, 单纯的 AST 升高并不能说明肝脏存在损伤, 同时病理

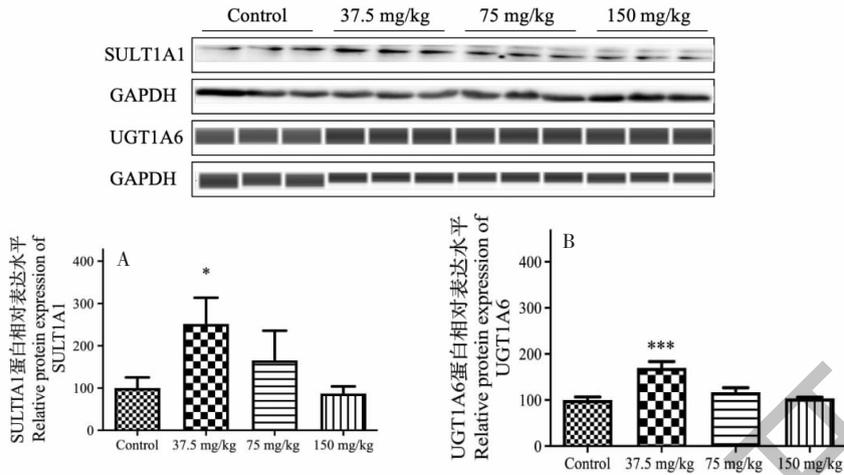


图 6 小鼠肝脏中 II 相代谢酶的相对蛋白表达水平

Fig. 6 Relative protein expression of phase II enzymes in mouse liver

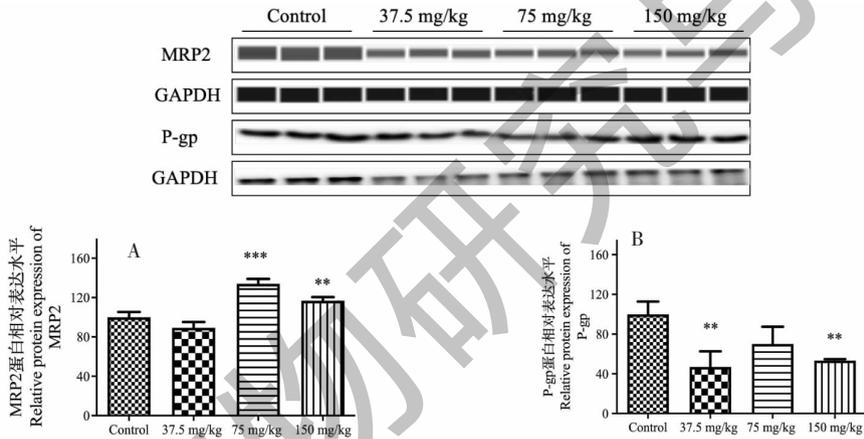


图 7 小鼠肝脏中转运蛋白的相对蛋白表达水平

Fig. 7 Relative protein expression of transporters in mouse liver

切片结果分析显示龙井茶多酚对小鼠肝脏不存在病理上的伤害。

人体细胞、组织受到氧化胁迫是癌症、心血管疾病等诸多疾病的诱因之一<sup>[14,15]</sup>。为保护机体免受过氧化物的损伤,细胞有一套完善的抗氧化酶防御酶系。主要包括 SOD、CAT、GSH、GSH-Px 等。其中 SOD 把超氧阴离子转换为  $H_2O_2$ , GSH-Px 和 CAT 将  $H_2O_2$  催化成  $H_2O$ , 从而将毒性超氧阴离子和  $H_2O_2$  转换成无毒的  $H_2O$ <sup>[16]</sup>。茶多酚是一种优良的天然抗氧化剂,富含 -OH 基团,具有很好的体内外抗氧化活性,对氧化应激具有较强的调节作用。龙井茶多酚提取物对小鼠肝脏内 SOD 活性没有显著性影响,但是可以显著性增加 GSH-Px 的活性,37.5 mg/kg 龙井茶多酚提取物可以显著性增加 CAT 在肝脏中的活性。可以看出龙井茶多酚提取物能通过调节

CAT 和 GSH-Px 在小鼠肝脏中的含量来增加小鼠肝脏抵抗氧化应激能力。对于 GSH,随着龙井茶多酚提取物给予的剂量的增加,其肝脏内的含量下降,可能是由于龙井茶多酚作为提取物,其中的其他成分造成了 GSH 的消耗。

CYP450 参与内/外源性物质的代谢,包括药物、环境化合物等,具有个体差异大,容易受到外源性物质的影响的特点<sup>[17]</sup>。37.5 mg/kg 龙井茶多酚提取物能显著性提高 CYP2E1/3A11 两个亚型在小鼠肝脏中的蛋白表达水平。说明低剂量的龙井茶多酚提取物对 CYP450 有一定的诱导作用。II 相代谢酶 UGTs 和 SULTs 主要分布在肝脏,将内/外源性物质代谢为易于排出的水溶性物质<sup>[18]</sup>。37.5 mg/kg 的龙井茶多酚提取物可以显著性增加 UGT1A6 和 SULT1A1 在小鼠肝脏中的蛋白表达水平,而 75 和

150 mg/kg 龙井茶多酚提取物对这两个酶的表达情况没有显著性影响。说明低剂量的龙井茶多酚提取物对 II 相代谢酶有一定的诱导作用。MRP2 主要分布在人体肝细胞基底膜上,它能在阻塞性黄疸中调节肝细胞的损伤,参与细胞内外多种毒性复合物的转运、调整细胞内物质的重分布、促进胆汁的分泌,增加胆汁酸盐的脂溶性。75 和 150 mg/kg 的龙井茶多酚提取物可以显著性提高小鼠肝脏内 MRP2 的蛋白表达水平,有潜在的保护肝细胞的作用。P-gp 是一个比较常见的保护细胞免受外来有害分子入侵的分子泵,它位于细胞膜上,能与药物结合,同时具有 ATP 酶活性,能够分解 ATP 供能,将细胞内药物泵出细胞外,减低细胞内的药物浓度使细胞产生耐药性<sup>[19]</sup>。37.5 和 150 mg/kg 的龙井茶多酚提取物对 P-gp 的蛋白表达水平呈现下调作用,75 mg/kg 的龙井茶多酚提取物对 P-gp 的蛋白表达水平没有显著性影响,这可能是由于龙井茶多酚的代谢产物或者其本身会经 P-gp 排出。黄希希等人的综述确定茶多酚中 EGCG 和药物代谢酶和转运体之间存在相互作用,其具体作用机制有待进一步确认。

通过本研究可以看出,龙井茶多酚能够加强小鼠肝脏内的氧化防御系统功能,帮助机体抵御内/外源性氧化应激。低剂量的龙井茶多酚对小鼠肝脏内的 I 相代谢酶、II 相代谢酶和转运蛋白都有一定的诱导作用。抗氧化酶系、II 相代谢酶和转运蛋白的调节涉及 Nrf2-Keap1 通路<sup>[20,21]</sup>。而 CYP450 酶系受雄烷受体(CAR)和孕烷 X 受体(PXR)的调节,龙井茶多酚对这些可能涉及的通路的影响值得更深入的研究<sup>[22,23]</sup>。

#### 参考文献

- 1 Yang DL, Liu J, Wu J, et al. Immunology in liver disease: progress and challenges[J]. J Pract Hepatol(实用肝脏病杂志), 2019, 22: 609-612.
- 2 Lu JL, Wang BJ, Zhang JG. Assessment method and clinical significance of liver reserve function[J]. Hainan Med J(海南医学), 2019, 30(8): 112-115.
- 3 Chen CJ. Global elimination of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: opportunities and challenges[J]. Gut, 2018, 67: 595-598.
- 4 Machicado C, Machicado JD, Maco V, et al. Association of fasciola hepatica infection with liver fibrosis, cirrhosis, and cancer: a systematic review[J]. Plos Neglect Trop D, 2016, 10(9): e0004962.
- 5 Li CY, Basit A, Gupta A, et al. Major glucuronide metabolites of testosterone are primarily transported by MRP2 and MRP3 in human liver, intestine and kidney[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019, 33: 373-384.
- 6 Zhai XJ, Feng YM, Liu J, et al. Pharmacokinetic effects of capsaicin on vinblastine in rats mediated by CYP3A and Mrp2[J]. Fund Clin Pharmacol, 2019, 33: 376-384.
- 7 Henriksson G, Norlander T, Zheng X, et al. Expression of P-glycoprotein 170 in nasal mucosa may be increased with topical steroids[J]. Am J Rhinol, 1997, 11: 317-321.
- 8 Yang X, Liu K, University DM. Molecular structure and mechanism of P-glycoprotein functions[J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2018, 41(1): 1-4.
- 9 Yokozawa T, Dong E, Nakagawa T, et al. In vitro and in vivo studies on the radical-scavenging activity of tea[J]. J Agr Food Chem, 1998, 46: 2143-2150.
- 10 Balz F, Higdon JV. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies[J]. J Nutr, 2003, 133: 3275S-3284S.
- 11 Wang YF, Xu P, Li L, et al. Research on total antioxidant activity of tea polyphenols and other natural antioxidants[J]. J Tea Sci(茶叶科学), 2010, 30(2): 109-114.
- 12 Feng GD, Zhang H, Ma YL, et al. Effect of cultivated varieties and picking time on active components of teas[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2017, 19: 1882-1887.
- 13 Afzal M, Safer AM, Menon M. Green tea polyphenols and their potential role in health and disease[J]. Inflammoparmacology, 2015, 23(4): 151-161.
- 14 Ellah MRA. Involvement of oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. J Adv Res, 2018, 8(1): 1-5.
- 15 Shrivastava A, Aggarwal LM, Mishra SP, et al. Free radicals and antioxidants in normal versus cancerous cells[J]. Indian J Biochem Biophys, 2019, 56(1): 7-19.
- 16 Spector A, Ma W, Wang RR, et al. The contribution of GSH peroxidase-1, catalase and GSH to the degradation of H2O2 by the mouse lens[J]. Exp Eye Res, 1997, 64: 477-485.
- 17 Ragia G, Giannkopoulou E, Karaglani M, et al. Frequency of CYP450 enzyme gene polymorphisms in the Greek population: review of the literature, original findings and clinical significance[J]. Drug Metabol Drug Interact, 2014, 29: 235-248.
- 18 Zeng QH. Study on piperine affecting absorption and metabolism of curcumin based on UGTs and SULTs[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine(广州中医药大学), 2016.