

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810034350.4

[43] 公开日 2009 年 9 月 9 日

[11] 公开号 CN 101524348A

[22] 申请日 2008.3.6

[21] 申请号 200810034350.4

[71] 申请人 张 莉

地址 200023 上海市卢湾区鲁班路 509 弄 7
号 2804 室

共同申请人 刘蕴华

[72] 发明人 张 莉 刘蕴华

[74] 专利代理机构 上海旭诚知识产权代理有限公司

代理人 尹洪波

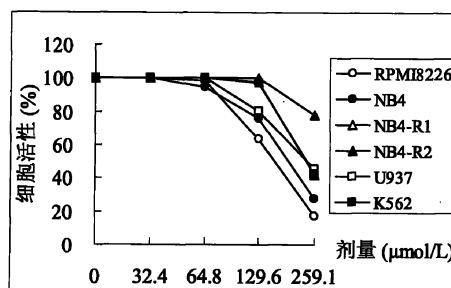
权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 4 页

[54] 发明名称

茶多酚在制备治疗肿瘤药剂中的应用

[57] 摘要

本发明提供了茶多酚在制备治疗肿瘤药剂中的应用。本发明用茶叶提取物茶多酚直接制备抗肿瘤药剂，而无需经繁复昂贵的纯化过程从茶多酚中分离 EGCG、EGC、ECG 等有效成分的纯制品，从而可以大大降低药剂的生产成本。经细胞水平的药理试验发现本发明涉及的茶多酚对多种人类肿瘤细胞有明显的抑制作用。经小鼠肿瘤模型的疗效试验发现，本发明涉及的药剂对小鼠肿瘤具有明显的治疗作用。



1. 茶多酚在制备治疗肿瘤药剂中的应用。
2. 如权利要求1所述的应用，其特征在于，所述茶多酚为茶叶提取物，其包括主要由表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）、表儿茶素没食子酸酯（ECG）和表没食子儿茶素（EGC）组成的儿茶素类物质。
3. 如权利要求1所述的应用，其特征在于，所述药剂为包括所述茶多酚的粉剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂或溶液剂。
4. 如权利要求2所述的应用，其特征在于所述茶多酚中，EGCG、ECG和EGC分别占所述儿茶素类物质重量的50~60%、20~25%和8~10%。
5. 如权利要求2所述的应用，其特征在于，所述药剂包括所述茶多酚，且所述药剂中所述儿茶素类物质的含量为60~70重量%，且EGCG、ECG和EGC分别占该儿茶素类物质重量的50~60%、20~25%和8~10%。
6. 如权利要求2所述的应用，其特征在于，所述药剂为美国Pharmanex公司的绿茶胶囊Tegreen⁹⁷®。
7. 如权利要求7所述的应用，其特征在于，所述绿茶胶囊Tegreen⁹⁷®每颗胶囊重250mg，其中包括162mg所述儿茶素类物质，其中EGCG、ECG和EGC分别为95mg、37mg和15mg。
8. 如权利要求2所述的应用，其特征在于，所述药剂包括所述茶多酚，每1000mg所述药剂中所述儿茶素类物质的含量为648mg，其中EGCG、ECG和EGC分别为380mg、148mg和60mg。
9. 如权利要求1所述的应用，其特征在于，所述茶多酚中去除了茶叶所含的鞣酸，且所述药剂中不良成分咖啡因的含量小于0.2重量%。
10. 如权利要求1~9中任一项所述的应用，其特征在于，所述药剂无需与其它药物联合而单独用于治疗肿瘤。

茶多酚在制备治疗肿瘤药剂中的应用

技术领域

本发明涉及一种茶多酚制剂，尤其涉及茶多酚在治疗肿瘤中的应用。

技术背景

目前药物治疗肿瘤的方法，主要包括细胞毒、诱导凋亡及分化、生物靶向治疗等。

一些来自天然植物和矿物的成分，在前两种方法中起着举足轻重的作用。比如长春新碱、高三尖杉酯碱、羟基喜树碱、紫杉醇以及亚砷酸等。但不同程度抑制正常细胞的增殖和生长、周围神经毒性、重要脏器功能受损等毒副反应是限制这些药物应用的重要因素。且其药物经济学是不得不考虑的一个重要因素。

生物靶向治疗应用针对肿瘤发病机制而“度身定做”的药物，包括甲磺酸伊马替尼（Imatinib，酪氨酸激酶抑制剂，针对慢性粒细胞性白血病）、利妥昔单抗等，药物价格是限制普及应用的重要障碍，而靶点突变导致的耐药则是其致命的弱点。

由于以上这些因素，目前用于肿瘤治疗的药物往往采用联合方案，但某些药物的半数致死剂量（LD₅₀）与起效浓度比较接近，容易引起明显的骨髓抑制、重要脏器功能损伤等毒副反应，耐受性较差，而且多种药物之间的毒副反应具有协同作用，所以只能在一定程度上提高疗效，仍有相当一部分患者出现耐药，表现为难治、复发。而一部分生化科技含量较高的产品，其疗效的有限与价格的高昂不成正比，加之保存要求高、使用不方便等其他因素，都是促使人类不断探索肿瘤治疗的新成分、新方法的根本原因。

我国常见的茶叶植物茶叶中富含维生素C、叶绿素、胡萝卜素、茶多酚等营养素，茶多酚中又含有儿茶素（catechins）类物质，儿茶素类物质包括：表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）、表没食子儿茶素（EGC）、表儿茶素没食子酸酯（ECG）和表儿茶素（EC），其中以EGCG的含量最多、生物活性最广泛，而EGC的抗氧化作用比EGCG更强。另有很强的流行病学证据也显示增高体内茶多酚浓度能提供强力的保护作用，消除氧自由基

对机体的损伤，具有肿瘤预防作用。喝茶能够抗毒灭菌、防癌、长寿，其有益健康的作用早已有了共识，但具体有益到何种程度、在哪些方面有益尚未得到进一步的研究证实。

另外，诸多茶叶植物中所含儿茶素的成分、含量各不相同，加上生产工艺的非标准化，目前能够摄食的儿茶素类产品名目繁多，其含量及质量都不确定，大致属于保健品的范畴。国外对 EGCG 抑制肿瘤增生的研究主要为体外实验，研究的细胞株包括前列腺癌、胃癌、结肠癌、皮肤癌、乳腺癌、肺癌、平滑肌肉瘤等实体肿瘤细胞，但其抑制肿瘤增殖的活性并不很强，加之 EGCG、EGC 的纯制品相当昂贵，尚无进一步的体内研究报道。

发明内容

有鉴于现有技术的上述缺陷，本发明的目的在于提供一种成本低廉、使用方便且几乎无毒副反应的治疗肿瘤药剂。

本发明主要基于这样的构思，虽然研究表明表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）等儿茶素具有抗肿瘤效果，但从植物提取物茶多酚经纯化得到各种儿茶素纯制品的代价十分昂贵，如果能将未经纯化而富含 EGCG 等儿茶素类物质的茶多酚直接用作抗肿瘤药物，则可大大降低生产成本。

因此，本发明提供了茶多酚在制备治疗肿瘤药剂中的应用。

所述茶多酚为茶叶提取物，其包括主要由表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）、表儿茶素没食子酸酯（ECG）和表没食子儿茶素（EGC）组成的儿茶素类物质。

在本发明的实施方式中，所述药剂为包括所述茶多酚的粉剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂或溶液剂。

在本发明的实施方式中，所述茶多酚中，EGCG、ECG 和 EGC 分别占所述儿茶素类物质重量 50~60%、20~25% 和 8~10%。

在本发明具体实施例中，所述胶囊剂为美国 Pharmanex 公司的绿茶胶囊 Tegreen⁹⁷®。

在本发明优选实施方式中，所述茶多酚中去除了茶叶所含的鞣酸，且制成的药剂中不良成分咖啡因的含量小于 0.2 重量%。

本发明所述药剂可以无需与其它药物联合而单独用于治疗肿瘤。

本发明用茶叶提取物茶多酚直接制备抗肿瘤药剂，而无需经繁复昂贵的纯化过程从茶多酚中分离 EGCG、EGC、ECG 等有效成分的纯制品，从而可以大大降低药剂的生产成本。

而且,经细胞水平的药理试验发现本发明涉及的茶多酚对多种人类肿瘤细胞有明显的抑制作用,尤其是造血系统恶性肿瘤细胞,甚至对部分血液肿瘤的原代细胞也有良好的抑制作用,不仅为恶性肿瘤的治疗增加了一种疗效高、毒性反应低的新药物,也为长期静脉输注细胞毒药物后继发血管炎的患者改用其他途径继续治疗提供了可能性。经小鼠肿瘤模型的疗效试验发现,本发明涉及的药剂对小鼠肿瘤具有明显的治疗作用,可减小肿瘤大小,并延长肿瘤模型小鼠的存活期。并且,所述茶多酚应用时基本不需其他的支持对症治疗,即可单独使用达到上述药学效果。

还有,本发明涉及的茶多酚几乎没有上述现有药物具有的毒副反应,而且该茶多酚的来源植物分布广泛,原料供应丰富,经济学效益显而易见。

还有,所述药剂可以是胶囊剂,使用的时候非常方便,避免了以往常用的注射剂型细胞毒药物对组织、血管的损伤及刺激作用。

另外,所述茶多酚尽管是从植物中提取的,但由于其生产工艺的标准化,使该提取物中主要成分的含量保持稳定,克服了不同批号产品中成分含量的差异,因而使相应的研究具有良好的重复性和可比性,是用于治疗肿瘤有前景的产品。由于所述由该茶多酚制成的治疗肿瘤药剂与其他药物联合使用并不协同增加毒副反应,尤其对骨髓的正常造血没有抑制作用,也为联合其他药物共同提高治疗效果提供了有前景的药物。

以下将结合附图对本发明的技术效果作进一步说明,以充分地了解本发明。

附图说明

图1是曲线图,表示不同浓度茶多酚药液作用1天对多种细胞株的增殖抑制作用;

图2是曲线图,表示129.6 μ mol/L浓度药液作用1~3天对多种细胞株的增殖抑制作用;

图3为光镜下观察细胞形态照片,表示不同浓度茶多酚药液作用1天对RPMI 8226细胞株形态的影响;

图4a~图4c为散点图,表示不同浓度药液作用1天对RPMI 8226细胞株凋亡率的影响;

图5a~图5c为散点图,表示不同浓度药液作用2.5天对U937细胞株凋亡率的影响;

图6a~图6d为峰形图,表示不同浓度药液作用2天对RPMI8226细胞

株细胞周期的影响；

图 7 为散点图表示不同浓度药液作用不同时间对 RPMI8226 细胞株线粒体膜电位的影响；

图 8 为光镜下细胞形态照片，表示不同浓度药液作用 1.5d 对 ALL-L2 原代细胞形态的影响；

图 9 为散点图，表示不同浓度药液作用 1.5d 对 ALL-L2 原代细胞凋亡率的影响；及

图 10 为显微镜下小鼠肿瘤组织切片中细胞形态照片。

具体实施方式

本发明提供植物提取天然茶多酚作为抗肿瘤药剂的新用途。本发明涉及的茶多酚为茶叶提取物，其富含儿茶素类物质，该儿茶素类物质包括表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）、表儿茶素没食子酸酯（ECG）和表没食子儿茶素（EGC）。

茶多酚制成的抗肿瘤药剂可以是任意药学可接受的剂型，如粉剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂等固体剂型或溶液剂。

虽然，该茶多酚中儿茶素的含量变化并不明显影响它的抗肿瘤效果。但是，一般地，为了确保各批产品的稳定性和使用效果的可比性，通过生产工艺控制，在本发明的实施方式中，使由茶多酚制成的抗肿瘤固体药剂中儿茶素类物质的含量为 60~70 重量%。

另外，儿茶素类物质主要由 EGCG、ECG 和 EGC 三种单体组成，三者均有一定抗肿瘤作用，因此本发明对所用茶多酚中 EGCG、ECG 和 EGC 相互之间的比例没有特别的限制。通常，三者中 EGCG 为主要部分，比如占三者总重量的 50% 以上，EGC 最少，比如占总重量的 10% 左右或以下。但是，为了确保各批产品的稳定性和使用效果的可比性，通过生产工艺控制使本发明所用茶多酚中或由其制备的治疗肿瘤药剂中，EGCG、ECG 和 EGC 分别占三者总重量的 50~60%、20~25% 和 8~10%。

为了增加由上述茶多酚制成的药剂的适用性，在茶多酚生产过程中可去除茶叶中的鞣酸、咖啡因等不良反应成分，且最好保证最后制成的治疗肿瘤药剂中咖啡因含量小于 0.5mg/250mg 药剂。几乎所有人都可耐受这样的咖啡因水平。

本发明所用茶多酚可用常规的制药方法制成各种药制剂，例如粉剂、片剂、胶囊剂或溶剂。在药剂使用时，可以直接口服，也可将其溶于水后使用。

这种茶多酚混合剂体外能很好地抑制多种肿瘤细胞的增殖，其机制可能通过 caspase-3 等途径诱导细胞凋亡，而且与 EGCG 纯制品、某些细胞毒药物相比，其抑制增殖的作用有过之而无不及。该种混合剂甚至对一些肿瘤的原代细胞具有良好的抑制作用。口服这种茶多酚制剂能达到有效的抑制浓度，较好地抑制人多发性骨髓瘤 RPMI8226 细胞、淋巴瘤 Jurkat 细胞、Sudhl-4 细胞等在裸鼠体内的生长。

实施例

由绿茶提取物茶多酚制成治疗肿瘤药剂，该药剂为美国 Pharmanex 公司出产的绿茶胶囊 Tegreen⁹⁷®。该胶囊内包含茶多酚粉末，每颗胶囊总重 250mg，其中儿茶素类物质 162mg（含 EGCG 95mg、ECG 37mg、EGC 15mg，分子量分别为 458.4、442.4、306.3），咖啡因小于 0.5mg。（更详细的成分可参见美国的医师桌上手册：Physicians' desk reference®: Ingredients of Tegreen97®. Pharmanex, 2005, 59Edition:2782.）

用该绿茶胶囊 Tegreen⁹⁷®内含茶多酚进行了以下抗肿瘤试验：

（一）对 NB4、NB4-R1、NB4-R2、U937、K562、RPMI8226 细胞株的影响：

1. 细胞生长抑制实验：MTT 检测细胞生存率
2. 瑞氏染色：观察细胞的形态学改变
3. AnnexinV-FITC 和 PI 双标：定量检测凋亡率
4. 细胞周期分析：揭示诱导细胞凋亡的可能机制
5. 细胞膜电位分析：揭示诱导细胞凋亡的可能机制。

（二）对急性淋巴细胞白血病、急性单核细胞白血病患者原代细胞的影响：

1. 瑞氏染色：观察细胞的形态学改变
2. AnnexinV-FITC 和 PI 双标：定量检测凋亡率。

（三）口服 Tegreen⁹⁷®胶囊茶多酚溶液对裸鼠肿瘤模型的疗效，RPMI 8226。

下面详细说明以上各试验及试验结果。

所用肿瘤细胞株的中文名如下，NB4：人急性早幼粒性白血病细胞株、NB4-R1：耐全反式维甲酸人急性早幼粒性白血病细胞株、NB4-R2：耐全反式维甲酸人急性早幼粒性白血病细胞株、U937：人急性单核细胞白血病细

胞株、K562：人慢性粒细胞性白血病细胞株、RPMI8226：人多发性骨髓瘤细胞株。

下面提及的剂量是以胶囊中的 EGCG 含量为标准的，剂量 32.4 $\mu\text{mol/L}$ 、64.8 $\mu\text{mol/L}$ 、129.6 $\mu\text{mol/L}$ 和 259.2 $\mu\text{mol/L}$ 分别相当于 1 颗胶囊内容物按 1:6400、1:3200、1:1600、1:800 稀释后的上清液浓度。

(一) 对 NB4、NB4-R1、NB4-R2、U937、K562、RPMI8226 细胞株的影响。

1. 细胞生长抑制实验：MTT 检测细胞生存率

图 1 的曲线表示在 32.4 $\mu\text{mol/L}$ 、64.8 $\mu\text{mol/L}$ 、129.6 $\mu\text{mol/L}$ 、259.2 $\mu\text{mol/L}$ 剂量 Tegreen⁹⁷® 胶囊茶多酚作用 1 天，对多种细胞株的增殖抑制作用；图 2 的曲线表示 129.6 $\mu\text{mol/L}$ 剂量作用 1~3 天对多种细胞株的增殖抑制作用。

结果表明 129.6 和 259.2 $\mu\text{mol/L}$ 的剂量下作用 2~3 天，对各细胞株的增殖均起到明显的抑制作用。

2. 瑞氏染色：观察细胞凋亡的形态学改变

经瑞氏染色，观察（光镜 $\times 100$ 倍）细胞凋亡的形态学改变。如图 3 所示，不同浓度茶多酚胶囊作用多发性骨髓瘤细胞株 RPMI8226 1 天后，对照组（0 $\mu\text{mol/L}$ ）细胞核均匀淡染、染色质疏松、胞浆比例正常；32.4 $\mu\text{mol/L}$ 、64.8 $\mu\text{mol/L}$ 、129.6 $\mu\text{mol/L}$ 、259.1 $\mu\text{mol/L}$ 茶多酚作用 1 天后，RPMI8226 细胞出现胞膜皱缩、染色质浓集、细胞核固缩及凋亡小体，表明茶多酚能诱导 RPMI8226 细胞株凋亡，而且该作用随浓度增高而明显。

3. AnnexinV-FITC 和 PI 双标：定量检测凋亡率

多发性骨髓瘤细胞株 RPMI8226

经流式细胞仪（AnnexinV-FITC 和 PI 双标的方法）定量检测细胞凋亡率。（FITC，即荧光素异硫氰酸酯标记的 Annexin-V 与凋亡时外化的膜磷脂酰丝氨酸（PS）结合，凋亡细胞显示 Annexin-V 阳性]；PI，即碘化丙啶与核酸结合，死亡细胞显示 PI 阳性）图 4a~图 4c 为该流式细胞仪显示的荧光散点图，散点图中左下象限为 Annexin-V FITC 及 PI 双标记阴性细胞（正常细胞），右下象限为 Annexin-V FITC 单标记阳性细胞（早期凋亡细胞），右上象限为 Annexin-V FITC 及 PI 双标记阳性细胞（晚期凋亡细胞），左上象限为 PI 单标记阳性细胞（死亡细胞）。不同浓度茶多酚作用多发性骨髓瘤细胞株 RPMI8226 1 天后，对照组（0 $\mu\text{mol/L}$ ）中 95% 为正常细胞，64.8 $\mu\text{mol/L}$ 、129.6 $\mu\text{mol/L}$ 茶多酚作用 1 天后，早期凋亡和晚

期凋亡细胞明显增多。

人急性单核细胞白血病细胞株 U937

经流式细胞仪（AnnexinV-FITC 和 PI 双标的方法）定量检测细胞凋亡率。图 5a~图 5c 该流式细胞仪显示的荧光散点图，散点图中左下象限为 Annexin-V FITC 及 PI 双标记阴性细胞（正常细胞），右下象限为 Annexin-V FITC 单标记阳性细胞（早期凋亡细胞），右上象限为 Annexin-V FITC 及 PI 双标记阳性细胞（晚期凋亡细胞），左上象限为 PI 单标记阳性细胞（死亡细胞）。不同浓度茶多酚作用人急性单核细胞白血病细胞株 U937 2.5 天后，对照组（0 μ mol/L）中 94.7%为正常细胞，129.6 μ mol/L、259.1 μ mol/L 茶多酚作用 2.5 天后，早期凋亡和晚期凋亡细胞明显增多。

4. 细胞周期、细胞核内 DNA 浓度分析：揭示细胞凋亡的可能机制
经流式细胞仪检测，不同浓度药液作用人多发性骨髓瘤细胞株 RPMI8226 2 天后，G1、S、G2 期的比例没有显著的区别（分别为 32%，64.4%和 3.5%）。图 6a~图 6d 是流式细胞仪显示的峰形图，图中 FL3 和 content 表示亚二倍体细胞的百分比，反映细胞凋亡的一个指标。通过分析核内 DNA 含量显示，随着药液浓度的增高，亚二倍体细胞的比例增多（对照组、32.4 μ mol/L、64.8 μ mol/L、129.6 μ mol/L 茶多酚作用 2 天后，亚二倍体细胞的比例分别为 0.5%，8.3%，15.7%，94.1%），表明茶多酚抑制人多发性骨髓瘤细胞增殖是通过诱导细胞凋亡的途径，并且与浓度相关。

5. 线粒体膜电位分析：揭示诱导细胞凋亡的可能机制

经流式细胞仪（罗丹明 Rh123 荧光标记的方法）定量检测细胞内线粒体膜电位，探索细胞增殖抑制的可能机制。图 7 中的 ⑥~⑩示出了不同用药剂量及不作用时间下，人多发性骨髓瘤细胞的增殖和凋亡情况。与对照组（0 μ mol/L）比较，64.8 μ mol/L、129.6 μ mol/L、259.2 μ mol/L 茶多酚作用人多发性骨髓瘤细胞 3 小时起，线粒体膜电位开始降低，并具有时间依赖性，表明茶多酚抑制人多发性骨髓瘤细胞增殖的机制与诱导细胞凋亡相关，而且与线粒体受损可能相关。

（二）对急性淋巴细胞白血病、急性单核细胞白血病患者原代细胞的影响。

1. 瑞氏染色：观察细胞的形态学改变

经瑞氏染色，观察细胞的形态学改变。如图 8 所示，不同浓度茶多酚胶囊作用急性淋巴细胞白血病患者原代细胞 1.5 天后，对照组（0 μ mol/L）细胞核均匀淡染、染色质疏松、胞浆比例正常；129.6 μ mol/L、194.4 μ mol/L、259.1 μ mol/L 茶多酚作用 1.5d 后，原代细胞出现胞膜皱缩、染色质浓集、细胞核固缩及嗜酸性小体（凋亡小体），表明茶多酚能诱导急性淋巴细胞白血病患者原代细胞凋亡，而且该作用随浓度增高而明显。

2. AnnexinV-FITC 和 PI 双标：定量检测凋亡率

经流式细胞学（AnnexinV-FITC 和 PI 双标的方法）定量检测细胞凋亡率。如图 9 所示，散点图中左下象限为 Annexin-V FITC 及 PI 双标记阴性细胞（正常细胞），右下象限为 Annexin-V FITC 单标记阳性细胞（早期凋亡细胞），右上象限为 Annexin-V FITC 及 PI 双标记阳性细胞（晚期凋亡细胞），左上象限为 PI 单标记阳性细胞（死亡细胞）。不同浓度茶多酚作用急性淋巴细胞白血病原代细胞 1.5 天后，对照组（0 μ mol/L）中 86.8% 为正常细胞，129.6 μ mol/L、194.4 μ mol/L、259.1 μ mol/L 茶多酚作用 1.5 天后，早期凋亡和晚期凋亡细胞明显增多，正常增殖的细胞量明显减少，分别为 67.1%，21%和 5.76%。

（三）口服 Tegreen⁹⁷®胶囊茶多酚溶液对裸鼠肿瘤模型的疗效

制备 4 $\times$ 10⁸ 个细胞/mL 的 RPMI 8226 细胞株，每只小鼠背部皮肤注入 0.5mL，10 天左右长出肿瘤，接种后第 16 天起连续 5 天给予小鼠口服胶囊茶多酚溶液上清，EGCG 浓度为 48mg/mL，口服，1 次/天。对照组口服生理盐水。第 16 天起，每天测量小鼠肿瘤大小。结果见下表。

喂药剂量	肿块大小（cm $\times$ cm）						
	接种后第 16 天	第 17 天	第 18 天	第 19 天	第 20 天	第 21 天	第 22 天
24mg/kg·d	1.06 $\times$ 0.96	0.952 $\times$ 0.69	0.73 $\times$ 0.344	0.392 $\times$ 0.34	0.28 $\times$ 0.04		死亡
12mg/kg·d	0.786 $\times$ 0.756	0.76 $\times$ 0.70	0.68 $\times$ 0.54	0.55 $\times$ 0.52	0.38 $\times$ 0.22	死亡	
对照	0.51 $\times$ 0.44	0.84 $\times$ 0.76	死亡				

对照组中，第 16 天后肿瘤继续增大，并于第 18 天死亡；给药组中，从第 16 天给药后肿瘤不但没有增大，反而不断缩小，小鼠死亡时间比对照组至少推迟了 3~4 天。表明茶多酚有明显的肿瘤治疗效果。取出不同剂量茶多酚喂食的小鼠肿瘤组织，做成石蜡切片，HE 染色，显微镜下观察细胞

形态变化。如图 10 所示，0mg/kg · d 茶多酚喂食小鼠体内的肿瘤组织细胞核均匀淡染、染色质疏松、胞浆比例正常；12mg/kg · d、24mg/kg · d 茶多酚喂食后，肿瘤细胞出现胞膜皱缩、染色质浓集、细胞核固缩及凋亡小体，表明茶多酚能在小鼠体内引起肿瘤细胞凋亡，而且该作用随浓度增高而明显。

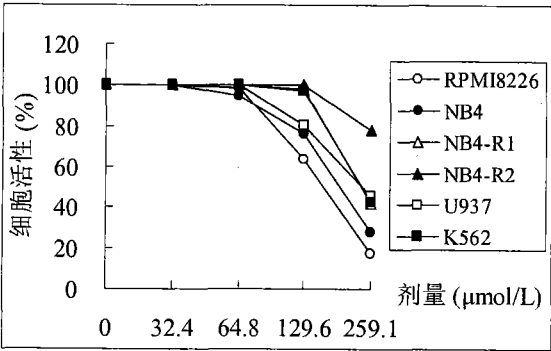


图 1

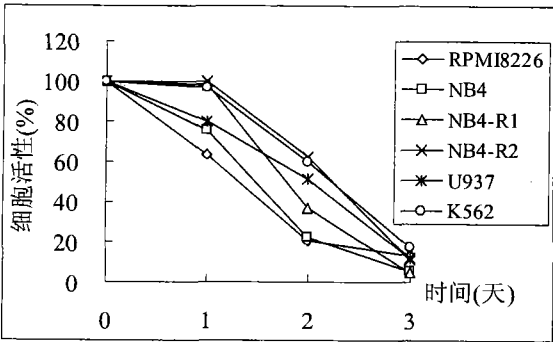


图 2

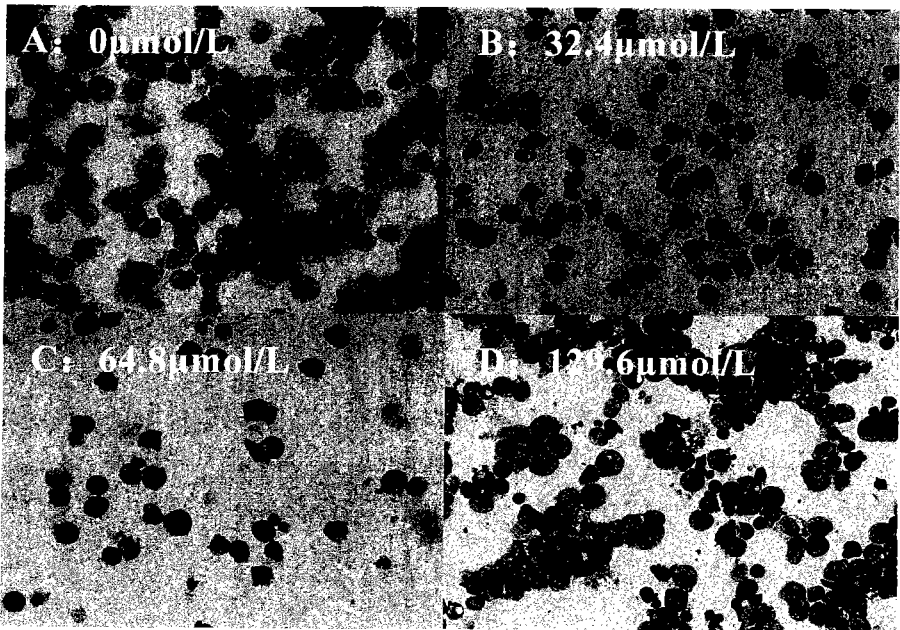


图 3

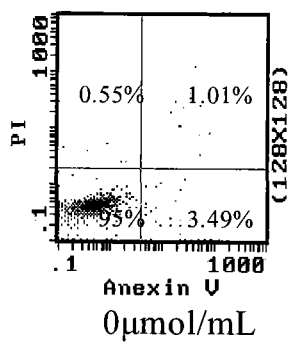


图 4a

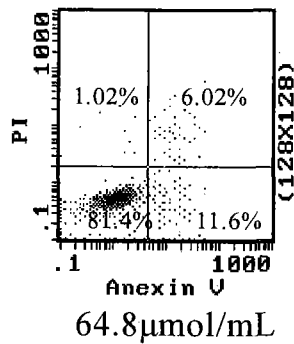


图 4b

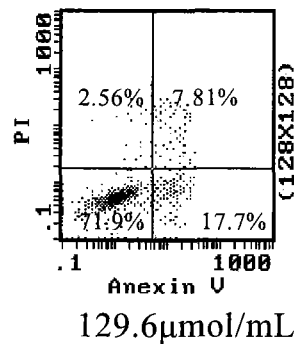


图 4c

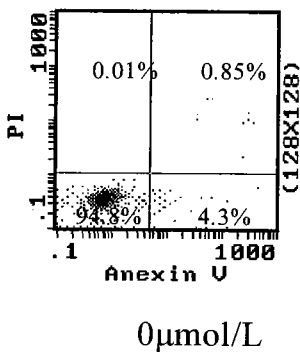


图 5a

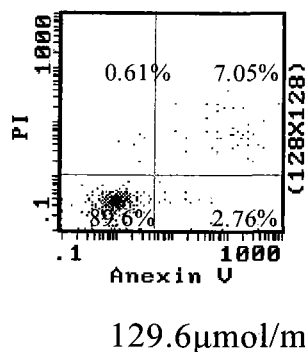


图 5b

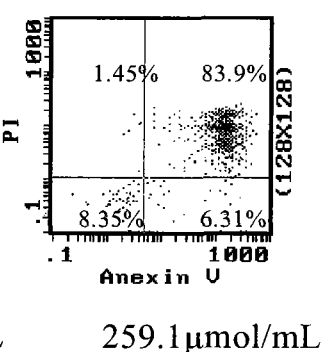


图 5c

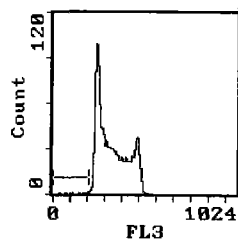


图 6a

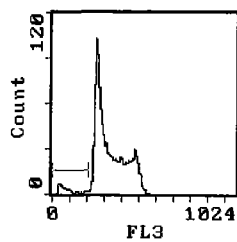


图 6b

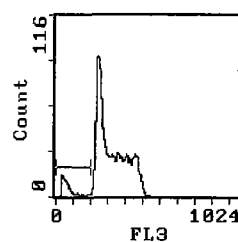


图 6c

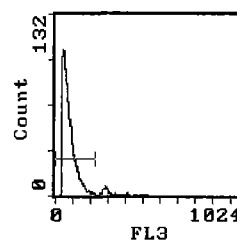


图 6d

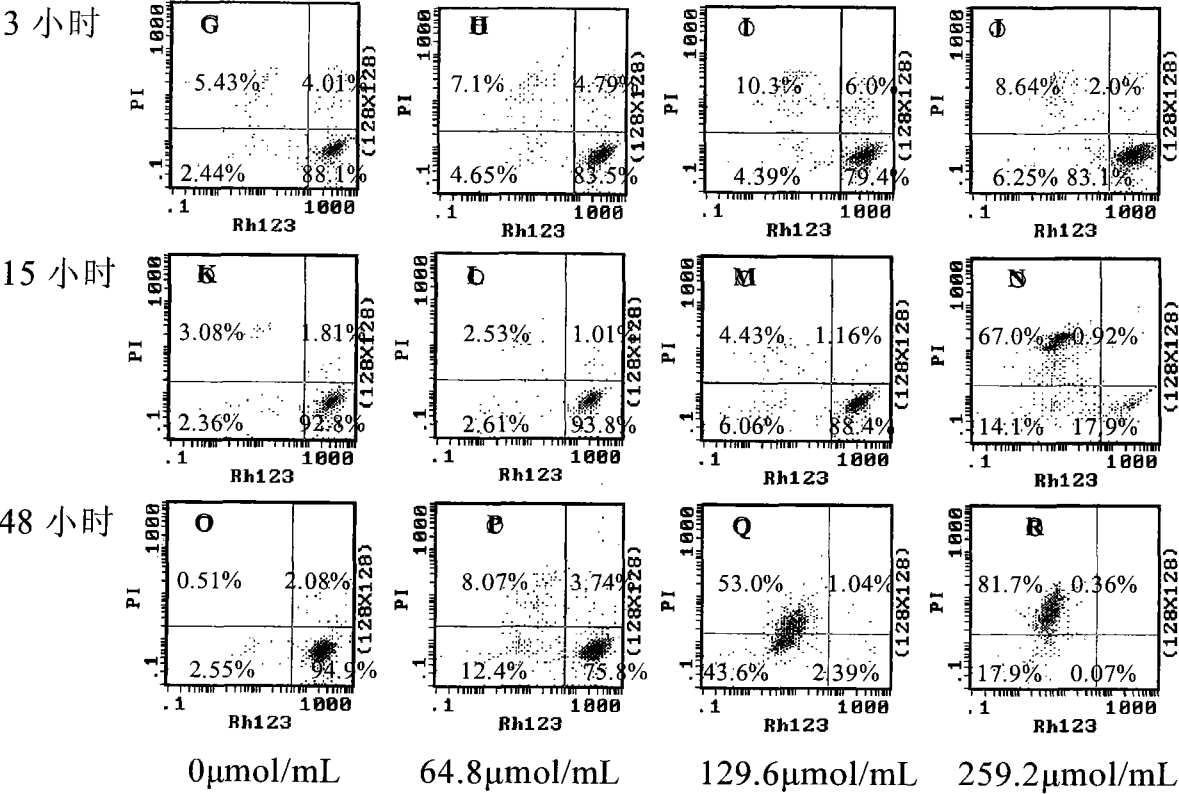


图 7

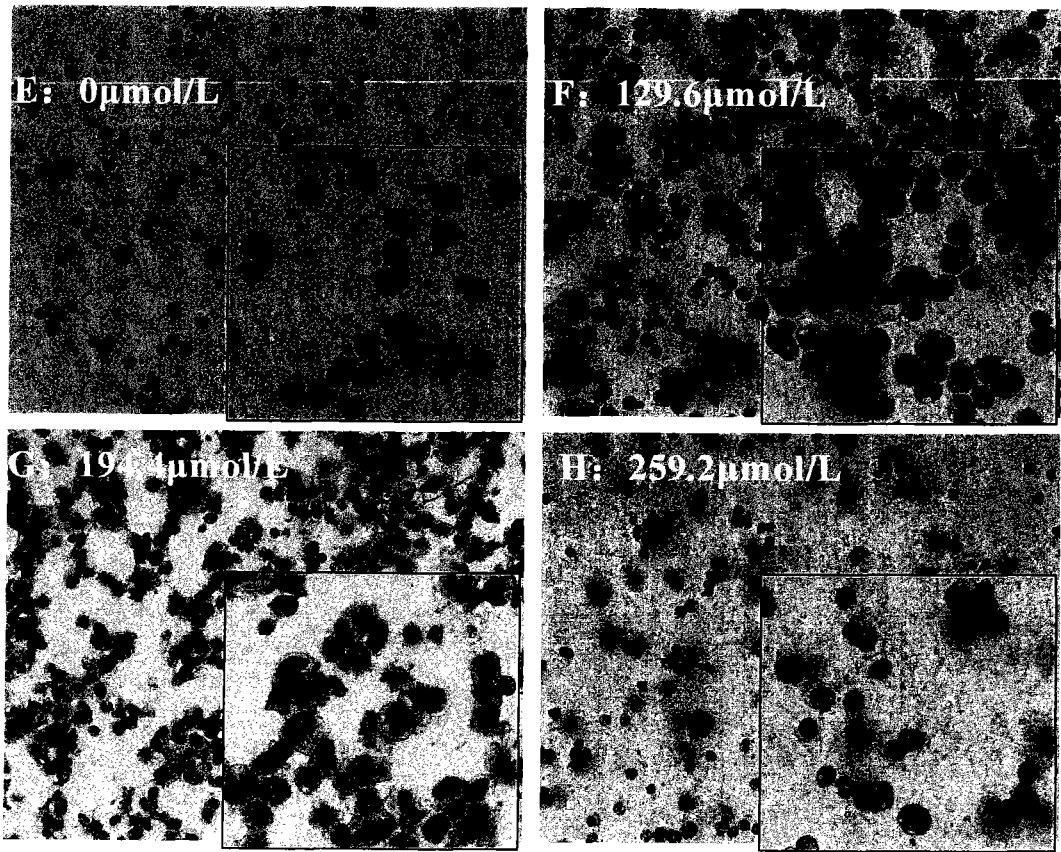


图 8

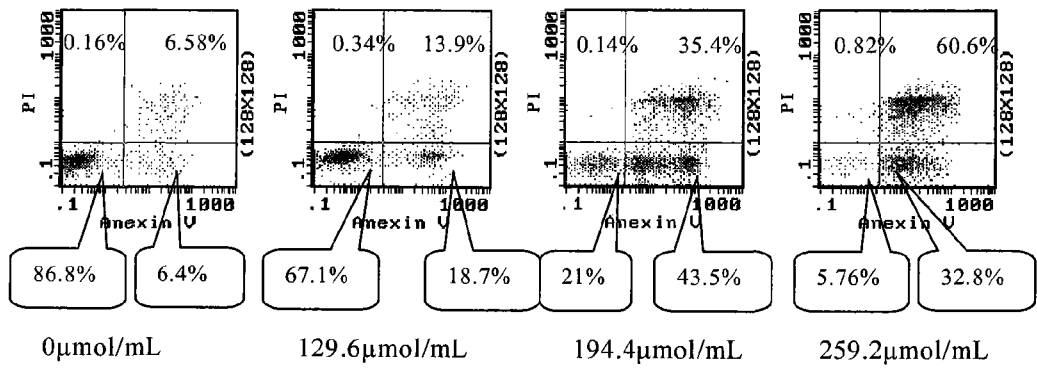


图 9

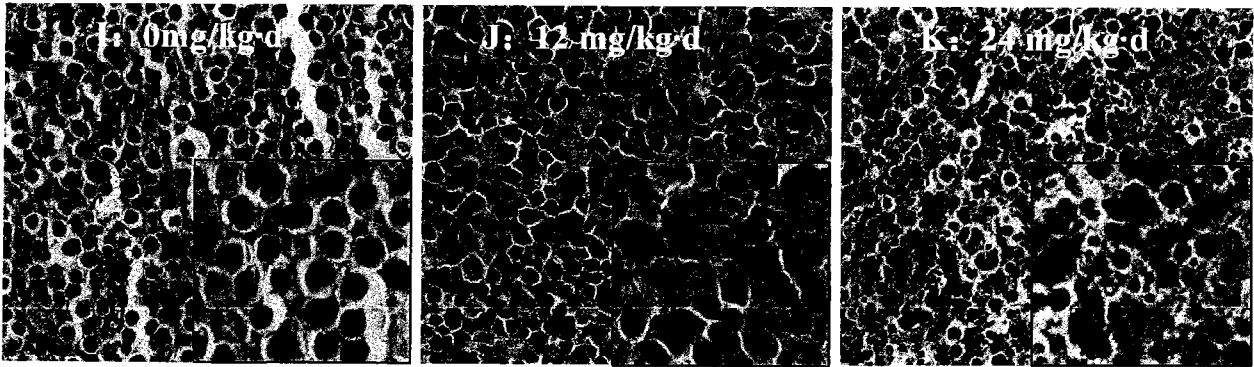


图 10