

咖啡因、茶碱与畸胎和突变

(综述)

农药毒理研究室 黄幸纾

肿瘤仅次于心血管病而成为人类死亡原因的第二位。许多肿瘤是由细胞突变引起的。突变发生在体细胞容易导致肿瘤，发生在生殖细胞往往会遗传给后代，表现为畸形或遗传病。据统计，人类活产新生儿中有3~5%是畸形儿。对新生儿连续随访4年，畸形儿的数量增加到8~9%。先天性畸形使患者寿命缩短，它的患病率分别为肿瘤和心血管病的8倍和5倍⁽¹⁾。例如北京1974~1976年儿童死因中，先天性畸形占23.44%，居第一。可是人们比较注意肿瘤和心血管病，而忽视先天性畸形。

关于肿瘤、突变和畸形的原因，除了注意一般环境外，近年来更多地注意到饮食。近来的研究表明，在人们的某些饮料和食物中有诱变剂和致癌原。例如腌肉中有亚硝酸胺，酱油中有黄曲霉毒素，多种食物中有砷。对安息日教徒的调查表明：这些不饮酒、不饮咖啡或茶的人们各种肿瘤发病率都比其他美国人显著地低⁽²⁾。世界上有一半人口饮茶。祖国医学早就肯定饮茶有许多好处。但亦有不利的一面。

1980年秋美国食品药品监督管理局(FDA)撤销了原先对咖啡因“一般认为安全”(GRAS)的规定，对“可乐”型饮料的定义加以修改，使它们的配方不含咖啡因，并劝告孕妇每日饮咖啡或茶不要超过5杯，因为咖啡因致畸。随后在美国市场上出现“去咖啡因”的咖啡(decaffeinated coffee)。这些在美国

引起了争论。美国人饮料中有许多含咖啡因，并且多种家庭药品也含咖啡因。美国人每天要饮二三杯咖啡，一杯茶和一二瓶“可乐”型饮料，由此共摄入约200~600mg咖啡因，折合每公斤体重为3~10mg。孕妇每天平均摄入约200mg咖啡因。英国人在家里泡的茶每杯(225ml)含咖啡因70mg。美国人一杯茶含咖啡因100~150mg左右。

Kinlen与McPherson(1984)报道，英国一个配对调查表明：居民的胰腺癌与饮咖啡无关而与饮茶有关。每天饮茶三杯或以上的人患胰腺癌的相对危险度(relative risk)要比很少饮茶的人高二倍以上⁽³⁾。在英国调查了15种常吃食品与无脑儿的关系，结果只有茶呈现正相关。每日饮茶3杯或以上的妇女生无脑儿死胎的机会较大(统计上有非常显著差别)⁽⁴⁾。但是究竟是茶还是其它伴随因素引起的呢？在爱尔兰是饮水硬度与当地无脑儿发病率呈正相关。

文献上有关咖啡和咖啡因是否致畸或诱变的报道很多，但关于茶的研究很少。

茶的成分很复杂，在病理学上有重要作用的是生物碱，如咖啡因(茶叶中含2~5%咖啡因)、可可碱和茶碱；它们都是黄嘌呤类(xanthines)，易溶于水。茶还有大量的茶多酚，茶多酚是茶叶中30多种多酚类物质的总称，主要由儿茶素、黄酮类物质、花青素和酚酸等四大类物质所组成。其中含量比例最大的是儿茶素类物质⁽⁵⁾。

咖啡因和茶碱对胎儿的影响和致畸作用

咖啡因很易透过胎盘屏障达到胚胎和胎儿体内,使它处于与母体体液中同样浓度。孕妇在孕期最后数周、体内咖啡因的排除速度减慢4倍左右,直到产后6周才恢复正常。母亲静脉注入咖啡因后,胎儿组织中咖啡因的浓度很快达到母体血浆中的浓度。动物试验表明,经母体到达胎儿脑中的咖啡因排除速度较母体脑中的慢。所以,母亲如果经常摄入较大的量的黄嘌呤类,胎儿在子宫内发育阶段就会一直受到它的作用。另一方面,胎儿与母亲相比,几乎不能代谢体内的嘌呤类。出生1~3天的婴儿尿中排出的嘌呤基本上都是咖啡因原形,只有少量的一甲基或二甲基嘌呤⁽⁶⁾。这表明婴儿脱甲基的能力比母体差,并且婴儿体内的脱甲基比羟化慢。

咖啡因在足月产婴儿体内的半减期是80小时,早产儿是97.5小时,成人是3.5小时。婴儿到8个月咖啡因的半减期才达到4小时。新生儿在头一个月尿中排出的咖啡因原型占代谢物中的85%,到第7~9月,尿中排出的原型逐渐减少到相当成人的数量,即占2%⁽⁶⁾。

在胎儿和新生儿中,茶碱被代谢为咖啡因,这就加强了茶碱的药理作用⁽⁶⁾。

咖啡因和可可碱还可以通过母乳传给婴儿。有报道谓母亲奶中可可碱和咖啡因的浓度比血清中的低,但也有相反的报道。母亲饮大量茶能使乳儿发生腹绞痛或过度兴奋⁽⁷⁾。

大剂量(125mg/kg以上)咖啡因多次给孕大鼠灌胃后,呈现胚胎毒性(表现为吸收胎增多,胎鼠体重减轻)和致畸(表现为外观、骨骼和内脏畸形)⁽⁸⁾。将咖啡因混于饮水中则不引起畸胎,因为灌胃给药时,血清中咖啡因浓度比经饮水或混饲法较快达到峰

值。大剂量茶碱(100~200mg/kg)于大鼠孕期10~13天时一次腹腔注射能致畸,主要引起腭裂、多趾、并趾、小肢。从动物致畸资料外推到人,必须考虑两者在咖啡因和茶碱代谢上的差别。

大剂量咖啡因和茶碱引起动物致畸的机理可能是通过对环磷酰苷磷酸二酯酶抑制而影响胎儿体内cAMP的水平,使它累积起来,结果细胞分裂受延缓或抑制。茶碱比咖啡因对PDE的抑制作用强。胎儿大脑皮层对茶碱抑制PDE的作用较发育成熟的大脑皮层更敏感。Sullivan报道,咖啡因引起孕小鼠皮质固醇水平增高,这可能与咖啡因影响胎儿正常发育有关⁽⁸⁾。

咖啡因对多种化学物,如DNA合成抑制剂羧脲、5-氟-2'-脱氧尿嘧啶、RNA合成抑制剂放线菌酮(cycloheximide)有强的协同致畸作用(coteratogenic effect)。不致畸剂量的咖啡因给予经X线照射过的孕小鼠,引起后代腭裂增多,也是协同致畸作用的表现⁽⁸⁾。人体日常摄入少量的咖啡因和茶碱,会不会对另一些环境化学物(包括药物)起协同致畸作用有待研究。

茶的诱变性

Minako Nagao等(1970)报道茶与咖啡有诱变性。茶含有两类诱变剂,一类在Ames试验中直接能使TA100诱变,并能够为大鼠肝S9所灭活,另一类是经桔皮苷酶(hesperidinase)水解后的产物,在加入S9后对TA100和TA98有诱变作用⁽⁹⁾。Uyeta(1981)报道,茶的水解物的乙醚提取物含有邻苯三酚(pyrogallol)、没食子儿茶素、三种黄酮醇类、堪非醇、槲皮酮以及杨梅黄酮,它们对TA98和TA100诱变。从茶的水解物的氯仿提取物中,分析出咖啡因和植物色素,它们在Ames试验中呈阳性。从茶的醋酸乙酯提取物中,分析出没食子酸、表儿茶素、没食子茶素(gallocatechin)和表没

食子儿茶素 (epigallocatechin), 但没有诱变性⁽¹⁰⁾。

泡出的茶汁中可溶性物质越多, 似乎它的水解物的诱变性也越大。茶汁水解后出现的诱变性是因为以糖甙的形式存在的黄酮醇类, 不能被溶剂提取, 它们本身不呈诱变性, 而在水解后释出有诱变活性的游离黄酮醇。

人类食物中有多 种 含 黄酮醇类, 如柠檬、梅子、叶菜、根菜、辣椒、豆类、谷类和茶。据估算美国人每天平均摄入黄酮类约1g。黄酮醇类的致癌性尚在研究中。

茶的抗诱变性

在食物的天然成分中可能有诱变剂与致癌原, 另一方面也可含有抗诱变剂 (anti-mutagens)。在人类食物引起肿瘤的原因中, 某些成分的亚硝化起重要作用。如果食物中同时含有某些成分能抑制亚硝化过程, 它们就具有抗致癌作用。食物成分中的抗坏血酸、简单酚类、酚酸物质、单宁及对硝基酚, 都具有左右亚硝化速度的作用, 因而推想它们可能会影响亚硝化反应产物的诱变性与致癌作用。

Stich (1982) 以日本绿茶、印度红茶、中国茶用开水泡5分钟后, 茶汤中可溶解物质浓度为30mg/ml。已知甲基脲亚硝化混合物在Ames试验中呈强诱变性。把茶汤加入到这个混合物中, 然后进行Ames试验。结果茶和咖啡一样, 在一般饮用浓度时能抑制甲基脲亚硝化混合物的诱变性。起抑制作用的主要成分是茶中的单宁、绿原酸、没食子酸; 它们的作用与抗坏血酸的相当⁽¹¹⁾。众所周知, 抗坏血酸已被广泛应用来防止体内或体外的亚硝化作用。另一方面, 也有报道在某些情况下酚类物质能促进亚硝化反应。

在天然条件下, 亚硝化反应常常在复合混合物中发生。在这些复合混合物中, 修饰

因子 (modulating factors) 能对诱变性起明显的影响。这一来, 由于有些化学物能诱发, 有的能促进, 有的则能防止亚硝化反应, 因而使得对复合混合物危害性的评价很困难。例如, 单一的化合物包括绿原酸、简单酚类、酚酸和玉桂酸, 以及复合物如茶与咖啡, 具有诱变性和 (或) 能断裂染色体。这些化合物与其它遗传毒性剂协同作用时又能促进亚硝化。绿原酸与槟榔碱一起或单宁酸与槲皮酮一起作用比单独时的总和强些⁽¹⁰⁾。

由于人类食物成分中这种多样化的作用, 使得人类肿瘤与食物之间的关系复杂化了。通过流行病学与毒理学配合研究, 终将阐明人类肿瘤与食物的关系, 从而为预防某些肿瘤提供依据。

根据现有的资料, 建议孕妇和乳母勿饮浓茶以防止过度刺激胎儿或乳儿的中枢神经系统; 幼儿不宜饮浓茶或吃过多巧克力糖; 有心脏病的人少饮茶以防引起早跳和心动过速。

参 考 文 献

1. Porter I H. Genetic Aspects of Preventive Medicine, In: Maxcy-Rosenau Public Health and Preventive Medicine, J M Last, Ed, 11th ed, Appleton-Century-Crofts, New York; 1980: 1375.
2. Phillips R L. Cancer Res 35: 3513, 1975.
3. Kinlen L J, et al. Br J Cancer 49: 93, 1984.
4. Fedrick J. Proc Roy Soc Med 67: 356, 1974.
5. 程启坤. 茶化浅析. 中国农业科学院茶叶研究所, 内部资料, 杭州, 1982: 3.
6. Tarka SM. CRC Critical Reviews in Toxicology 1982; (1): 275.
7. Hill R M, et al. COGYA 20: 381, 1977.
8. Timson J. Mut Res 47: 1, 1977.
9. Minako Nagao, et al. Mut Res 68: 101, 1979.
10. Masahiko Uyeta, et al. Mut Res 88: 233, 1981.
11. Stich HF, et al. Mut Res 95: 119, 1982.