

الفصل الثاني عشر

**امتصاص، توزيع، أيض وإخراج
فينولات الشاي المتعددة**

obeikandi.com

امتصاص، وتوزيع، وأيض، وإخراج فينولات الشاي المتعددة

Absorption, distribution, metabolism and elimination of tea polyphenols

قامت عدة دراسات حديثة بتحليل فينولات الشاي المتعددة مما أثنى معرفتنا وفهمنا عن التأثيرات الصيدلانية لهذه المركبات. وقد حُلَّت كل مادة من هذه المواد تحليلاً كاملاً في صورها المختلفة (الصورة الحرة أي توأجدها منفردة والمرتبطة منها مع مواد أخرى).

عند إعطاء جرعات تعادل: ١,٥، ٣، ٤,٥ جرام من مواد الشاي الأخضر الصلبة منزوعة الكافيين في ٥٠٠ مليلتر ماء إلى متطوعين وصلت التركيزات القصوى في البلازما إلى ٣٢٦، ٥٥٠، ١٩٠ نانوجرام/ لتر ng/L للإبيجالوكاتيشين جالات، إبيجالوكاتيشين، والإبيكاتيشين على الترتيب. وقد لوحظت هذه القيم القصوى في البلازما بعد مرور من ١,٤ - ٢,٤ ساعة من تعاطي الشاي.

وقد وُجِد كذلك أن فترة عمر النصف اللازمة للتخلص من أو طرح مادة إبيجالوكاتيشين جالات كانت بين ٥ - ٥,٥ ساعة، وهي أكبر من المدة اللازمة لطرح مادتي إبيجالوكاتيشين وإبيكاتيشين (٢,٥ - ٣,٤ ساعة).

وقد أُفْرِزَت مادتي إبيجالوكاتيشين وإبيكاتيشين في البول بينما لم يحدث ذلك مع مادة إبيجالوكاتيشين جالات.

هذا، وقد أخرجت أكثر من ٩٠ % من كمية الإبيجالوكاتيشين، والإبيكاتيشين الكلية في البول (غالبيتها مرتبطة) خلال ٨ ساعات. وقد رُصدت كميات جوهرية من الكاتيشينات في الطبقة المخاطية للقولون في عينات مأخوذة جراحياً من مرضى احتسوا شايًا قبل إجراء العملية الجراحية بمدة ١٢ ساعة. وبعد احتساء الشاي الأخضر، كان أعلى معدل للشاي هو ذلك الموجود في اللعاب حيث بلغ ضعف الكمية الموجودة في البلازما. وقد قدر عمر النصف للكاتيشينات للعباية بفترة ١٠-٢٠ دقيقة. ويتحول الإبيجالوكاتيشين جالات إلى الإبيجالوكاتيشين في التجويف الفمي وقد تم تحديد تواجد نشاط إنزيم يسمى استيريز الكاتيشين catechin esterase بل أن هناك أدلة تؤكد امتصاص هذان النوعان من الكاتيشينات عبر الطبقة المخاطية المبطنة لتجويف الفم. وقد أجريت دراسات على حركية المواد في الجرذان لمعرفة أعلى تركيز لها في الأنسجة المختلفة وفترة عمر نصفها. عند حقن الشاي الأخضر منزوع الكافيين في الوريد، كانت فترة عمر النصف ٢١٢، ٤٥، ٤١ دقيقة لمادة الإبيجالوكاتيشين جالات، وإبيجالوكاتيشين، ثم الإبيكاتيشين على الترتيب، وكان أعلى معدل لمادة الإبيجالوكاتيشين جالات في الأمعاء، بينما كانت أعلى نسبة لمادتي إبيجالوكاتيشين والإبيكاتيشين في الكلية.

وبعد حقن الشاي الأخضر منزوع الكافيين في المعدة مباشرة ظهرت ١٤ % من كمية الإبيجالوكاتيشين و ٣١ % من كمية الإبيكاتيشين في البلازما.

وعند إعطاء محاليل الشاي الأخضر للجرذان في محلول الشرب، كانت معدلات الإبيجالوكاتيشين والإبيكاتيشين في الدم أعلى بكثير من معدل الإبيجالوكاتيشين جالات، وقل مستوى الإبيجالوكاتيشين والإبيكاتيشين بعد فترة طويلة من الأكل بينما في حالة الفئران البيضاء كان معدل الإبيجالوكاتيشين جالات أعلى بكثير من ذلك الموجود في الجرذ.

وترتبط الكاتيشينات وخاصة تلك التي تحوي الجالات gallate بسهولة مع الجلوكورونيد glucuronide والكبريتات sulfate ويعزى إلى هذا الاقتران ثلثي الكاتيشينات الموجودة في البلازما والبول. وقد وُجد أن الإبيجالوكاتيشين الميثيلية *o*-methyl EGC (أساسا في صورة الجلوكورونيدية أو الكبريتية) هي ناتج الأيض الرئيسي، وتوجد بمعدلات أعلى ٤-٥ مرات من الإبيجالوكاتيشين في بلازما أو بول الإنسان.

وقد وجدت صورة الإبيجالوكاتيشين جالات الميثيلية في العصارة الصفراوية للجرذ. ويتحول الإبيجالوكاتيشين جالات إلى الإبيجالوكاتيشين (وربما الإبيجالوكاتيشين إلى الإبيكاتيشين) في الأمعاء. وتتحلل كميات كبيرة من الكاتيشينات بواسطة الكائنات الدقيقة في أمعاء الإنسان والحيوانات الأخرى مؤدية إلى تكوين مركب يطلق

عليه ٥ - (٤,٣ - دايهدروكسيفينيل) - فاليرولاكتون
(m4) 5-(3',4'-dihydroxyphenyl)-valerolactone وكذلك مادة
٥ - (٥,٤,٣ - ترايهدروفيينيل) - فاليرولاكتون
(M6) 5-(3',4',5'-trihydroxyphenyl)-valerolactone وهذه
المكونات هي نواتج الاندماج الدائري لكل من الإبيجالوكاتيشين
والإبيكاتيشين بالتبادل.

وقد رُصدت مادتي M4 و M6 في بول الإنسان وبلازما
بعض الأفراد وكانت كمياتها في البول أكبر بعدة مرات من مكوناتها
الأولية.

يتضح من الأبحاث العلمية المحكمة التي نشرت في المجالات
العلمية المتخصصة عن تأثيرات للشاي الأخضر، أهمية الشاي
الأخضر القسوى على الرغم من أن هناك دراسات قلة تعارض في
بعض الأحيان تلك النتائج المفيدة التي أوضحتها تجارب أخرى.

ونحن إذ نقر حقائق علمية ونسرد نتائج كما وصفها العلماء، لا
نشبت رأياً ونرفض آخر، ولكن لنكن منصفين بعيدين عن التحيز
والانحياز فالجيد من النتائج يفوق بل ويطمس السيئ، وليس هناك من
ضرر إذا شرب الشاي الأخضر فإذا لم يكن نافعاً فلن يكون على أسوأ
تقدير ضاراً وخاصة في الجوانب التي تضاربت فيها النتائج.

وإذا كان الشاي كما أوردت دراسات قلة قد رفع من معدل
الإصابة بالسرطان في بعض أعضاء الجسم، فنقول أن الشاي بمفرده
مهما بالغنا في التشائم ومهما كانت من صفاته السيئة لا يمكن أن يسبب

السرطان بمفرده، فهناك عوامل أخرى تؤثر في سير المرض مثل
مناعة الشخص الذاتية ونوعية غذائه وغيرها كما سبق وذكرنا.
ولذا فقد يكون الشاي الأخضر هو المتهم البرئ الذي أدين قبل
اكتمال البحث والتتقيب في خباياه.

هذا، وقد يكون احتساء الشاي الأخضر واقياً وملاً من
الإصابة ببعض الأمراض التي تجعلنا مضطرين إلى اللجوء إلى العلاج
بالأدوية الكيماوية.

obeikandi.com

12

obeikahm.com

obeikandi.com

الخاتمة

تزايد اهتمام العالم في الآونة الأخيرة وخاصة العالم المتقدم بإيجاد بدائل للأدوية الكيماوية التي ثبتت أضرارها واتضحت مفاستها وأعراضها الجانبية. ولم يجد العالم بديلا آخر متاحا أمامه سوى الإلتجاء إلى الطبيعة والاتجاه إلى العلاج بالنباتات.

وقد لجأ العالم إلى التداوي بالنباتات والأعشاب الطبية لأكثر من سبب:

- 1- أولها أن النباتات أكثر توافرا وأسهل في الحصول من المواد الكيماوية.

- 2- وثاني الأسباب أن المواد النباتية لا يُخشى من أعراضها الجانبية بدرجة كبيرة كما هو الحال مع الأدوية المصنعة.

- 3- ومن بين الأسباب التي تفضل بها النباتات الأدوية المخلفة كيميائيا أنها أرخص ثمنا وأقل تعقيدا في استخلاص موادها الفعالة ويمكن استزراع مساحات شاسعة من الأراضي الزراعية للحصول على المواد الفعالة بما يكفي لتوصيل العلاج حتى إلى الطبقات محدودة الدخل.

- 4- وتتميز النباتات بأنها يمكن أكلها أو شربها أو دخولها ضمن بعض التحضيرات دون خوف من حصول ضرر بل إن النباتات ضرورية للحفاظ على حيوية وصحة الجسم فهي مصدر للفيتامينات مثلا ومعروف ما هي الفيتامينات وأهميتها في الجسم.

والتداوي بالنباتات ليس بدعة مستحدثة أو وليدة اليوم أو غريبة على بني آدم، إنما استخدام النباتات والأعشاب الطبية قديم قدم الإنسان والطب الشعبي والنباتات الطبية مستخدمة حتى في الدول المتقدمة وقد أثبتت فاعلية وسكن أوجاعا وعالج أمراضا.

ومن بين النباتات التي اكتسبت سمعة طيبة وعلا شأنها هذه الأيام هو الشاي الأخضر. والشاي الأخضر كما ذكرنا قبلا ليس مستحدثا بل هو من قديم الزمن وقد عرف الصينيون القدماء فوائده الصحية وخصائصه الطبية.

ونحن إذ أطرعنا على الشاي وأسهبنا في فضل صفاته وخصائصه المتفردة وقلنا إنه علاج فعال للعديد والعديد من العلل والأمراض، نود أن ننوه بل ونؤكد أن العلاج قد يكون ناجحا لشخص وغير ناجح لشخص آخر فالعلاج ليس بتيمية سحرية يمكنها شفاء الأمراض وقهر الآلام بمجرد لمسة أو إشارة. فأجساد البشر تتباين فيما بينها في قبولها للتداوي وإلا كيف نفسر إصابة شخص بمرض وعدم إصابة آخر بنفس المرض على الرغم من أنهما يعيشان في نفس البيئة بل قد يبيتان في نفس الغرفة.

ويجب على كل إنسان رشيد أوتي عقلا وحكمة أن يحافظ على صحته لأنها زينة حياته وعبادها فإن فسدت فسدت حياته وفقد الاستمتاع بالملذات التي وهبنا الله سبحانه وتعالى إياها وعليه يجب أن يبتعد عما يهلكها أو يرددها الهاوية أو يداويها بما سخره الله لنا من نبات الأرض فالحفاظ على الصحة مطلب شرعي ألم يقل ربنا سبحانه

وتعالى في كتابه العزيز ﴿وَلَا تَقْنُؤُوا بِأَيْدِيكُمْ إِلَى التَّهْلُكَةِ﴾ (سورة البقرة: الآية ١٩٥).

والله العلى القدير نسال أن يحفظنا من الأمراض والعلل وأن ييسر لنا سبل التداوي وأن يجعلنا من الشاكرين لأنعمه وما سخره لنا من نعم لا تحصى ولا تعد ﴿وَسَخَّرَ لَكُمْ مَّا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ جَمِيعًا مِّنْهُ﴾ (سورة الجاثية: الآية ١٣).

والصحة والمرض من عند الله والعمر مقدر أزلا فما من شيء يطيل العمر أو يأخر الأجل إنما نحن نجتهد ونعمل كما أمرنا فنأخذ بالأسباب ونترك النتائج على الله ﴿وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ﴾ (سورة الشعراء: الآية ٨٠).

والله العلى القدير أسأل أن ينفع بهذا العمل وأن يكون مفيدا لمن يقرأه لعله يجد فيه بغيته ويأخذ منه ولو القسط الضئيل من المعرفة عن هذا النبات البديع في تأثيره والذي سلب خلد العلماء وحواروا في أمره واجروا عليه التجارب وكتبت فيه الكتب وفي النهاية لا يسعنا إلا أن نذكر حكمة الله في خلقه وأن كل شيء بمقدار ومنزل بقدر ونتلو قوله تعالى ﴿وَإِنْ مِّنْ شَيْءٍ إِلَّا عِنْدَنَا خَزَائِنُهُ وَمَا نُنزِّلُهُ إِلَّا بِقَدَرٍ مَّعْلُومٍ﴾ (سورة الحجر: الآية ٢١) صدق الله العظيم.

وفي النهاية نسال الله العلى القدير لكم الصحة والعافية إنه ولي ذلك والقادر عليه ونسالكم لنا الدعاء والسداد والتوفيق.

obeikandi.com

المراجع

- Adhami, V. M.; Ahmad, N. and Mukhtar, H. (2003):**
Molecular targets for green tea in prostate cancer prevention. *J. Nutr.* 133: 2417S- 2424S.
- Alic, M. (1999):** Green tea for remission maintenance in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 94 (6): 1710.
- Annabi, B.; Lachambre, M. P.; Bousquet-Gagnon, N.; Page, M.; Gingras, D. and Beliveau, R. (2002):**
Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits MMP-2 secretion and MT1-MMP-driven migration in glioblastoma cells. *Biochem. Biophys. Acta.* 1542: 209-220.
- August, D. A.; Landau, J. M.; Caputo, D.; Hong, J.; Lee, M. and Yang, C. S. (1998):** Ingestion of green tea rapidly decreases prostaglandin E₂ levels in rectal mucosa in humans. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 19: 501- 507.

Balentine, D. A.; Wiseman, S. A. and Bouwens, L. C.

(1997): The chemistry of tea flavonoids. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 37: 693-704.

Balentine, D. A.; Wiseman, S. A. and Bouwens, L. C. M.

(1997): The chemistry of tea flavonoids. Crit. Rev. Food Sci. nutr. 37: 693-704.

Berger, S. J.; Gupta, S.; Belfi, C. A.; Gosky, D. M. and

Mukhtar, H. (2001): Green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits topoisomerase I activity in human colon carcinoma cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 288: 101- 105.

Brown, M. D. (1999): Green tea (*camellia sinensis*) extract

and its possible role in the prevention of cancer. Alt Med. Rev. 4(5): 360- 370.

Bushman, J. L. (1998): Green tea and cancer in humans: a

review of the literature. Nutr. Cancer. 31(3): 151- 159.

Cao, Y. and Cao, R. (1999): Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature*. 398: 381.

Chan, P. T.; Fong, W. P.; Cheung, Y. L.; Huang, Y.; Ho, W. K. and Chen, Z. Y. (1999): Jasmine green tea epicatechins are hypolipidemic in hamsters (*Mesocricetus auratus*) fed a high fat diet. *J. Nutr* 129: 1094- 1101.

Chen, L.; Lee, M. J.; Li, H. and Yang, C. S. (1997): Absorption, distribution, and elimination of tea polyphenols in rats. *Drug Metab. Dispos.* 9: 1045- 1050.

Dulloo, A. G.; Duret, C.; Rohrer, D.; Girardier, L.; Mensi, N.; Fathi, M.; Chantre, P. and Vandermader, J. (1999): Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 1040- 1045.

Dulloo, A. G; Duret, C.; Rohrer, D.; et al. (1999): Efficacy of a green tea rich in catechin polyphenols

and caffeine in increasing 24 -h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 1040- 1045.

Fujiki, H.; Suganuma, M.; Okabe, S.; et al. (1998): Cancer inhibition by green tea. *Mutation Research.* 307- 310.

Gao, Yt. McLaughlin, J. K. and Blot, W. J. (1994): Reduced risk of esophageal cancer associated with green tea consumption. *J. Natl. Cancer Inst.* 86(11): 855-888.

Garbisa, S.; Sartor, L.; Biggin, S.; Salvato, B.; Benelli, R. and Albini, A. (2001): Tumor gelatinases and invasion inhibited by the green tea flavanol epigallocatechin-3-gallate. *Cancer.* 91: 822-832.

Geleijnse, J. M.; Launer, L. J.; Hofman, A.; Pols, H. A. and Witteman, J. C. M. (1999): Tea flavonoids protect against atherosclerosis: the Rotterdam study. *Arch. Intern. Med.* 159: 2170- 2174

Geleijnse, J. M.; Launer, L. J.; Hofman, A.; Pols, H. A. and Witteman, J. C. (1999): Tea flavonoids may protect against atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arch. Intern. Med.* 159: 2170-2174.

Gupta, S.; Hastak, K.; Ahmad, N.; Iewin, S. J. and Mukhtar, H. (2001): Inhibition of prostate carcinogenesis in TRAMP mice by oral infusion of green tea polyphenols. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98: 10350- 10355.

Hamada, S.; Ooshima, T.; Fujiwara, T.; Minami, T. and Kimura, S. (1996): Development of preventive measures based on the aetiology of dental caries-a review. *Microb. Ecol. Health. Dis.* 9: 349- 357.

Han, L. K.; Takaku, T.; Li, J.; Kimura, Y. and Okuda, H. (1999): Anti-obesity action of oolong tea. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 23: 98- 105.

Haqqi, T. M.; Anthony, D. D.; Gupta, S.; Ahmad, N.; Lee, M. S.; Kumar, G. K. and Mukhtar, H. (1999): Prevention of collagen-induced arthritis in

mice by a polyphenolic fraction from green tea.
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96: 4524-4529.

Hegarty, V. M.; May, H. M. and Khaw, K. T. (2000): Tea drinking and bone mineral density in older women.
Am. J. Clin. Nutr. 71: 1003- 1007.

Hodgson, J. M.; Puddey, I. B.; Burke, V.; Beilin, L. J. and Jordan, N. (1999): Effects on blood pressure of drinking green and black tea. J. Hypertens. 17: 457-463.

Hu, J.; Nyren, O.; Wolk, A.; Bergstrom, R. et al. (1994): Risk factors for oesophageal cancer in northeast China. Int. J. Cancer. 57(1): 38-46.

Imai, K.; Suga, K. and Nagachi, K. (1997): Cancer-preventive effects of drinking green tea among a Japanese population. Prev. Med. 26(6): 769-775.

Inoue, M., Tajima, K.; Mizutani, M. et al. (2001): Regular consumption of green tea and the risk of breast cancer recurrence: follow-up study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at

Aichi Cancer Center (HERPACC), Japan. *Cancer Lett.* 167(2): 175-182.

Ji, B. T.; Chow, W. H.; Hsing, A. W. et al. (1997): Green tea consumption and the risk of pancreatic and colorectal cancers. *Int. J. Cancer.* 70: 255- 258.

Jung, Y. D.; Kim, M. S.; Shin, B. A.; et al. (2001): EGCG, a major component of green tea, inhibits tumour growth by inhibiting VEGF induction in human colon carcinoma cells. *Br. J. Cancer.* 84: 844- 850.

Katiyar, S. K and Mukhtar, H. (1997): Tea antioxidants in cancer chemoprevention. [Review]. *J. Cell Biochem. Suppl.* 27: 59-67.

Katiyar, s. k. and Elmets, C. A. (2001): Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection. *Int. J. Oncol.* 18: 1307- 1313.

Katiyar, S. K. and Mokhtar, H. (1996): Tea in chemoprevention of cancer: epidemiologic and

experimental studies (review). *Int. J. Oncol.* 8: 221-238.

Katiyar, S. K.; Ahmad, N. and Mukhtar, H. (2000): Green tea and skin. *Arch. Dermatol.* 136(8): 989-994.

Kim, S.; Lee, M. J.; Hong, J.; Li, C.; Smith, T. J.; Yang, G. Y.; Seril, D. N. and Yang, C. S. (2000): Plasma and tissue levels of tea catechins in rats and mice during chronic consumption of green tea polyphenols. *Nutr. Cancer.* 37: 41- 48.

Kuroda, Y. and Hara, Y. (1999): Antimutagenic and anticarcinogenic activity of tea polyphenols. [Review]. *Mutat. Res.*, 436(1): 69- 97.

Lambert, J. D.; Hong, J.; Yang, G.; Liao, J. and Yang, C. S. (2005): Dietary polyphenols and health: Proceedings of the 1 st international conference on polyphenols and health. *Am. J. Clin. Nutr.* 81(1) 284S-291S.

Landau, J. M.; Wang, Z. Y.; Yang, G. Y.; Ding, W. and Yang, C. S. (1998): Inhibition of spontaneous formation of lung tumors and rhabdomyosarcomas in A/J mice by black and green tea. *Carcinogenesis*. 19: 501- 507.

Leone, M.; Zhai, D.; Sareth, S.; Kitada, S.; Reed, J. C. and Pellecchia, M. (2003): Cancer prevention by tea polyphenols is linked to their direct inhibition of antiapoptotic Bcl-2-family proteins. *Cancer Res*. 63: 8118-8121.

Li, N.; Chen, X.; Liao, J.; et al. (2002): Inhibition of 7,12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA)-induced oral carcinogenesis in hamsters by tea and curcumin. *Carcinogenesis*. 23: 1307-1313.

Liu, J. D.; Chen, S. H.; Lin, C. L.; Tsai, S. H. and Liang, Y. C. (2001): Inhibition of melanoma growth and metastasis by combination with (-)-epigallocatechin-3-gallate and dacarbazine in mice. *J. Cell Biochem*. 83: 631-642.

Low Dog, T.; Riley, D. and Carter, T. (200): Traditional and alternative therapies for breast cancer. *Alt. Ther.*, 7(3): 36-47.

Lu, Y. P.; Lou, Y. R.; Xie, J. G.; et al. (2002): Topical applications of caffeine or (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB- induced skin tumors in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 99: 12455-12460.

Masuda, M.; Suzui, M.; Lim, J. T.; Deguchi, A.; Soh, J. W. and Weinstein, I. B. (2002): Epigallocatechin-3-gallate decreases VEGF production in head and neck and breast carcinoma cells by inhibiting EGFR-related pathways of signal transduction. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2: 350-359.

Matsumoto, N.; Okushio, K. and Hara, Y. (1998): Effect of black tea polyphenols on plasma lipids in cholesterol-fed rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 44: 337-342.

Mimoto, J.; Kiura, K.; Matsuo, K.; et al. (2000): (-)- Epigallocatechin gallate can prevent cisplatin-induced lung tumorigenesis in A/ J mice. *Carcinogenesis*. 21: 915-119.

Nakachi, K.; Suemasu, K.; Suga, K.; Takeo, T.; Imai, K. and Higashi, Y. (1998): Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients. *Jpn. J. Cancer Res*. 89: 254-261.

Nam, S.; Smith, D. M. and Dou, Q. P. (2001): Ester bond-containing tea polyphenols potently inhibit proteasome activity in vitro and in vivo. *J. Biol. Chem*. 276: 13322- 13330.

Nanjo, F.; Kida, K.; Suzuki, M.; Matsumoto, N. and Hara, Y. (1999): Identification of metabolites of (-)-epigallo-catechin gallate in the rat bile. *Chemistry and Health Promotion, 2nd International Conference on Food Factors*. Kyoto, Japan Abstract no. P013.

Ohno, Y.; Aoki, K.; Obata, K. and Morrison, A.S. (1985): Case-control study of urinary bladder cancer

in metropolitan Nagoya. Natl. Cancer Inst. Monogr. 69: 229- 234.

Ohno, Y.; Wakai, K.; Gen;a, K.; et al. (1995): Tea consumption and lung cancer risk: a case-control study in Okinawa, Japan. Jpn. J. Cancer Res., 86(11): 1027-1034.

Picard, D. (1996): The biochemistry of green tea polyphenols and their potential application in human skin cancer. Altern. Med. Rev., 1(1): 31-42.

Sano, T. and Sasako, M. (2001): Green tea and gastric cancer. N. Engl. J. Med. 344 (9): 675- 676.

Sartippour, M. R.; Shao, Z. M.; Heber, D.; et al. (2002): Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells. J. Nutr. 132: 2307- 2311.

Sasazuki, S.; Kodama, H.; Yoshimasu, K.; Liu, Y.; Washio, M.; Tanaka, K.; Tokunaga, S.; Kono, S.; Arai, H.; Doi, Y.; Kawano, T.; Nakagaki, O.;

Koyanagi, S.; Hiyamuta, K.; Nii, T.; Shirai, K.; Ideishi, M.; Arakawa, K.; Mohri, M. and Takeshita A. (2000): Relation between green tea consumption and the severity of coronary atherosclerosis among Japanese men and woman. Ann. Epidemiol. 10: 401- 408.

Sazuka, M.; Murakami, S.; Isemura, M.; Satoh, K. and Nukiwa, T. (1995): Inhibitory effects of green tea infusion on in vitro invasion an I vivo metastasis of mouse lung carcinoma cells. Cancer Lett. 98: 27-31.

Sesso, H. D.; Gaziano, J. M.; Buring, J. E. and Hennekens, C. H. (1999): Coffee and tea intake and the risk of myocardial infarction. Am. J. Epidemiol. 149: 162- 167.

Setiawan, V. W.; Zhang, Z. F.; Yu, G. P.; et al. (2001): Protective effect of green tea on the risks of chronic gastritis and stomach cancer. Int. J. Cancer. 92(4): 600-604.

Tarani, A.; Negri, E. and LaVecchia, C. (1996): Food and nutrient intake and risk of cataract. *Ann. Epidemiol.* 6: 41-46.

Tijburg, L. B. M.; Wiseman, S. A.; Meijer, G. W. and Weststrate, J. A. (1997): Effects of green tea, black tea, and dietary lipophilic antioxidants on LDL oxidizability and atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis.* 135: 37- 47.

Vinson, J. A. and Dabbagh, Y. A. (1998): Effect of green and black tea supplementation on lipid, lipid oxidation and fibrinogen in the hamster: mechanisms for the epidemiological benefits of tea drinking. *FEBS Lett.* 433: 44- 46.

Weisburger, J. H. (1999): Tea and health: the underlying mechanisms. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 220: 271- 275.

- Wiseman, S. A.; Balentine, D. A. and Frei, B. (1997):**
Antioxidants in tea. *Crit. Rev. Food Sci. nutr.* 37:
705- 718.
- Xu, Y.; Ho, C. T.; Amin, S. G.; Han, C. and Chung, F. L. (1992):** Inhibition of tobacco-specific nitrosamine-induced lung tumorigenesis in A/J mice by green tea and its major polyphenol as antioxidants. *Cancer Res.* 52: 3875-3879.
- Yamane, T.; Nakatani, H.; Kikuoka, N.; et al. (1996):** Inhibitory effects and toxicity of green tea polyphenols for gastrointestinal carcinogenesis. *Cancer.* 77(8 Suppl): 1662- 1667.
- Yang, C. S. and Chung, J. Y. (1999):** Growth inhibition of human cancer cell lines by tea polyphenols. *Curr. Pract. Med.* 2: 163-166.
- Yang, C. S. and Landau, J. M. (2000):** Effects of tea consumption on nutrition and health. *J. Nutr.* 130: 2409- 2412.

Yang, C. S. and Wang, Z. Y. (1993): Tea and cancer: a review. *J. Natl. Cancer Inst.* 58: 1038- 1049.

Yang, C. S.; Chen, L.; Lee, M. J.; Balentine, D.; Kuo, M. C. and Schantz, S. P. (1998): Blood and urine levels of tea catechins after ingestion of different amounts of green tea by human volunteers. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 7: 351-354.

Yang, C. S.; Chung, J. Y.; Yang, G. Y.; Chhabra, S. K. and Lee, M. J. (2000): Tea and tea polyphenols in cancer prevention. *J. Nutr.* 130: 472S- 478S.

Yang, C. S.; Lee, M. J. and Chen, L. (1999): Human salivary tea catechin levels and catechin esterase activities: implication in human cancer prevention studies. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 8: 83- 89.

Yang, C. S.; Maliakal, P. and Meng, X. (2002): Inhibition of carcinogenesis by tea. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 42: 25-54.

Yang, G. Y.; Liao, J.; Kim, K.; Yurkow, E. J. and Yang, C. S. (1998): Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by tea polyphenols. *Carcinogenesis*. 19: 611-616.

Yang, G. Y.; Liao, J.; Li, C.; et al. (2000): Effect of black and green tea polyphenols on c-Jun phosphorylation and H₂O₂ production in transformed and non-transformed human bronchial cell lines: possible mechanisms of cell growth inhibition and apoptosis induction. *Carcinogenesis*. 21: 2035-2039.

Yang, G.; Wang, Z. Y.; Kim, S. et al. (1997): Characterization of early pulmonary hyperproliferation and tumor progression and their inhibition by black tea in a 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis model with A/J mice. *Cancer Res*. 57: 1889- 1894.

Yang, T.T. and Koo, M. W. (1997): Hypocholesterolemic effects of Chinese tea. *Pharmacol. Res*. 35: 505- 512.

Yang, T.T. and Koo, M. W. (1997): Hypocholestrolemic effects of Chinese tea. *Pharmacol. Res.* 35(6): 505-512.

Yu, T. T. C.; Hsieh, C. C.; Wang, L.Y.; Yu, S. Z. Li, X. L. and Jin, T. H. (1995): Green-tea consumption and risk of stomach cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Causes Control.* 6(6): 532-538.